

Estatus epiléptico en niños:

aspectos generales diagnósticos y terapéuticos

Epileptic status on children: diagnostic and therapeutic general aspects

Cristóbal Espinoza Díaz, MD^{1,2,3*} <https://orcid.org/0000-0001-8608-8338>, Alexandra Cárdenas Bueno, MD^{4,5} <https://orcid.org/0000-0002-1021-5086>, Marisol Vázquez Zeas, MD^{4,6} <https://orcid.org/0000-0001-5808-898X>, Lessette García Klinger, MD⁷ <https://orcid.org/0000-0002-1086-6305>, Alexander Humberto Toscano Núñez, MD⁸ <https://orcid.org/0000-0003-0424-1197>, Lissette García Alvarado, MD⁹ <https://orcid.org/0000-0002-4894-7709>, Ingrid Ostaiza Veliz, MD^{10,11} <https://orcid.org/0000-0002-7998-1264>, Alexander Dalgo Pozo, MD⁸ <https://orcid.org/0000-0001-6603-3823>

¹Médico General. Universidad Católica de Cuenca. República del Ecuador.

²Maestrante en epidemiología Universidad de Cuenca. República del Ecuador.

³Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré".

⁴Especialista en Pediatría Universidad de Cuenca. República del Ecuador.

⁵Tutora del Posgrado de Pediatría. Universidad de Cuenca. República del Ecuador.

⁶Tutora de Internado Rotativo de Pediatría. Universidad Católica de Cuenca. República del Ecuador.

⁷Médico General. Universidad Laica Eloy Alfaro. Provincia de Manabí. República del Ecuador.

⁸Médico General. Universidad Técnica de Ambato. República del Ecuador.

⁹Médico General. Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. República del Ecuador.

¹⁰Médico General. Universidad de Guayaquil. República del Ecuador.

¹¹Máster en Urgencias Médicas. Universidad de Guayaquil. República del Ecuador.

*Autor de correspondencia: Cristóbal Ignacio Espinoza Díaz, MD. Universidad Católica de Cuenca. Provincia de Azuay. República del Ecuador. Teléfono: 0987714626
Correo electrónico: cristocristocristobal@hotmail.com

Resumen

El estatus epiléptico (EE) es una patología neurológica muy frecuente en los niños que requiere atención inmediata. Las convulsiones son descargas sincrónicas anormales y excesivas de neuronas en el cerebro que son reflejadas a través de un electroencefalograma, éstas tienen una clasificación basada en estados de acuerdo a su duración, y su expresión clínica depende de la extensión cerebral. Diversas guías internacionales definen el EE como una actividad clínica o electrográfica continua por más de 5 minutos, dicho esto, su incidencia varía de acuerdo a la edad, siendo los niños menores de 5 años los más afectados. Sin embargo, las tasas de recurrencia son considerablemente más altas por infecciones del sistema nervioso central y afectan en mayor proporción a niños de los países en vías de desarrollo. Específicamente las convulsiones febriles afectan a infantes que tengan mayor exposición a infecciones de cualquier origen, esto a su vez implica una tasa de mortalidad que es mayor en este grupo etario en comparación con los adultos. Su diagnóstico está centrado en identificar los episodios y realizar estudios complementarios para descubrir la causa subyacente, los cuales variarían según sea el caso: exámenes de laboratorio, punción lumbar y/o tomografía computarizada. Por otro lado, el tratamiento de los EE debe estar dirigido en detener las convulsiones lo más pronto posible, enfocándose en las medidas generales con especial atención a un buen manejo de la vía aérea y el uso asertivo de medicamentos.

Palabras Claves: Estatus Epiléptico, Convulsiones, Niños, Infecciones, Mortalidad.

Abstract

Epileptic status (ES) is a very common neurological pathology in children that requires immediate attention. Seizures are abnormal and excessive synchronous discharges of neurons in the brain that are reflected through an electroencephalogram, these have a classification based on states according to their duration and their clinical expression depends on brain activity extension. Several international guidelines define ES as a clinical or electrographic activity continues for more than 5 minutes, its incidence varies according to age, with children under 5 years being the most affected ones. However, recurrence rates are considerably higher due to central nervous system infections and affect children in developing countries to a greater extent. Specifically, febrile seizures affect infants who have greater exposure to infections of any origin, this in turn implies a mortality rate that is higher in this age group compared to adults. Its diagnosis is focused on identifying the episodes and carrying out complementary studies to discover the underlying cause, which will vary according to the case: laboratory tests, lumbar puncture and / or computed tomography. On the other hand, the treatment of ES should be aimed at stopping seizures as soon as possible, focusing on general measures with special attention to good airway management and assertive medication use.

Keywords: Epileptic status, Seizures, Children, Infections, Mortality.

El estatus epiléptico (EE) es la emergencia neurológica más frecuente en el niño, la cual requiere un inmediato y vigoroso manejo que en ocasiones plantea un desafío terapéutico al médico tratante, si estas medidas no son llevadas a cabo con prontitud la morbilidad y mortalidad aumenta de forma significativa; por lo tanto, los proveedores de atención deben ser conscientes de las complicaciones agudas y crónicas para aconsejar con precisión a los pacientes y sus familias¹⁻³.

El EE tiene una incidencia estimada de 18 a 23 por cada 100.000 niños por año y una mortalidad del 2% al 7%. El manejo incluye la administración rápida de medicamentos anticonvulsivos seleccionados adecuadamente, la identificación y el manejo de cualquier precipitante(s) de las crisis, así como la identificación y control de complicaciones sistémicas asociadas⁴.

Las pautas más recientes de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE, por sus siglas en inglés) proporcionan dos puntos temporales convulsivos del EE: el momento en el cual es probable que continúe la actividad convulsiva donde se requiere la administración de un medicamento de emergencia (5 min), y el momento en que podría conducir una crisis continua y por ende a daño neuronal permanente (30 min)⁵.

En la presente revisión bibliográfica se describen las principales características de la definición del EE, fisiopatología, diagnóstico y manejo en general según las últimas pautas.

Convulsión

Una convulsión es la manifestación clínica de una serie de descargas sincrónicas pero anormales y excesivas de neuronas que se encuentran en la corteza cerebral, esta actividad por lo general es intermitente y autolimitada con duración de segundos o pocos minutos, dependiendo de la causa. Durante un episodio convulsivo el electroencefalograma (EEG) muestra una actividad eléctrica anormal con cambios de voltaje, las características de las ondas dependen del tipo de convulsión que se presente, por ejemplo, cuando es focal la actividad eléctrica se limita a una sola región del cerebro, mientras que cuando ésta se extiende a otras regiones clínicamente puede verse como una crisis tónico-clónica³. Cuando la convulsión es prolongada o recurrente sin un retorno de la conciencia, esto constituye el EE⁵.

Definiciones, clasificación y epidemiología

Para la evaluación y manejo del EE, la Guía de la Sociedad de Atención Neurocrítica de 2012 define el EE como cinco minutos de actividad clínica o electroencefalográfica continua, estableciendo el objetivo de lograr el control definitivo del episodio dentro de los 60 minutos posteriores al inicio⁶. La Guía de la Sociedad Estadounidense de Epilepsia de 2016 para el manejo del EE mantiene la definición de cinco minutos de duración, sin subdividir según el tipo de crisis⁷.

La terminología utilizada para describir las diferentes etapas/fases convulsivas refleja la definición compleja y matizada del EE, los primeros cinco minutos de una convulsión se han denominado estado “prodrómico” o “estado epiléptico inci-

piente”⁸. La actividad convulsiva continua se puede subdividir en EE temprano (5–30 min), EE establecido (> 30 min) y EE refractario (EE continuo a pesar de la administración de 2-3 medicamentos anticonvulsivos con dosis adecuadas). Las intervenciones médicas para estabilizar al paciente e identificar cualquier precipitante subyacente se clasifican como “inmediatas”, lo que corresponde aproximadamente al EE incipiente. Los medicamentos anticonvulsivos se clasifican como “emergentes”, “urgentes” o “refractarios”⁷.

Las intervenciones emergentes corresponden con las definiciones temporales del EE temprano e intervenciones urgentes para un EE establecido, estos cambios semánticos dejan de clasificar el orden de los medicamentos y buscan enfatizar la importancia de la administración rápida y secuencial de los mismos. La directriz de la Sociedad Americana de Epilepsia proporciona un sistema híbrido en el que se define el orden de los medicamentos, pero los plazos para cada fase son más cortos que los proporcionados por algunos sistemas anteriores, sugiriendo que el manejo se considere como una “fase de terapia inicial” (5–20 min), una “segunda fase de terapia” (20–40 min) y una “tercera fase de terapia” (40–60 min)⁷.

A pesar de la necesidad de una intervención rápida para identificar cualquier etiología subyacente y poner fin a las convulsiones según las pautas recientes⁷, la variabilidad sustancial en la atención y los retrasos en la misma son comunes tanto en el entorno prehospitalario como hospitalario⁹.

Las estimaciones actuales de la incidencia del EE en niños varían según la edad, ésta es más alta en el período neonatal y disminuye hasta aproximadamente los cinco años⁴. Las estimaciones en el recién nacido hasta el primer año de vida son de aproximadamente 135-150 por cada 100.000 personas¹⁰ con una mayor incidencia en poblaciones vulnerables con afecciones neurológicas agudas o crónicas, esta población también tiene una incidencia mucho mayor de causas sintomáticas agudas de EE⁴. La incidencia del EE es relativamente baja entre las edades de 5 y 40 años¹¹, a lo largo de la vida pediátrica la estimación prospectiva integral del EE es de entre 17 y 23 por cada 100.000 niños⁴. Un estudio poblacional más reciente expone la incidencia entre 5 y 15 por cada 100.000 personas¹².

Las características epidemiológicas exclusivas de la población pediátrica incluyen una tasa relativamente más alta de recurrencia del EE¹³, debido a causas infecciosas¹⁴ o lesiones neoplásicas que lo ocasionan con mayor frecuencia¹⁵, adicionalmente tiene una ocurrencia más probable en niños sin diagnóstico de epilepsia¹⁶. En más del 75% de los casos, el EE puede ser la primera crisis en la vida del infante¹⁷.

La incidencia de la epilepsia varía entre los países desarrollados y aquellos en vías de desarrollo, en el primer grupo los nuevos casos por año se estiman en 33,3–82/100.000¹⁸, en contraste con el segundo donde la incidencia reportada es de 187/100.000^{18,19}. Estudios recientes mostraron que la incidencia máxima ocurre en el primer año de edad con una tasa de 102/100.000 casos por año, al igual que el grupo etario de 1 a 12¹⁸; en niños de 11 a 17 años es de 21-24/100.000 casos^{18,19}.

Las causas más comunes del EE en los niños son fiebre e infecciones del sistema nervioso central (SNC), otras causas incluyen: ingestión accidental de agentes tóxicos, anomalías del SNC, genéticas y trastornos metabólicos (hiponatremia, hipocalcemia, hipoglucemia, hipomagnesemia, fenilcetonuria). El curso fisiopatológico del EE en niños depende de la ausencia de anomalías anatómicas y condiciones predisponentes preexistentes del SNC, ya que es una condición resultante del fracaso de los mecanismos responsables de la terminación de procesos que conducen a convulsiones anormalmente prolongadas. Además puede tener consecuencias a largo plazo que incluye muerte, lesión y alteración de las redes neuronales, dependiendo del tipo y duración de las convulsiones⁵.

Fisiopatología

La mayoría de los investigadores han sugerido que el inicio de las convulsiones depende de un déficit en la inhibición neuronal, en particular la carencia de ácido γ -aminobutírico (GABA), el más importante neurotransmisor del SNC; alternatively, depende de la alteración de la función GABA que determina una estimulación prolongada y de alta intensidad. Otros estudios, en modelos animales experimentales demostraron que el N-metil-D-aspartato (NMDA) y el ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico, ambos receptores de glutamato, están involucrados en la fisiopatología de las crisis²⁰.

En referencia a las convulsiones febriles que pueden ocurrir en niños pequeños cuyo umbral convulsivo es más bajo, es debido a que éstos están expuestos a infecciones frecuentes del tracto respiratorio alto, otitis media, infección viral, entre otras en las cuales los infantes presentan temperatura alta^{20,21}. Los modelos animales sugieren el papel central de mediadores inflamatorios como IL-1, que podría causar un aumento en la estimulación neuronal y la aparición de convulsiones febriles²¹. Los estudios preliminares en niños parecen confirmar esta hipótesis, sin embargo, el significado aún se desconoce. Este tipo de convulsiones también podrían ser las manifestación de un proceso patológico severo como meningitis, encefalitis, absceso cerebral, entre otras²¹.

Las infecciones virales parecen estar involucradas en la patogénesis de las convulsiones, como se ha expuesto en estudios recientes donde se ha podido encontrar que el HHSV-6 (virus del herpes simple humano-6) estaba presente en al menos el 20% de los pacientes afectados por convulsiones febriles por primera vez²⁰⁻²². Otros informes también sugieren que la gastroenteritis por Shigella se ha asociado con este tipo de convulsión²³.

Factores de riesgo

Los principales están correlacionados con antecedentes familiares de convulsiones²⁴, temperatura elevada²⁵, discapacidad mental²⁶, respuesta demorada en la unidad de cuidados intensivos neonatales o parto prematuro²⁷, del mismo modo el abuso del alcohol y el tabaquismo de la madre en el embarazo duplica el riesgo de incidencia de convulsiones. Además, en el 30% de los niños en los que ocurre el primer episodio, la probabilidad de recurrencia aumenta²⁸.

Mientras que los factores de riesgo de las convulsiones febriles recurrentes incluyen: menor edad y duración del primer episodio, baja temperatura durante el primer episodio, antecedentes familiares positivos de este tipo de convulsión en un familiar de primer grado, período de tiempo corto desde la elevación de la temperatura y el inicio de la crisis²⁷. Los pacientes con todos estos factores de riesgo muestran más del 70% de probabilidad de un episodio recurrente de convulsiones, en contraste los pacientes con ninguno de ellos que tienen una probabilidad inferior al 20%²⁹.

Mortalidad

La tasa de mortalidad en las personas afectadas por la epilepsia es de 2 a 4 veces mayor que el resto de la población, y 5–10 veces más alta en niños. El riesgo de muerte temprana en infantes sin comorbilidad neurológica, es similar al de la población general y muchas defunciones no están relacionadas con las convulsiones sino con la discapacidad neurológica preexistente. Este aumento de riesgo es consecuencia de alteraciones neurometabólicas letales, complicaciones sistémicas y deceso directamente relacionado con estos sucesos. Este grupo incluye muerte súbita inesperada en epilepsia (MSIEP), que representa la causa más común de fallecimiento relacionado con esta enfermedad en niños, lo cual es poco frecuente pero el riesgo aumenta si la epilepsia persiste hasta la edad de adultos jóvenes^{26,28}. Las tasas globales son entre 2,7 y 6,9 muertes por 1.000 niños cada año; la MSIEP relacionada a la mortalidad en niños es de aproximadamente 1,1 a 2 casos/10.000 infantes por año²⁸.

Diagnóstico

Una de las condiciones más difíciles de tratar en una emergencia es el EE donde la presentación clínica puede variar, dependiendo del tipo de convulsiones, etapa y condiciones previas del paciente pediátrico. El diagnóstico se basa en la identificación de convulsiones continuas o recurrentes y es fácil de reconocer en el curso de movimiento tónico clónicos generalizados.

En pacientes con EE y temperatura corporal superior a 38,5 °C, una punción lumbar podría estar considerada cuando se sospecha etiología infecciosa a nivel de SNC, la leucocitosis y pleocitosis se pueden encontrar en el líquido cefalorraquídeo incluso si no hay infección del mismo. Las Guías de la Asociación Americana de Pediatría (AAP) en el manejo médico de pacientes pediátricos con convulsiones febriles no recomienda realizar pruebas de diagnóstico de forma rutinaria, incluida la punción lumbar, excepto si existen otros criterios asociados que ameriten realizarla²². Las pautas del Colegio Estadounidense de Médicos de Emergencia sugieren que la punción lumbar debe solicitarse en casos de inmunodepresión, signos clínicos de meningitis, convulsiones persistentes e infecciones recientes del SNC²².

Del mismo modo ocurre con la solicitud de la tomografía computarizada (TC) durante la primera presentación clínica de convulsiones y en condiciones clínicas que podrían aumentar el riesgo de complicaciones. Una TC encefálica sin medio de contraste es la primera prueba recomendada para determinar neoformaciones y lesiones cerebrales como he-

morragias y/o infartos. Una TC con medio de contraste podría ser necesaria para confirmar sospecha de diagnóstico de tumores cerebrales o hematoma subdural. Un estudio ha demostrado que los pacientes pediátricos con crisis febriles complejas y clínica normal, y aquellos con convulsiones febriles sin causa aguda evidente en la anamnesis rara vez tiene una TC positiva, por lo tanto, este examen podría posponerse³⁰, el uso de EEG en la sala de emergencias también está restringido al diagnóstico diferencial³¹.

Manejo terapéutico

El objetivo principal de la terapia durante el EE es detener las convulsiones antes de que las células neurales se dañen irreversiblemente, éste es difícil de controlar a medida que aumenta la duración; por esta razón es importante comenzar un tratamiento farmacológico oportuno y ajustado al peso del paciente. Para ello es indispensable que se tenga claro el protocolo a seguir con la finalidad de disminuir el tiempo de duración de la crisis y sus complicaciones.

Las recomendaciones de ILAE 2017 relacionan el tratamiento farmacológico con el tiempo (1), describiéndose de la siguiente forma:

- T1: es el período en el que se debe iniciar el tratamiento de emergencia del EE.
- T2: es el período después del cual las convulsiones pueden provocar las modificaciones en las redes neuronales, muerte de neuronas y déficit funcional.
- T3: se caracteriza por ser un EE refractario, en este caso ya que el estatus sigue a pesar del tratamiento se recomienda el ingreso a la unidad de cuidados intensivos pediátrica.

Medidas generales de apoyo

El primer enfoque en el EE debe centrarse en el manejo de la vía respiratoria, ventilación y circulación adecuada. Es importante proteger a los pacientes de lesiones causadas por movimientos incontrolados, de igual manera se recomienda colocar al paciente en una posición lateral para evitar la broncoaspiración y colocar un catéter venoso periférico, es primordial monitorear los signos vitales (frecuencia cardíaca, presión arterial, saturación de oxígeno y temperatura). Se debe de igual manera hacer un análisis de sangre rápido para reconocer si existe hipoglucemia o intoxicación³².

La mayoría de los fármacos utilizados para tratar el EE suprimen el impulso respiratorio, por lo tanto, es importante tomar precauciones para reconocer y tratar sus efectos secundarios. Las pautas en el tratamiento proporcionan la base para manejar el EE de manera óptima en la sala de emergencias; el 80% de los pacientes con convulsiones simples responden al tratamiento inicial, incluidos aquellos que desarrollarán un EE. El factor más importante es usar medicamentos efectivos a las dosis apropiadas y la terapia puede ser optimizada eligiendo la secuencia correcta de medicamentos³². En la **Figura 1** se resumen los principales fármacos recomendados de forma secuencial⁷.

Conclusión

El EE tiene importantes tasas de incidencia y mortalidad en la población pediátrica, por lo cual su manejo debe ser efectivo para una rápida identificación y asertiva administración de medicamentos. La incidencia de esta condición varía según la edad, siendo más alta antes de los 5 años. Sin embargo, en más de 75% de los casos el EE puede ser la primera crisis en la vida del infante. El EE se origina ante una falla en los mecanismos regulatorios de la activación neuronal, lo cual puede provocar lesión y/o muerte neuronal y alteración de sus redes dependiendo del tipo y duración de la crisis. Específicamente las convulsiones febriles pueden implicar una patología severa como meningitis, encefalitis y absceso cerebral, o pueden tener de origen entidades menos severas como infecciones virales. Los factores de riesgo más destacados para el EE son los antecedentes familiares de convulsiones, discapacidad mental y abuso de alcohol y/o tabaco durante el embarazo, en el caso de la convulsión febril es ser menor de 5 años, la duración del primer episodio y la baja temperatura durante el mismo. El diagnóstico es eminentemente clínico y los métodos complementarios se realizan para determinar la causa subyacente, de esta manera se puede proseguir a tratamientos con los medicamentos adecuados en dosis apropiadas, considerando la protección del paciente de movimientos incontrolados, su posición y monitoreo de signos vitales.

Referencias

1. Trinka E, Kälviäinen R. 25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus. *Seizure*. enero de 2017;44:65-73.
2. Mountz JM, Patterson CM, Tamber MS. Pediatric Epilepsy: Neurology, Functional Imaging, and Neurosurgery. *Semin Nucl Med*. 2017;47(2):170-87.
3. Falco-Walter JJ, Scheffer IE, Fisher RS. The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy Research* [Internet]. 1 de enero de 2018;139:73-9. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920121117303819>
4. Smith DM, McGinnis EL, Walleigh DJ, Abend NS. Management of Status Epilepticus in Children. *J Clin Med* [Internet]. 13 de abril de 2016;5(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4850470/>
5. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* [Internet]. octubre de 2015;56(10):1515-23. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/epi.13121>
6. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. agosto de 2012;17(1):3-23.
7. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr* [Internet]. 2016;16(1):48-61. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4749120/>

8. Alford EL, Wheless JW, Phelps SJ. Treatment of Generalized Convulsive Status Epilepticus in Pediatric Patients. *J Pediatr Pharmacol Ther.* agosto de 2015;20(4):260-89.
9. Sánchez Fernández I, Abend NS, Agadi S, An S, Arya R, Brenton JN, et al. Time from convulsive status epilepticus onset to anti-convulsant administration in children. *Neurology.* 9 de junio de 2015;84(23):2304-11.
10. Martinos MM, Pujar S, O'Reilly H, Haan M de, Neville BGR, Scott RC, et al. Intelligence and memory outcomes within 10 years of childhood convulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav [Internet].* 1 de junio de 2019;95:18-25. Disponible en: [https://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050\(18\)30995-8/abstract](https://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050(18)30995-8/abstract)
11. Sánchez S, Rincon F. Status Epilepticus: Epidemiology and Public Health Needs. *Journal of Clinical Medicine [Internet].* agosto de 2016;5(8):71. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/5/8/71>
12. Dham BS, Hunter K, Rincon F. The epidemiology of status epilepticus in the United States. *Neurocrit Care.* junio de 2014;20(3):476-83.
13. Sánchez Fernández I, Abend NS, Agadi S, An S, Arya R, Carpenter JL, et al. Gaps and opportunities in refractory status epilepticus research in children: A multi-center approach by the Pediatric Status Epilepticus Research Group (pSERG). *Seizure [Internet].* febrero de 2014;23(2):87-97. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1059131113002811>
14. Lingappa L, Konanki R, Patel R, Vooturi S, Jayalakshmi S. Clinical profile and outcome of refractory convulsive status epilepticus in older children from a developing country. *Seizure [Internet].* marzo de 2016;36:31-5. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1059131116000261>
15. Sculier C, Gainza-Lein M, Sánchez Fernández I, Loddenkemper T. Long-term outcomes of status epilepticus: A critical assessment. *Epilepsia [Internet].* octubre de 2018;59(Suppl Suppl 2):155-69. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6221081/>
16. Sillanpää M, Schmidt D. Long-term outcome of medically treated epilepsy. *Seizure [Internet].* enero de 2017;44:211-6. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1059131116301418>
17. Vásquez A, Gainza-Lein M, Fernández IS, Abend NS, Anderson A, Brenton JN, et al. Hospital Emergency Treatment of Convulsive Status Epilepticus: Comparison of Pathways From Ten Pediatric Research Centers. *Pediatric Neurology [Internet].* 1 de septiembre de 2018;86:33-41. Disponible en: [https://www.pedneur.com/article/S0887-8994\(18\)30231-5/abstract](https://www.pedneur.com/article/S0887-8994(18)30231-5/abstract)
18. Giussani G, Cricelli C, Mazzoleni F, Cricelli I, Pasqua A, Pecchioli S, et al. Prevalence and incidence of epilepsy in Italy based on a nationwide database. *Neuroepidemiology.* 2014;43(3-4):228-32.
19. Lv R-J, Wang Q, Cui T, Zhu F, Shao X-Q. Status epilepticus-related etiology, incidence and mortality: A meta-analysis. *Epilepsy Res.* 2017;136:12-7.
20. Mahyar A, Ayazi P, Orangpour R, Daneshi-Kohan MM, Sarokhani MR, Javadi A, et al. Serum interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha in febrile seizures: is there a link? *Korean J Pediatr [Internet].* octubre de 2014;57(10):440-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4219946/>
21. Francis JR, Richmond P, Robins C, Lindsay K, Levy A, Effler PV, et al. An observational study of febrile seizures: the importance of viral infection and immunization. *BMC Pediatrics [Internet].* 3 de diciembre de 2016;16(1):202. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0740-5>
22. Michelson KA, Lyons TW, Johnson KB, Nigrovic LE, Harper MB, Kimia AA. Utility of Lumbar Puncture in Children Presenting With Status Epilepticus. *Pediatr Emerg Care.* agosto de 2017;33(8):544-7.
23. Khan WA, Griffiths JK, Bennish ML. Gastrointestinal and Extra-Intestinal Manifestations of Childhood Shigellosis in a Region Where All Four Species of Shigella Are Endemic. *PLOS ONE [Internet].* 17 de mayo de 2013;8(5):e64097. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0064097>
24. Chung S. Febrile seizures. *Korean J Pediatr [Internet].* septiembre de 2014;57(9):384-95. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4198953/>
25. Leung E, McArdle K, Wong LS. Risk-adjusted scoring systems in colorectal surgery. *International Journal of Surgery [Internet].* 1 de enero de 2011;9(2):130-5. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1743919110004802>
26. Donner EJ, Camfield P, Brooks L, Buchhalter J, Camfield C, Loddenkemper T, et al. Understanding Death in Children With Epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2017;70:7-15.
27. Leung AK, Hon KL, Leung TN. Febrile seizures: an overview. *Drugs Context [Internet].* 16 de julio de 2018;7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6052913/>
28. Berg AT, Nickels K, Wirrell EC, Geerts AT, Callenbach PMC, Arts WF, et al. Mortality risks in new-onset childhood epilepsy. *Pediatrics.* julio de 2013;132(1):124-31.
29. Serafini G, Ingelmo PM, Astuto M, Baroncini S, Borrometi F, Bortone L, et al. Preoperative evaluation in infants and children: recommendations of the Italian Society of Pediatric and Neonatal Anesthesia and Intensive Care (SARNePI). *Minerva Anestesiol.* abril de 2014;80(4):461-9.
30. Cerisola A. Comentario sobre: Febrile seizures: Guideline for the neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. Subcommittee on Febrile Seizures; American Academy of Pediatrics. *Pediatrics* 2011;127(2):389-94. *Archivos de Pediatría del Uruguay [Internet].* 2013;84(1):55-6. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1688-12492013000100011&lng=en&nrm=iso&tng=es
31. Minardi C, Minacapelli R, Valastro P, Vasile F, Pitino S, Pavone P, et al. Epilepsy in Children: From Diagnosis to Treatment with Focus on Emergency. *Journal of Clinical Medicine [Internet].* 2 de enero de 2019;8(1):39. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/1/39>
32. Hsieh DT, Chang T, Tsuchida TN, Vezina LG, Vanderver A, Siedel J, et al. New-onset afebrile seizures in infants. *Neurology [Internet].* 12 de enero de 2010;74(2):150-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2809027/>