

Estado epiléptico en niños: experiencia de un hospital de alta complejidad en Medellín, Colombia

Status epilepticus in children: experience of a high complexity hospital in Medellín, Colombia

Lorena Patricia Otero Palacio (1), Yurany Andrea Herrera Gómez (1), José William Cornejo Ochoa (2), Jaime Carrizosa Moog (3), Julieth Henao Villegas (4)

RESUMEN

OBJETIVO: describir las características clínicas, electroencefalográficas, imagenológicas y etiológicas de niños y adolescentes mayores de un mes de vida y menores de 14 años, con diagnóstico de estado epiléptico (EE), atendidos entre enero del 2005 y diciembre del 2015 en el Hospital Universitario San Vicente Fundación (HUSVF) en Medellín, Colombia.

MATERIALES Y MÉTODOS: estudio descriptivo, retrospectivo. Se describieron los datos clínicos, demográficos, imagenológicos y etiológicos de las historias clínicas recolectadas en el periodo mencionado. Se incluyeron pacientes con edad ≤ 14 años, excepto los neonatos. Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico IBM SPSS Statistics 21.0.

RESULTADOS: se obtuvieron 234 registros, correspondientes a 348 episodios de EE. La edad promedio de presentación fue de 3,2 años ($\pm 2,7$ DE). La presentación clínica más frecuente fue la convulsión tónico-clónica generalizada, seguida por la convulsión focal motora. Existió el antecedente personal de epilepsia en el 50,9%. Las principales etiologías fueron fiebre (60,6%), malformaciones del sistema nervioso central (32,6%) y suspensión de anticonvulsivantes (13%). Los hallazgos imagenológicos más frecuentes fueron la hidrocefalia y las malformaciones del desarrollo cortical. El tratamiento de primera línea fue con benzodiazepinas, seguido por fenitoína y fenobarbital. El 9% requirieron medicamentos de tercera línea. La mortalidad fue de 1,2%.

CONCLUSIÓN: los resultados encontrados fueron similares a los descritos en otras poblaciones. La etiología del EE es heterogénea. Adicionalmente, se encontró que la suspensión de medicamentos constituye una causa importante de EE en nuestra población.

PALABRAS CLAVE: estado epiléptico; etiología; radiología; pediatría; tratamiento de urgencia (DeCS).

SUMMARY

OBJECTIVE: To describe the clinical, electroencephalographic, imaging and etiological characteristics of children and adolescents older than one month of life and under 14 years of age with a diagnosis of status epilepticus (SE) attended from January 2005 to December 2015 at San Vicente University Hospital in Medellín, Colombia.

MATERIALS AND METHODS: Retrospective descriptive study. It included clinical, demographic, imaging and etiology data recorded in the clinical charts from January 2005 to December 2015. Patients under 14 years of age were included except neonates. The IBM SPSS Statistics 2.0 program was used to analyze the data.

RESULTS: 234 patients with 348 episodes of SE were included. The average age at presentation was 3.2 years (± 2.7 SD). The most common clinical presentation was generalized tonic clonic seizure followed by focal motor seizure. The antecedent of epilepsy was found in 50.9% of the patients. The main etiologies were fever

- (1) Residente de Pediatría, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
- (2) Neurólogo Clínico, Neurólogo Infantil, Master en Epidemiología, Profesor Titular del Departamento de Pediatría y Puericultura de la Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
- (3) Neurólogo Infantil, Profesor Titular del Departamento de Pediatría y Puericultura de la Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
- (4) Estudiante de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

(60.6%), brain malformations (32.6%) and the withdrawal of antiepileptic drugs (13%). The most frequent imaging findings were hydrocephalus and cortical developmental disorders. The first-line treatments were benzodiazepines followed by phenytoin and phenobarbital. Nine percent required third-line medications. Mortality was 1.2%.

CONCLUSION: The results of our study were similar to those described in other populations. SE was characterized by heterogeneous etiology. It was found that the withdrawal of medications was an important cause of SE in our study.

KEYWORDS: status epilepticus; etiology; radiology; pediatrics; emergency treatment (MeSH)

INTRODUCCIÓN

El estado epiléptico (EE) representa una emergencia neurológica potencialmente mortal que requiere evaluación, diagnóstico y tratamiento inmediato (1,2). En 1999 Lowenstein y colaboradores (3) lo redefinieron como “una convulsión continua de más de cinco minutos de duración o dos convulsiones entre las cuales no hay recuperación completa de la conciencia”. Esta última definición ha sido aceptada por los clínicos y adoptada como guía en el tratamiento de urgencias (2- 5). La incidencia del EE en niños proviene de instituciones de tercer nivel de atención y oscila entre 10 y 38/100.000 niños por año (6-9). EL EE no es una enfermedad sino una condición con una gran variedad de etiologías que cambian según la edad del paciente (10-15). Los estudios coinciden en que la presentación clínica más común son las convulsiones tónico-clónicas generalizadas (9,13,16). Dentro del abordaje del paciente pediátrico con EE, el electroencefalograma (EEG) aporta valiosa información para establecer el origen focal o generalizado de la crisis, lo cual es muy relevante en el proceso diagnóstico y en el abordaje del tratamiento específico (6,17). Las neuroimágenes son esenciales cuando la etiología del EE es desconocida, ya que en algunos pacientes permiten orientar el diagnóstico etiológico, y sus hallazgos pueden modificar la intervención terapéutica en el periodo agudo (6,11). En Colombia no hay estudios realizados de EE en niños y por lo tanto el objetivo de obtener datos locales del EE pediátrico, específicamente en el Hospital Universitario San Vicente Fundación (HUSVF), resulta necesario y pertinente.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trató de un estudio descriptivo, retrospectivo. Se incluyeron registros clínicos pertenecientes a pacientes pediátricos mayores de un mes y menores de 14 años con diagnóstico de EE atendidos en el HUSVF en Medellín, Colombia, entre enero del 2005 y diciembre del 2015. Se empleó la definición de EE como convulsión continua mayor o igual a cinco minutos, o dos o más crisis convulsivas sin recuperación completa de la conciencia entre los episodios. Se excluyeron los neonatos.

Procedimiento de recolección de datos y procesamiento de la información

La identificación de las historias clínicas se hizo a través de los códigos CIE-10 correspondientes a EE (G41.0 - G41.1- G41.2 - G41.8 - G41.9). Debido a los cambios en la definición de EE, se hizo una búsqueda de los códigos CIE 10 asociados a convulsión diferentes a los de EE, para detectar posibles episodios que también cumplieran con los criterios de inclusión (R56.8 - I67.8 - F44.5 -G40.9 - R56.8 - R56.0 - R56.8 - R56.8 - G40.3 - G40.2).

Una vez obtenidas las historias clínicas, se verificaron los criterios de inclusión y se ingresó la información a la base de datos creada en formato Excel. Se exportaron los registros al programa estadístico IBM SPSS Statistics 21,0 para el análisis correspondiente.

Se utilizó la clasificación para caracterizar el tipo de EE con base en la nueva terminología de la Liga Internacional contra la Epilepsia. Todos los pacientes fueron evaluados por pediatra y/o neurólogo pediatra.

Aspectos éticos

El presente estudio fue observacional, de carácter retrospectivo y sustentado en registros de historias clínicas, por lo que no requirió la firma de consentimientos informados. Se mantuvo la garantía de no divulgación pública de los datos individuales usados y se conservó el anonimato de los pacientes y de sus datos personales. Este estudio se realizó bajo las normas colombianas vigentes acerca de la investigación en seres humanos, consignadas en la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud (18). El protocolo de este proyecto de investigación se presentó previamente ante el Comité de Ética Médica del HUSVF y de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia y fue aprobado por ambas instituciones.

RESULTADOS

En la búsqueda de EE de acuerdo con el CIE 10, se registraron 268 episodios en 154 pacientes. De los registros, 29 (10,8%) cumplieron con la definición de EE de dos o

más convulsiones sin recuperación completa de la conciencia entre ellas. Los 239 episodios restantes (89,2%) se presentaron como una convulsión continua igual o mayor de cinco minutos de duración. Se obtuvo un total de 6390 registros con los códigos del CIE 10 diferentes a EE. Se realizó entonces una muestra aleatoria del 10% (639 historias) para analizar si cumplían criterios de EE y se evidenció que 80 (12,5%) lo hacían. El código CIE10 más empleado fue R560 (51,3%) que corresponde a otras convulsiones no especificadas, seguido de R568 (22,5%) correspondiente a convulsiones febriles y G409 (16,3%) de epilepsia no especificada. Al final se incluyeron 348 episodios.

Datos demográficos

Del total de los pacientes, 126 (53,8%) eran hombres, la mayoría residía en área urbana (189, 80,7%) y la edad media fue de 3,2 años ($\pm 2,7$ DE). Se evidenció un mayor número de EE en niños menores de tres años de edad (33,3%) (tabla 1).

Presentación clínica

La presentación clínica más frecuente del EE fue la convulsión tónico-clónica generalizada (42%), seguida por la convulsión focal motora (22,7%). Las crisis focales secundariamente generalizadas se presentaron en un 18,1%, las tónicas en un 12,1% y las mioclónicas en un 0,4%. El

estado epiléptico no convulsivo se diagnosticó en un 1,2% de manera retrospectiva, mediante los hallazgos electroencefalográficos (véase apartado de electroencefalograma). En 3,3% de los episodios no se obtuvo registro del tipo de crisis en la historia clínica.

Etiología

El antecedente de epilepsia se documentó en el 50,9% de los pacientes. A su vez un 28,7% habían presentado un EE anteriormente. El 66% de los episodios tenían antecedente de epilepsia. La causa más frecuente de EE fue la fiebre, en 211 eventos (60,6%) (tabla 2). El 68% de los EE febriles ocurrieron en pacientes con enfermedad neurológica previa. En 19 episodios de EE febril (9%) se encontraron infecciones agudas del sistema nervioso central (SNC): ocho con encefalitis viral, dos casos de meningitis por *Streptococcus pneumoniae*, un caso por *Enterococcus faecalis* y ocho sin aislamiento microbiológico específico. La presencia de malformaciones congénitas en el SNC ocupa el segundo lugar en orden de etiología, con 93 (32,6%) episodios. De estas, el 13% corresponde a trastornos de la migración neuronal, 11,5% a hidrocefalia congénita, 2,9% a agenesia del cuerpo caloso y los demás con hallazgos menos frecuentes como síndrome de Dandy Walker o malformación de la vena de Galeno.

Los trastornos hidroelectrolíticos, la hipoglicemia y las epilepsias genéticas ocuparon menos del 1% como causa del EE, mientras que el VIH y la neurofibromatosis no se asociaron a este (tabla 2).

Hallazgos imagenológicos

Se realizaron en total 185 neuroimágenes: 118 tomografías (TAC) y 67 resonancias nucleares magnéticas (RNM), de las cuales 48 (41%) y 32 (48%) fueron anormales, respectivamente. En las TAC realizadas se encontraron hallazgos agudos en 21 casos (18%) y crónicos en 22 (19%). Las 70 TAC restantes (59%) fueron normales.

Con respecto a las RNM, 10 (14,9%) reportaban hallazgos agudos y 20 (29,9%) presentaron alteraciones antiguas o crónicas. Las demás resonancias se informaron como normales (37,5%). Los hallazgos imagenológicos más frecuentes fueron hidrocefalia, seguido de lesiones hipóxico-isquémicas y los trastornos de la migración neuronal, principalmente esquizencefalia de labio abierto.

Electroencefalograma (EEG)

No se realizó ningún estudio electroencefalográfico durante el episodio agudo, ya que en el servicio de urgencias no se contaba con el equipo de electroencefalografía. Una vez estabilizados los pacientes desde el punto de

Tabla 1. Variables sociodemográficas de pacientes pediátricos con estado epiléptico atendidos en el Hospital Universitario San Vicente Fundación en Medellín, Colombia (2005-2015)

Pacientes N: 234	
Sexo	N (%)
Masculino	126 (53,8)
Femenino	108 (46,2)
Procedencia	
Urbano	189 (80,7)
Rural	45 (19,3)
Episodios N: 348	
Edad de presentación (años)	
> 1 mes < 1 año	69 (19,8)
1-2	116 (33,3)
3-4	64 (18,3)
5-6	54 (15,5)
7-10	39 (11,2)
> 10 < 15	6 (1,7)

Tabla 2. Etiología del estado epiléptico en pacientes pediátricos atendidos en el Hospital Universitario San Vicente Fundación en Medellín, Colombia (2005-2015) (N: 348)

Etiología	No (%)
Fiebre	211 (60,6)
Malformaciones congénitas SNC	93 (32,6)
Suspensión medicación	45 (13)
Hipoxia	35 (10)
Enfermedad metabólica	34 (9,8)
Idiopática	22 (6,3)
Infección aguda SNC	20 (5,7)
Secuelas de ECV	9 (2,5)
Enfermedades autoinmunes	8 (3)
TEC agudo	8 (3)
Infección crónica SNC	6 (1,7)
Intoxicación	6 (1,7)
Neoplasia	4 (1,1)
Enfermedad cerebrovascular	3 (0,8)

hemodinámico y clínico, se realizaron 115 EEG (43%) en otra dependencia del hospital. De esos EEG, 50 registraban actividad epileptiforme: 41 (82%) de origen focal y 9 (18%) de origen generalizado. En cuatro episodios (1,2%) se documentó el estado epiléptico no convulsivo de manera retrospectiva. En 13 pacientes (3,7%) se hizo videoelectroencefalograma y cinco de ellos ingresaron a la unidad de cuidados intensivos pediátricos.

Tratamiento

En el 70% de los episodios se usaron las benzodiazepinas como medicamentos de primera línea, siendo el midazolam en bolo el más usado (54%) (tabla 2). El tratamiento de segunda línea se administró en 65% de los casos y la fenitoína (39%) fue el anticonvulsivante más empleado, seguida del fenobarbital (21%). Los medicamentos de tercera línea se indicaron en 9,2% y la infusión con midazolam fue el de elección. Una vez superado el EE, el 42,8% necesitó de dos o más anticonvulsivantes como medicamentos de mantenimiento. Los demás requirieron solo monoterapia con fenobarbital (13,5%), ácido valproico (13,8%), fenitoína (7,2%) y levetiracetam (6%) (tabla 3).

El tiempo desde el inicio del EE hasta la primera atención médica se reportó en el 59,7% de las historias clínicas, pero los valores fueron muy dispersos por lo que el promedio de tiempo no fue confiable. La mediana fue de 30

minutos (p25- 10: p75- 60). En este estudio fue imposible definir el tiempo de respuesta farmacológica, por carecer de datos suficientes en las historias clínicas. El 17,5% (61 episodios) de los EE requirieron ingreso a la unidad de cuidados intensivos pediátricos, con una estancia promedio de 4,1 días. El 82,5% se trataron en el servicio de urgencias o en el área de hospitalización, con un promedio de estancia hospitalaria de 7,6 días. Seis pacientes fallecieron (1,2%): tres por el EE y tres por broncoaspiración. Se encontró que 52 pacientes (33%) ingresaron dos o más veces por EE, todos con el antecedente de epilepsia, y el EE se desencadenó por suspensión de medicamentos anticonvulsivante o por fiebre.

DISCUSIÓN

La distribución del EE por género fue similar a lo encontrado en la literatura, con una presentación ligeramente mayor en el género masculino (53,8%). En los estudios del Reino Unido, Sudáfrica y los Balcanes el porcentaje oscila entre 54% y 62% para los hombres (14,19,20). El EE es más frecuente en niños menores de cinco años, con una mayor incidencia en menores de dos años (13,14,19,21). El estudio londinense de Chin y Neville (9) reporta una incidencia calculada de EE convulsivo (EEC) de 10-28/100.000/año. La incidencia va disminuyendo conforme aumenta la edad, siendo de 51/100.000 en niños menores de un año,

Tabla 3. Uso de medicamentos para el control de estado epiléptico en pacientes pediátricos atendidos en el Hospital Universitario San Vicente Fundación en Medellín, Colombia (2005-2015) (N: 348)

Medicamentos de primera línea	N (%)
Midazolam	189 (54)
Diazepam	41 (12)
Midazolam + diazepam	15 (4)
No recibieron	103 (30)
Medicamentos de segunda línea	
Fenitoína	137 (39)
Fenobarbital	72 (21)
Ácido Valproico	2 (1)
Combinación	14 (4)
No recibieron	122 (35)
Medicamentos de tercera línea	
Midazolam en infusión	23 (6,6)
Tiopental	1 (0,3)
Otros	8 (2,3)
No recibieron	316 (90,8)

mientras que para los grupos de edad comprendidos entre 1 y 4 años, 5 y 9 años y 10 y 15 años esta es de 29/100.000, 5-9/100.000 y de 2/100.000, respectivamente. Un estudio más reciente en Estados Unidos tiene una incidencia de 14/100.000 por año en niños menores de 10 años (22). En nuestro estudio, la edad promedio de presentación fue de 3,2 años. La mayoría de los episodios (71 %) se presentaron en niños menores de cinco años, con una mayor frecuencia entre el primer y el segundo año de vida.

La presentación clínica más frecuente fue la convulsión tónico-clónica generalizada (42%). Este hallazgo es similar a otros estudios, aunque con un porcentaje menor cuando se compara con el informe de Chin y Neville (9), en el que la frecuencia de aparición tónico-clónica llegó hasta un 86 %. En segundo lugar, los pacientes presentaron convulsiones focales motoras y focales que se generalizan en 22,7% y 21,3%, respectivamente. La sumatoria de presentaciones focales es de 44%, constituyéndose así en el mayor tipo de presentación. Los episodios de EE son más frecuentes en los niños con epilepsia preexistente. El antecedente de epilepsia se encontró en el 36% de los pacientes hospitalizados por EE en Liverpool y en el 39,2% en un estudio poblacional japonés (19,23). Estos datos son menores a lo encontrado en nuestro estudio, donde el antecedente de epilepsia estuvo presente en 50,9% de los pacientes. Esto podría explicarse por varias posibilidades: pacientes con epilepsia refractaria, no adherencia o suspensión de la medicación y ser el HUSVF un centro de referencia pediátrico en urgencias a nivel local y regional.

El EE febril es responsable de la mayoría de los casos en los niños menores de dos años. Las etiologías sintomáticas remotas y criptogénicas representan la mayoría de los casos en niños de mayor edad (6,24). En nuestro estudio la principal etiología fue la fiebre, en un 60,6%, seguida por malformaciones congénitas (32%), suspensión de medicación anticonvulsivante (13,0%) y encefalopatía hipóxico-iscuémica (11,6%).

En un estudio iraní, la causa más común fue la fiebre, en todos los grupos etarios, con 57% en menores de 12 meses, 45% entre 1-3 años y 50% en mayores de 3 años (24). Además, en este último grupo etáreo la suspensión de medicación anticonvulsivante fue otra causa importante en Irán, con un 21,5%. En nuestro estudio se encontró que la suspensión de los fármacos anticonvulsivantes es un factor desencadenante de EE en un 12% de los casos. El hallazgo se puede explicar por variables de condiciones sociales y del sistema de salud vigente como, por ejemplo, población sin afiliación al sistema de salud, difícil acceso geográfico, terminación de contratos con instituciones prestadoras de salud, no suministro o suspensión voluntaria de medicamentos, compra particular de medicamentos, cambios de marca, bajo nivel educativo o creer que el tratamiento es temporal.

Las neuroimágenes se realizaron en el 53% de los casos. De estas, el 43,2% fueron anormales. Un estudio inglés encontró que el 37,5% tenían TAC durante la fase aguda, similar a lo observado por nosotros (34,7%). Durante el seguimiento, 31% tuvieron RNM con anomalías estructurales, mientras en nuestro estudio el 44,8% presentó hallazgos anormales (25).

En nuestro estudio, el 43% de los pacientes tenía electroencefalograma y el 3,7% videoelectroencefalograma. Esto es llamativo, pues la ausencia de electroencefalógrafo en urgencias y en la unidad de cuidado intensivo pediátrica limita la posibilidad de verificar la respuesta a las medidas terapéuticas tomadas y diagnosticar EE no convulsivos.

Al igual que lo reportado en la literatura mundial, se observó que los medicamentos de primera línea más usados son las benzodiazepinas (70%), de acuerdo con las recomendaciones de diferentes guías, como la de la Sociedad Americana de Epilepsia, y del estudio Rapid Anticonvulsant Medication Prior to Arrival Trial (Rampart) (2,10,26-30). El midazolam fue el medicamento de primera línea más usado (54%) en nuestro estudio. Otro estudio colombiano en adolescentes y adultos demostró que como manejo de primera línea solo el 2,4% de los pacientes recibió exclusivamente una benzodiazepina, el 32,1% un anticonvulsivante diferente a benzodiazepina, y el 50% recibió combinaciones de benzodiazepinas con otro anticonvulsivante (28).

En nuestro estudio, la fenitoína (39%) y el fenobarbital (21%) fueron los fármacos de elección en la segunda fase del EE (t2). El trabajo de Gilad (31) analizó a 49 pacientes que recibieron ácido valproico y a 25 que recibieron fenobarbital. La eficacia fue similar para ambos fármacos en el control de la crisis (87,8% vs. 88%) y la tolerabilidad también fue parecida.

En el estudio se encontró que el 9,2% de los casos requirieron medicamentos de tercera línea. El más usado fue la infusión continua de midazolam (71,8%) como en un estudio multicéntrico prospectivo de 111 niños. De ellos, 54 necesitaron medicación de tercera línea, y se empleó la infusión continua de midazolam en 78% de los casos, con buena respuesta (32).

Los resultados en la literatura respecto al porcentaje de mortalidad varían entre 4 y 39% (24). En los estudios con mejor metodología la tasa de mortalidad es más baja, de 2,7% a 5,2% en general, y en los niños ingresados a cuidados intensivos está entre 5% y 8%. Los datos de mortalidad a largo plazo también son variables, con estimaciones que van de 5,4% a 17% (32,33,34). En nuestro estudio el número de pacientes ingresados a UCI fue mayor (17,5%) pero con una mortalidad menor de 1,2%. El promedio de estancia en UCIP fue de 4,1 días, en comparación con los 10,4 días del estudio de Chin RFM y colaboradores (34).

Con respecto al tiempo total del EE, solo se obtuvo información del 59,9% de los episodios. En cuanto a la respuesta farmacológica, no hay datos disponibles en el 93% de los episodios. Solo se pudo determinar el tiempo hasta la atención médica con una mediana de 30 minutos.

CONCLUSIONES

Entre los resultados para destacar se encuentran que la etiología es heterogénea y que la suspensión de medicamentos anticonvulsivantes constituye un factor importante y sobre todo prevenible y susceptible de intervención.

El estudio electroencefalográfico, en especial el video-electroencefalograma, se realizó en pocos pacientes, lo que dificulta el diagnóstico y el seguimiento a las medidas terapéuticas implementadas. Los diagnósticos de estado epiléptico no convulsivo se confirmaron de manera retrospectiva.

No se encontraron datos que permitan determinar los tiempos transcurridos entre el inicio del EE y la atención médica, el tiempo total del EE y el tiempo de respuesta farmacológica.

Como limitaciones se encuentran ausencia de registro de datos y codificaciones variables de EE. Lo anterior puede disminuir el número total de pacientes del estudio.

Las fortalezas del estudio están dadas por ser la primera descripción de pacientes pediátricos con EE en el HUSVF.

La optimización del tratamiento farmacológico de los pacientes conocidos con epilepsia podría eventualmente disminuir la aparición de casos de EE.

Conflicto de interés

Los autores no declaran conflictos de intereses en relación con las observaciones de este trabajo.

REFERENCIAS

1. Riviello JJ, Ashwal S, Hirtz D, Glauser T, Ballaban-Gil K, Kelley K, et al. Practice parameter: Diagnostic assessment of the child with status epilepticus (an evidence-based review) - Report of the quality standards subcommittee of the American academy of neurology and the practice committee of the child neurology society. *Neurology*. 2006;67(9):1542-50.
2. Abend NS, Loddenkemper T. Pediatric status epilepticus management. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26(6):668-74.
3. Freilich ER, Schreiber JM, Zelleke T, Gaillard WD. Pediatric status epilepticus. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26(6):655-61.
4. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia*. 1999;40(1):120-2.
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*. 2015;56(10):1515-23.
6. Ng Y-T, Maganti R. Status epilepticus in childhood. *J Paediatr Child Health*. 2013;49(6):432-7.
7. Chin RFM, Neville BGR, Scott RC. A systematic review of the epidemiology of status epilepticus. *Eur J Neurol*. 2004;11(12):800-10.
8. Roy H, Lippé S, Lussier F, Sauerwein HC, Lortie A, Lacroix J, et al. Developmental outcome after a single episode of status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2011;21(4):430-6.
9. Chin RF, Neville BG, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet*. 2006;368(9531):222-9.
10. Capovilla G, Beccaria F, Beghi E, Minicucci F, Sartori S, Vecchi M. Treatment of convulsive status epilepticus in childhood: Recommendations of the Italian League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2013;54(Supl. 7):23-34.
11. Watemberg N, Segal G. A suggested approach to the etiologic evaluation of status epilepticus in children: what to seek after the usual causes have been ruled out. *J Child Neurol*. 2010;25(2):203-11.
12. Tatum Iv WO, French J a, Benbadis SR, Kaplan PW. The etiology and diagnosis of status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2001;2(4):311-7.
13. Singh RK, Stephens S, Berl MM, Chang T, Brown K, Vezina LG, et al. Prospective study of new-onset seizures presenting as status epilepticus in childhood. *Neurology*. 2010;74:636-42.
14. Kravljanc R, Djuric M, Jankovic B, Pekmezovic T. Etiology, clinical course and response to the treatment of status epilepticus in children: A 16-year single-center experience based on 602 episodes of status epilepticus. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015;19(5):584-90.
15. Aicardi J, Chevrie JJ. Convulsive status epilepticus in infants and children. A study of 239 cases. *Epilepsia*. 1970;11(2):187-97.
16. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. *Neurology*. 1998;50:735-41.
17. Pérez-Poveda JC, Espinosa-García E. Special concerns in children with status epilepticus. *Acta Neurol Colomb*. 2011;27(1):48-62.
18. Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993 Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Bogotá: Ministerio Salud y Protección Social República de Colombia; 1993.
19. Hussain N, Appleton R, Thorburn K. Aetiology, course and outcome of children admitted to paediatric intensive care with convulsive status epilepticus: A retrospective 5-year review. *Seizure*. 2007;16(4):305-12.
20. Reddy Y, Balakrishna Y, Mubaiwa L. Convulsive status epilepticus in a quaternary hospital paediatric intensive care unit

- (PICU) in South Africa: An 8 years review. *Seizure*. 2017;51:55-60.
21. Sánchez Fernández I, Vendrame M, Kapur K, Klehm J, Uysal S, Gedik M, et al. Comparison of pediatric patients with status epilepticus lasting 5-29min versus ≥ 30 min. *Epilepsy Behav*; 2014;37:1-6.
 22. Dham BS, Hunter K, Rincon F. The epidemiology of status epilepticus in the United States. *Neurocrit Care*. 2014;20(3):476-83.
 23. Nishiyama I, Ohtsuka Y, Tsuda T, Kobayashi K, Inoue H, Narahara K, et al. An epidemiological study of children with status epilepticus in Okayama, Japan: Incidence, etiologies, and outcomes. *Epilepsy Res*. 2011;96(1-2):89-95.
 24. Asadi-Pooya AA, Poordast A. Etiologies and outcomes of status epilepticus in children. *Epilepsy Behav*. 2005;7(3):502-5.
 25. Yoong M, Madari R, Martinos M, Clark C, Chong K, Neville B, et al. The role of magnetic resonance imaging in the follow-up of children with convulsive status epilepticus. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54(4):328-33.
 26. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldrege 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*. 2016;16(1):48-61.
 27. Silbergleit R, Lowenstein D, Durkalski V, Conwit R; Neurological Emergency Treatment Trials (NETT) Investigators. RAMPART (Rapid Anticonvulsant Medication Prior to Arrival Trial): a double-blind randomized clinical trial of the efficacy of intramuscular midazolam versus intravenous lorazepam in the prehospital treatment of status epilepticus by paramedics. *Epilepsia*. 2011;52(Supl. 8):45-7.
 28. Palacios-Sánchez E, Batozhergalova V, Rincón-Martínez LM. Tratamiento del estado epiléptico: uso de fármacos antiepilépticos y desenlaces en dos hospitales de cuarto nivel en Colombia. *Acta Neurol Colomb*. 2015;32(1):2-8.
 29. Smith D, McGinnis E, Walleigh D, Abend N. Management of status epilepticus in Children. *J Clin Med*. 2016;5(4):pii: E47. doi: 10.3390/jcm5040047.
 30. Trinka E, Höfler J, Zerbs A. Causes of status epilepticus. *Epilepsia*. 2012;53:127-38.
 31. Gilad R, Izkovitz N, Dabby R, Rapoport A, Sadeh M, Weller B, et al. Treatment of status epilepticus and acute repetitive seizures with i.v. valproic acid vs phenytoin. *Acta Neurol Scand*. 2008;118(5):296-300.
 32. Verity CM, Ross EM, Golding J. Outcome of childhood status epilepticus and lengthy febrile convulsions: findings of national cohort study. *BMJ*. 1993;307:225-8.
 33. Raspall-Chaure M, Chin RF, Neville BG, Scott RC. Outcome of paediatric convulsive status epiléptico: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2006;5(9):769-79.
 34. Chin RFM, Verhulst L, Neville BGR, Peters MJ, Scott RC. Inappropriate emergency management of status epiléptico in children contributes to need for intensive care. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(11):1584-8.