

## Mesa Redonda. Neurología infantil: “De lo simple a lo complejo”

### De las convulsiones febriles a las epilepsias relacionadas

C. RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ

*Neurología Infantil. Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial Universitario de León.*

#### INTRODUCCIÓN

Las crisis febriles (CF) son trastornos paroxísticos asociados a fiebre, sin evidencia de infección del sistema nervioso central (SNC) ni alteración metabólica, que se presentan en lactantes y niños neurológicamente sanos, entre los tres-seis meses y los cinco años de edad, sin antecedente de convulsiones afebriles<sup>(1)</sup>. Se consideran un fenómeno dependiente de la edad, probablemente relacionado con una vulnerabilidad del sistema nervioso en desarrollo a los efectos de la fiebre, en combinación con una susceptibilidad genética subyacente<sup>(2)</sup>. Las CF no se consideran una forma de epilepsia, y en la mayoría de los casos tienen un curso benigno y autolimitado; sin embargo en otros pueden suponer el debut de distintos síndromes epilépticos.

#### EPIDEMIOLOGÍA

Las CF constituyen el tipo de crisis más frecuente durante la infancia, con una prevalencia aproximada de entre el 2 al 4% de los niños menores de cinco años de edad, y una incidencia máxima entre 12 y 18 meses<sup>(3)</sup>. Existe un ligero predominio masculino, con una proporción estimada hombre: mujer de 1.6: 1<sup>(2)</sup>.

Las causas más frecuentes son las infecciones víricas seguidas de la otitis media y las faringoamigdalitis<sup>(1)</sup>. Den-

tro de las infecciones víricas se han relacionado aquellas que cursan con fiebre alta como el virus herpes 6 (HHV-6) o el influenza A<sup>(2)</sup>. El HHV-6 es el agente infeccioso más asociado a CF tanto en Estados Unidos como en Europa; además suele relacionarse con crisis febriles complejas, mayor recurrencia de CF y estatus epiléptico febril<sup>(2)</sup>. En Asia, el principal agente etiológico es el virus influenza A; no obstante, en los últimos años hemos asistido en nuestro medio a un aumento de los casos de CF relacionadas con gripe A. Otros virus relacionados con frecuencia son el adenovirus, virus respiratorio sincitial, virus herpes simple, citomegalovirus o parainfluenza entre otros.

Respecto a la susceptibilidad genética, se han relacionado varios loci genéticos como en el 8q13-21 (FEB1), el cromosoma 19p (FEB2) o el cromosoma 2q23-24 (FEB3)<sup>(2)</sup>. Otros factores de riesgo menos conocidos y estudiados son la exposición prenatal a nicotina o los niveles de ferritina en plasma  $\leq 30 \mu\text{g/L}$ , que se han asociado con un riesgo ligeramente superior de CF<sup>(2)</sup>. Lin WY y cols. analizan la posible asociación entre las convulsiones febriles y la aparición de rinitis alérgica en niños<sup>(4)</sup>. Según este estudio los niños con más de tres CF tuvieron una incidencia acumulada significativamente mayor de rinitis alérgica. Además, se ha observado que los niños con convulsiones febriles también tienen una mayor asociación con otras enfermedades atópicas como el asma; por lo tanto se postula un posible mecanismo inmunológico implicado en ambas entidades, aunque son necesarios más estudios<sup>(2,4)</sup>.

*Correspondencia:* Cristina Rodríguez Fernández. Neurología Infantil. Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial Universitario de León. C/ Altos de Nava, sn. 24080 León.

*Correo electrónico:* crisrod@saludcastillayleon.es

© 2019 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

## CLASIFICACIÓN DE LAS CRISIS FEBRILES

Las CF se dividen en simples o complejas según las características clínicas. Hablaremos de crisis febriles simples (CFS) (80%) cuando cumplen todos los requisitos siguientes: se trata de una crisis primaria generalizada (tónica, clónica o tónico-clónica), duración inferior a 15 minutos, sin hallazgos focales durante o después del episodio ni recurrencia en las primeras 24 horas. Los episodios exclusivamente atónicos o hipotónicos se considerarán preferiblemente síncope febriles<sup>(1,5)</sup>.

Las crisis febriles complejas (CFC) o atípicas (20%) son aquellas que cumplen al menos uno de los siguientes criterios: se trata de una crisis focal o con anomalías postictales focales, duración prolongada (superior a 15 minutos), recurrente en las primeras 24 horas y /o déficits neurológicos previos (criterio no incluido en las guías americanas, aunque sí en las europeas)<sup>(1)</sup>.

Las CFC se relacionan con mayor incidencia de infecciones del SNC y con aparición de epilepsia posterior (en torno a un 0,3-3%)<sup>(3,6,7)</sup>. Estudios recientes demuestran una disminución de la incidencia de infecciones del SNC entre los pacientes con CFC, atribuida mayoritariamente a la vacunación universal contra *Haemophilus influenzae* y la vacuna antineumocócica<sup>(3)</sup>. En nuestro medio, un estudio encuentra que las características de las CFC que con mayor frecuencia se asociaban a patología grave del SNC fueron las siguientes: con mayor frecuencia se trataba del primer episodio convulsivo del niño, tenían más de un criterio diagnóstico de CFC y era más frecuente la presentación como crisis focal o estado epiléptico; este último en especial en lactantes se asocia con mayor riesgo de infección del SNC<sup>(3,8)</sup>. A su vez, se observa mayor número de casos cuando persiste alteración de la consciencia posterior al episodio<sup>(3,7)</sup>.

## CRISIS FEBRILES Y RIESGO DE EPILEPSIA

El riesgo de desarrollar epilepsia tras una CF simple es ligeramente superior (2%) al de la población general y algo mayor en el caso de las CFC o en los estatus epilépticos febriles (4-6%)<sup>(3)</sup>. Este riesgo no se modifica con el tratamiento preventivo.

Dentro de los factores de riesgo asociados con el desarrollo de epilepsia posterior se encuentran: edad inferior a los 12 meses o por encima de los 37 meses en la primera CF, CFC o con focalidad persistente tras la crisis, temperatura inferior a los 38°C en el momento de la CF, alta recurrencia de las CF, antecedente de retraso psicomotor, parálisis cerebral

infantil o puntuación de Apgar baja a los 5 minutos de vida, anomalías focales en el trazado electroencefalográfico (EEG) (especialmente anomalías frontales, aunque no existe unanimidad en este criterio) y antecedente familiar de primer grado de epilepsia o CF (sobre materno)<sup>(9,10)</sup>.

Algunos autores observan que los principales factores predictivos de epilepsia serían el antecedente de epilepsia en un familiar de primer grado, la existencia de un desarrollo psicomotor anormal y las CFC; de manera que si concurren dos o más de los mencionados criterios el riesgo acumulado de desarrollar epilepsia posterior podría aumentar hasta un 15%<sup>(11,12)</sup>.

Jeng-Dau y cols. encuentran mayor riesgo de desarrollar epilepsia en los dos años siguientes en los niños que tuvieron una primera CF antes del año de vida o por encima de los tres años de edad<sup>(13)</sup>; sin embargo, este efecto se perdía cuando pasaban dos años tras esa CF. Otros autores como Jin Choi y cols. observan que la recurrencia de las CF, especialmente a partir de la tercera, sería un factor de riesgo independiente para desarrollar una primera crisis afebril en el año siguiente<sup>(14)</sup>.

Actualmente no está establecido el valor diagnóstico del EEG tras una CF, especialmente después de las CFC<sup>(9,15)</sup>. Se pueden encontrar dos corrientes: mientras que en algunos estudios se aconseja realizar EEG en el caso de más de un criterio de CFC, antecedentes familiares de epilepsia o anomalías en la exploración<sup>(9,15)</sup>; en otros se indica de forma rutinaria en todas las CFC<sup>(5,16)</sup>, aunque recomiendan realizarlo a los 14-20 días de la CFC, para evitar las alteraciones que pueden detectarse hasta en un tercio de los pacientes durante la primera semana tras la crisis convulsiva<sup>(9,10)</sup>. Sin embargo, en las últimas revisiones, no parece existir evidencia suficiente como para recomendar la realización sistemática de EEG en todos los pacientes con CFC<sup>(9,17)</sup>. Algunos autores incluso diferencian un subgrupo especial dentro de las CFC, que serían aquellas en las que el criterio es la recurrencia en las siguientes 24 horas, ya que consideran que podrían tener las mismas características pronósticas que las CF simples y por lo tanto deberían manejarse como aquellas<sup>(6,12)</sup>.

Como conclusiones respecto a la realización de EEG en las CFC podríamos mencionar las siguientes:

- La realización de EEG en el período precoz tras una CFC no constituye una prueba de tanta utilidad<sup>(15)</sup>.
- Se debería solicitar en fase aguda si existe disminución del nivel de consciencia (sospecha de encefalopatía)<sup>(5,9,15)</sup>.
- Valorar retrasar su realización hasta la aparición (si se produjese) de nuevos episodios sugestivos de crisis afebriles, con un intervalo medio de seguimiento de 15 meses (rango: 3-45 meses)<sup>(9)</sup>.

- O bien realizarlo de forma programada en consulta de Neurología Infantil si existen factores de riesgo de desarrollo de epilepsia: más de una característica de CFC, antecedente familiar de epilepsia y / o estatus epiléptico febril<sup>(9,15)</sup>.

Respecto a la realización de prueba de imagen en las CFC, se debería solicitar de forma urgente en caso de focalidad clínica persistente, disminución del nivel de conciencia o signos de hipertensión intracraneal; pudiéndose realizar de forma diferida (RM cerebral preferiblemente) en las CFC focales o prolongadas, con exploración neurológica posterior anormal, desarrollo psicomotor alterado o macrocefalia llamativa.

### ESTATUS EPILÉPTICO FEBRIL

Se define como la convulsión coincidente con fiebre de duración mayor o igual a 30 minutos o varias convulsiones sin recuperación del nivel de conciencia intercrítica. Clásicamente se ha asociado a mayor riesgo de epilepsia del lóbulo temporal y esclerosis mesial del lóbulo temporal; sin embargo, en esta posible asociación participarían diferentes mecanismos inmunológicos, autoinmunes y genéticos, con mecanismos etiopatogénicos complejos aún en estudio<sup>(18)</sup>.

En los niños neurológicamente sanos, se estima que el riesgo de desarrollar epilepsia tras un estatus epiléptico febril sería similar al de las CFC<sup>(1)</sup>; aunque en este tipo de convulsión febril estaría más indicada la realización de exámenes complementarios (EEG y prueba de imagen) que en otras CFC<sup>(1,5,9,15)</sup>.

### FIRES (FEBRILE INFECTION-RELATED EPILEPSY SYNDROME)

El síndrome de epilepsia relacionada con la infección febril (FIRES) hace referencia al estatus epiléptico refractario de inicio reciente en el contexto de una enfermedad febril prodrómica que comienza entre dos semanas y 24 horas antes, con o sin fiebre al inicio del mismo<sup>(19,20)</sup>. Se considera una encefalopatía epiléptica grave que se inicia tras un proceso febril inespecífico en un niño previamente sano y que evoluciona hacia una epilepsia refractaria con una alta tasa de secuelas neurocognitivas y conductuales<sup>(11,19-21)</sup>.

Se inicia en la edad preescolar-escolar, con una media de edad de 6 años tras una enfermedad infecciosa febril casi siempre de tipo respiratorio inespecífico<sup>(11,19-22)</sup>. La pre-

sentación inicial es la de crisis repetitivas con alteración de conciencia entre crisis y evolución hacia crisis prolongadas y estatus epiléptico refractario a los fármacos antiepilépticos habituales y con respuesta variable al coma barbitúrico<sup>(19,20,22)</sup>. Se ha utilizado tratamiento con inmunoglobulinas, corticoterapia e inmunomoduladores con respuesta parcial y heterogénea<sup>(19,20-23)</sup>. Las crisis pueden ser parciales o generalizadas, predominando las de semiología perisilviana, opercular y las versivas<sup>(11)</sup>.

Los pacientes pueden permanecer meses en situación de estatus incontrolable y posteriormente evolucionan hacia una epilepsia crónica<sup>(19)</sup>. Se desconoce actualmente cuál es la causa primaria del FIRES y el agente etiológico infeccioso generalmente no suele estar identificado. Existen distintas teorías etiopatogénicas<sup>(19-23)</sup>: canalopatía, predisposición genética, encefalitis infecciosa, inflamación mediada por citoquinas, y patología autoinmune. La mayoría de los exámenes complementarios: autoinmunidad, estudios genéticos, PCR, cultivos, serologías, etc. son normales o detectan hallazgos inespecíficos. El diagnóstico diferencial debe realizarse con encefalitis límbica y encefalitis autoinmune. Pese a la refractariedad farmacológica de este síndrome, la dieta cetogénica constituye una alternativa terapéutica eficaz con una alta tasa de respuestas, siendo útil tanto en fase aguda como en fase crónica<sup>(19,20,22)</sup>.

### CONVULSIONES FEBRILES RECURRENTES

La mayoría de los pacientes presenta la crisis febril durante las primeras 24 horas de fiebre, sobre todo durante las primeras 8 horas<sup>(9)</sup>. La recurrencia de la crisis durante el mismo proceso febril es más frecuente en las primeras 24 horas de fiebre y en especial en las primeras 16 horas tras la primera crisis.

Los principales factores de riesgo de recurrencia en las CF son<sup>(1,9)</sup>:

- Edad de inicio de la primera CF antes de los 12 meses (para algunos autores la primera CF antes de los 15-18 meses se asociaría con un riesgo de recurrencia del 50%<sup>(12)</sup>).
- Las crisis febriles complejas.
- Una temperatura corporal inferior a 38°C en el momento de la CF.
- Un intervalo de tiempo entre el inicio de la fiebre y la CF inferior a 12 horas y especialmente en la primera hora inicio de la fiebre.
- Existencia de antecedente de primer grado de crisis febriles o epilepsia (especialmente materno).

Tras una primera crisis febril el riesgo de recurrencia es del 25-30% en el siguiente año y aumenta con los sucesivos episodios hasta un 40% a partir de la tercera CF<sup>(1)</sup>.

Respecto al manejo de las CF recurrentes: no es necesario administrar tratamiento al llegar a Urgencias si la CF ha cedido. En algunas guías recomiendan valorar aplicar Diazepam rectal (una o dos dosis separadas 8 horas) para prevenir la recurrencia en algunos casos seleccionados<sup>(5)</sup>. Sin embargo, de forma general, no se recomienda tratamiento preventivo tras la primera CF ni en las recurrencias<sup>(1,5,24)</sup>. Se debe ofrecer a los padres el entrenamiento adecuado para actuar en el caso de que se repitiese la CF así como la correcta administración del tratamiento (Diazepam o Midazolam) en el caso de que fuese necesario.

Algunas de las indicaciones en las que se podría considerar el tratamiento preventivo, sopesando los efectos secundarios de una medicación continuada serían<sup>(1,5)</sup>: elevada recurrencia de las CF (más de 3 episodios en 6 meses), CF prolongadas, crisis que siempre precisen tratamiento farmacológico, gran angustia familiar, dificultad para administrar el tratamiento. En estos casos, el diazepam intermitente por vía rectal se ha demostrado eficaz para prevenir las recurrencias de las CF. Dentro de los fármacos antiepilépticos clásicos empleados con este fin se encuentran el fenobarbital y el ácido valproico; sin embargo, no se recomienda su uso de forma rutinaria por sus efectos adversos cognitivos<sup>(1)</sup>.

## CRISIS FEBRILES Y SÍNDROMES EPILÉPTICOS RELACIONADOS

### Epilepsia generalizada con crisis febriles plus

En el año 1997 Scheffer y Berkovic publican una gran familia australiana con epilepsia en la que el fenotipo epiléptico más frecuente eran las crisis febriles recurrentes que se prolongaban más allá de los 6 años de edad y el modelo de transmisión era compatible con una herencia autosómica dominante<sup>(25)</sup>. Sin embargo, existían también familiares con otro tipo de crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas, ausencias, crisis mioclónicas..., por lo que se decide denominar a este tipo de epilepsia: epilepsia generalizada con crisis febriles plus. Surge así el concepto de "síndrome epiléptico familiar"<sup>(26)</sup>.

Posteriormente se describen nuevas familias con este Síndrome en las que también existían familiares con crisis parciales por lo que parece más adecuado sustituir el término "epilepsia generalizada" por "epilepsia genética" con crisis febriles plus<sup>(26)</sup>.

Bajo este término se incluyen diferentes fenotipos: niños con alta tasa de recurrencia de CF, niños con CF múltiples de inicio precoz y que continúan más allá de los 6 años como CF o bien como crisis generalizadas afebriles tónico-clónicas y niños con CF iniciales y otro tipo de crisis evolutivas (atónicas, ausencias, mioclónicas y/o crisis parciales<sup>(11,27)</sup>.

Se ha relacionado con mutaciones en diversos genes: SCN1A, SCN1B, SCN2A, SCN9A, GABRG2 o el PCDH19. Por su frecuencia y morbilidad, el gen más importante es el SCN1A<sup>(11,27-29)</sup>.

### Síndrome de Dravet

Es un síndrome epiléptico infrecuente (1/20.000 a 1/40.000 recién nacidos vivos) que representa un 1.4% del total de las epilepsias infantiles<sup>(11)</sup>. Suele iniciarse en el primer año de vida en niños sin antecedentes perinatales patológicos y un desarrollo psicomotor inicial normal. Es frecuente la historia familiar de epilepsia<sup>(11,26)</sup>. Clásicamente se distinguen varias fases en la enfermedad: 1) periodo febril, 2) periodo de "tormenta de crisis", y 3) periodo de deterioro neurológico evolutivo<sup>(11,24,30,31)</sup>. En la primera fase, en muchas ocasiones, puede resultar difícil distinguir entre síndrome de Dravet (SD) y crisis febriles recurrentes. Las crisis febriles del SD aparecen en muchos casos antes de los 7 meses, tienden a ser prolongadas y se repiten con periodicidad frecuente<sup>(11,24)</sup>. Se han descrito también crisis solo con febrícula o bien crisis afebriles<sup>(11,30)</sup>. Son frecuentes las crisis hemiclónicas y en algunos pacientes existen mecanismos precipitantes específicos como las vacunaciones y el baño en agua caliente<sup>(11,24,26,31)</sup>.

Basándose en estas observaciones, en el año 2008 Hattori J, y cols.; elaboraron un sistema de puntuación para establecer el riesgo de SD en niños menores de un año<sup>(32)</sup>. Según este sistema, se otorgaba 3 puntos a cada una de las siguientes características: 5 o más CF en el primer año de vida, hemiconvulsión, duración de la crisis más de 10 minutos. Se otorgaban 2 puntos si la primera CF se iniciaba antes de los 7 meses, mutación truncal del gen SCN1A o si había sido desencadenada por baño japonés a 40-42°C; y un punto si se trataba de una mutación missense SCN1A o la CF había consistido en mioclonías aisladas. El punto de corte se estableció en 6 puntos en el caso de incluirse el baño típico japonés a elevada temperatura, o en 5 para niños de otras culturas. Si se añadía el estudio molecular, el punto de corte se establecía en 6 (sin baño caliente), incrementando la especificidad y el valor predictivo positivo.

Durante esta primera fase la exploración neurológica intercrítica es normal y el EEG inicial suele ser normal, aunque ocasionalmente se describen brotes de ondas len-

tas hipervoltadas o descargas generalizadas de punta-onda, con o sin respuesta fotoparoxística. Superada esta primera fase, en torno al año-dos años de vida la “fase de estado” que se caracteriza por la aparición de crisis clónicas, tónico-clónicas generalizadas, crisis focales hemiclónicas alternantes y estatus epilépticos convulsivos focales con hemiplejía postictal. Son también muy características las crisis mioclónicas, las ausencias atípicas con mioclonías palpebrales y son frecuentes los estatus no convulsivos<sup>(30,31)</sup>. Un aspecto muy característico de este síndrome es la presencia de crisis fotoinducidas con estímulos luminosos como la luz solar, cambios de luminosidad, televisión, etc.<sup>(24,26)</sup>.

A partir del segundo año de edad, se produce una alteración en lenguaje, control postural, coordinación, atención e interacción social. El EEG muestra descargas epileptiformes generalizadas o focales. En la fase final, a partir de los 5-6 años, se produce una disminución en el número de crisis y comienza a ser evidente el deterioro neurológico (déficit cognitivo de grado variable, ataxia, trastorno de la coordinación, etc.). El EEG puede normalizarse o bien persistir patrones generalizados o focales residuales con o sin respuesta fotoparoxística. En la edad adulta, solo un 16% queda libre de crisis<sup>(24,26)</sup>.

Se han descrito mutaciones y deleciones en el gen SCN1A hasta en un 80% de los pacientes con SD. Otros genes implicados son SCN1B, GABRG2 y PCDH19 (este último especialmente en mujeres)<sup>(33)</sup>.

Los fármacos antiépilépticos de elección son el valproato, las benzodiacepinas, el topiramato y el estiripentol. Se debe evitar la carbamacepina, oxcarbacepina y lamotrigina ya que pueden agravar las crisis<sup>(11,24,26,34)</sup>. Se han descrito también respuestas positivas con el empleo de bromuros, dieta cetogénica, el estimulador del nervio vago y el recientemente aprobado Cannabidiol<sup>(35,36)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Rodríguez Balo A, Márquez Moreno R, Tirado Requero P. Crisis febriles. En: García-Sicilia López J (eds). Manual Práctico de Pediatría en Atención Primaria. 2ª ed. Madrid: Publimed; 2013. p. 193-8.
- Millichap JJ. Clinical features and evaluation of febrile seizures. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. Disponible en: <https://www.uptodate.com> (Consultado 01/04/2019).
- Deyà-Martínez A, Claret-Teruel G, Fernández-Santervás Y, Trenchs-Sáinz de la Maza V, GonzálezÁlvarez V, Luaces-Cubells C. ¿Se debe ser más intervencionista en urgencias con las convulsiones febriles atípicas? Experiencia en un hospital terciario durante tres años. Rev Neurol. 2013; 56: 353-8.
- Lin WY, Muo CH, Ku YC, Sung FC, Kao CH. Increased association between febrile convulsion and allergic rhinitis in children: a nationwide population-based retrospective cohort study. *Pediatr Neurol.* 2014; 50: 329-33.
- Tirado Requero P, Alba Jiménez M, Arcas Martínez J. Trastornos paroxísticos. Evaluación inicial. En: Guerrero Fernández J, Cartón Sánchez A, Barrera Bonis A, Menéndez Suso J, Ruiz Domínguez J. Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría. 6ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2018. p. 1979-92.
- Kimia A, Ben-Joseph EP, Rudloe T, Capraro A, Sarco D, Hummel D, et al. Yield of lumbar puncture among children who present with their first complex febrile seizure. *Pediatrics.* 2010; 126: 62-9.
- Seltz LB, Cohen E, Weinstein M. Risk of bacterial or herpes simplex virus meningitis/encephalitis in children with complex febrile seizures. *Pediatr Emerg Care.* 2009; 25: 494-7.
- Batra P, Gupta S, Gomber S, Saha A. Predictors of meningitis in children presenting with first febrile seizures. *Pediatr Neurol.* 2011; 44: 35-9.
- Martínez-Cayuelas E, Herraiz-Martínez M, Villaceros-Hernández L, Ceán-Cabrera L, Martínez-Salcedo E, Alarcón-Martínez H, et al. Crisis febriles complejas: ¿debemos cambiar nuestro modo de actuación? *Rev Neurol.* 2014; 59: 449-58.
- Kim H, Byun SH, Kim JS, Lim BC, Chaeb JH, Choic J, et al. Clinical and EEG risk factors for subsequent epilepsy in patients with complex febrile seizures. *Epilepsy Res.* 2013; 105: 158-63.
- García Peñas JJ, Jana Domínguez Carral J, Puertas Martín V. Síndromes epilépticos que se inician con crisis febriles. *Rev Med Hondur.* 2014; 82(Supl 2): 32-6.
- Mastrangelo M, Midulla F, Moretti C. Actual insights into the clinical management of febrile seizures. *Eur J Pediatr.* 2014; 173: 977-82.
- Tsai JD, Mou CH, Chang HY, Li TC, Tsai HJ, Wei CC. Trend of subsequent epilepsy in children with recurrent febrile seizures: A retrospective matched cohort study. *Seizure.* 2018; 61: 164-9.
- Choi YJ, Jung JY, Kim JH, Kwon H, Park JW, Kwak YH, Kim DK, Lee JH. Febrile seizures: Are they truly benign? Longitudinal analysis of risk factors and future risk of afebrile epileptic seizure based on the national sample cohort in South Korea, 2002-2013. *Seizure.* 2019; 64: 77-83.
- Berzosa-López R, Ramos-Fernández JM, Martínez-Antón J, Espinosa-Sánchez MG, Urda-Cardona A. Crisis febriles complejas: estudio de la patología asociada y utilidad de las pruebas complementarias. *An Pediatr (Barc).* 2014; 80: 365-9.
- Capovilla G, Mastrangelo M, Romeo A, Vigevano F. Recommendations for the management of “febrile seizures” ad hoc Task Force of LICE Guidelines Commission. *Epilepsia.* 2009; 50: 2-6.
- Shah PB, James S, Elayaraja S. EEG for children with complex febrile seizures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 1: CD009196.
- Monge-Galindo L, Pérez-Delgado R, López-Pisón J, Lafuente-Hidalgo M, Ruiz del Olmo-Izuzquiza I, Peña-Segura JL. Escler

- rosis mesial temporal en pediatría: espectro clínico. Nuestra Kramer U, Chi CS, Lin KL, Specchio N, Sahin M, Olson H, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): pathogenesis, treatment, and outcome: a multicenter study on 77 children. *Epilepsia*. 2011; 52: 1956-65.
20. Caraballo RH, Reyes G, Avaria MF, Buompadre MC, González M, Fortini S, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome: a study of 12 patients. *Seizure*. 2013; 22: 553-9.
  21. Nabhout R, Vezzani A, Dulac O, Chiron C. Acute encephalopathy with inflammation-mediated status epilepticus. *Lancet Neurol*. 2011; 10: 99-108.
  22. Van Baalen A, Vezzani A, Häusler M, Kluger G. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome: Clinical Review and Hypotheses of Epileptogenesis. *Neuropediatrics*. 2017; 48: 5-18.
  23. Ismail FY, Kossoff EH. AERRPS, DESC, NORSE, FIRES: multi-labeling or distinct epileptic entities? *Epilepsia* 2011; 52: 185-9.
  24. Sanmartín Vilaplana FX, Málaga Diéguez I. Atlas de epilepsia en la edad pediátrica. Primera edición. Madrid: Springer Healthcare; 2011.
  25. Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain*. 1997; 120: 479-90.
  26. Sánchez-Carpintero R. Diagnóstico temprano del síndrome de Dravet: aportaciones de la clínica y la biología molecular. *Rev Neurol*. 2011; 52: 681-8.
  27. Cantarín-Extremera V, García-Peñas JJ, Gutiérrez-Solana LG, García-Fernández M, Ruiz-Falcó ML, Duat-Rodríguez A, et al. Características clínicas, electroencefalográficas y genómicas de los pacientes con epilepsia con crisis febriles plus. *Rev Neurol*. 2011; 52: 404-11.
  28. Nakayama J. Progress in searching for the febrile seizure susceptibility genes. *Brain Dev*. 2009; 31: 359-65.
  29. Harkin LA, McMahon JM, Iona X, Dibbens L, Pelekanos JT, Zuberi SM, et al. The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies. *Brain*. 2007; 130: 843-52.
  30. Dravet C, Bureau M, Oguni H, Fukuyama Y, Cozar O. Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. 4<sup>th</sup> ed. London: John Libbey Eurotext; 2005. p. 89-113.
  31. Nascimento FA, Andrade DM. Dravet syndrome: Management and prognosis. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. Disponible en: <https://www.uptodate.com> (Consultado 01/04/2019).
  32. Hattori J, Ouchida M, Ono J, Miyake S, Maniwa S, Mimaki N, et al. A screening test for the prediction of Dravet síndrome before one year of age. *Epilepsia* 2008; 49: 626-33. Marini C, Mei D, Parmeggiani L, Norci V, Calado E, Ferrari A, et al. Protocadherin 19 mutations in girls with infantileonset epilepsy. *Neurology* 2010; 75: 646-53.
  34. Chiron C, Dulac O. The pharmacologic treatment of Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2011; 52(Suppl. 2): 72-5.
  35. Porter BE, Jacobson C. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013; 29: 574-77.
  36. Devinsky O, Nabhout R, Miller I, Laux L, Zolnowska M, Wright S, Roberts C. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. *Epilepsia*. 2019; 60: 294-302.
  37. Ali S, Scheffer IE, Sadleir LG. Efficacy of cannabinoids in paediatric epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2019; 61: 13-8.