

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**Revisión Bibliográfica de Convulsiones Neonatales**

Trabajo de graduación sometido a la consideración del Comité Director del  
Posgrado en Neonatología para optar al grado académico de  
Sub-Especialista en Neonatología.

Dr. Juan Carlos Zúñiga Madrigal

**Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica**  
**2019**

## Investigadores

### - Investigador principal:

- Dr. Juan Carlos Zúñiga Madrigal  
Ex Fellow de Neonatología  
Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera  
Médico del Servicio de Pediatría y Neonatología  
Hospital de San Carlos  
Correo electrónico: jankzm@yahoo.com

## DEDICATORIA

A mi madre y padre, así como a mi esposa, hija e hijos, por todos sus esfuerzos y sacrificios a mi lado en esta carrera.

## **AGRADECIMIENTOS**

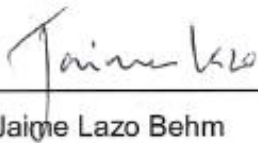
A mis tutores, quienes sacrificaron parte de su valioso tiempo para brindarme desinteresadamente su apoyo y conocimiento, guiándome en la realización de este proyecto de graduación.

A mi madre, padre y familia, que han sido mi motor durante todos estos años de esfuerzo, sacrificios y Bendiciones.

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA**  
**SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**  
**ACTA DE REVISION DEL PROYECTO DE GRADUACION**

**Revisión Bibliográfica de Convulsiones Neonatales**

Trabajo de Graduación aceptado por el Comité Director del Postgrado en  
Neonatología para optar por el grado académico de  
Sub-Especialista en Neonatología



---

Dr. Jaime Lazo Behm  
Especialista en Pediatra  
Sub-Especialista en Neonatología  
Hospital Nacional de Niños  
Tutor académico



---

Dra. Laura Hernández Con  
Especialista en Pediatra  
Sub-Especialista en Neurología  
Hospital Nacional de Niños  
Tutora académica



---

Dr. Carlos Paniagua Cascante  
Especialista en Pediatra  
Sub-Especialista en Neonatología  
Hospital Nacional de Niños  
Coordinador del Postgrado de Neonatología  
Sistema de Estudios de Postgrado  
Universidad de Costa Rica



---

Dr. Juan Carlos Zúñiga Madrigal  
Autor Principal

## TABLA DE CONTENIDO

Investigadores .....	ii
DEDICATORIA.....	iii
AGRADECIMIENTOS .....	iv
Resumen.....	vii
Lista de Abreviaturas.....	ix
Lista de Tablas .....	x
Convulsiones Neonatales.....	1
Generalidades .....	1
Manifestaciones Clínicas .....	1
Diagnóstico Diferencial .....	5
Etiología .....	8
Convulsiones sintomáticas agudas.....	9
Síndromes de Epilepsia Neonatal.....	13
Correlación de etiología con tiempo de aparición de las convulsiones.....	14
Evaluación diagnóstica .....	15
Tratamiento .....	24
Tratamiento Etiológico .....	24
Medicamentos anticonvulsivantes .....	27
Duración de la terapia.....	36
Pronóstico.....	37
Epilepsia posneonatal.....	38
Variables predictivas.....	39
Mortalidad y deterioro neurológico.....	41
Bibliografía .....	42
Anexos .....	44

## Resumen

Las convulsiones neonatales (CN) representan un síntoma de afectación neurológica, resultante de una rápida despolarización de las células cerebrales que llevan a una excesiva actividad eléctrica sincrónica. En la práctica médica, el objetivo principal reside en su identificación semiológica, su adecuada clasificación etiopatogénica, y así poder establecer una orientación terapéutica y pronóstica. Su incidencia varía entre 1.5-5/1000 nacidos vivos en Estados Unidos, y puede ser aún mayor según factores de riesgo específicos, como sucede a menor edad gestacional y peso al nacer <sup>(1,2,3)</sup>.

Un tipo de clasificación clínica de las convulsiones neonatales, de acuerdo a sus manifestaciones motoras, las subdividen dentro de los siguientes tipos: clonías focales o multifocales, crisis tónicas focales o multifocales, mioclonías focales o multifocales, crisis sutiles, espasmos epilépticos.

Las convulsiones en el neonato pueden ser difíciles de distinguir de eventos anormales, eventos paroxísticos no convulsivos o comportamientos normales del recién nacido, por lo que un EEG es requerido a menudo para distinguir entre estos.

Las CN sintomáticas pueden ser el resultado de una amplia gama de posibles etiologías. La mayoría de estas se pueden categorizar ampliamente como: encefalopatía neonatal hipóxico-isquémica (causante de dos tercios de las CN), lesiones cerebrales estructurales adquiridas (incluidos el accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico), alteraciones metabólicas, infecciones del sistema nervioso central, intoxicación o retirada de medicamentos y errores innatos del metabolismo. Los síndromes de epilepsia neonatal representan solo un 1% de los casos de convulsiones neonatales.

La mayoría de las convulsiones neonatales son manifestaciones sintomáticas de una lesión cerebral aguda por lo que van a requerir de un tratamiento urgente y específico. Por lo tanto, la evaluación de una etiología subyacente debe ocurrir en conjunto con el diagnóstico y tratamiento de las convulsiones, tomando en cuenta desde antecedentes familiares, maternos, perinatales y hallazgos importantes al examen físico, hasta un abordaje escalonado de laboratorios y estudios de gabinete.

Después de la estabilización inicial de las vías respiratorias y el apoyo cardiovascular y la identificación y corrección de la terapia etiológica específica, la siguiente decisión es si iniciar la terapia con medicamentos anticonvulsivos. El EEG es crítico en el diagnóstico y tratamiento de las convulsiones neonatales, y los expertos abogan por el tratamiento de las crisis electrográficas clínicas y subclínicas. El fenobarbital se ha utilizado durante mucho tiempo como terapia de primera línea para las convulsiones en recién nacidos. Desafortunadamente las drogas anticonvulsivas de primera elección (o sus combinaciones) no son a menudo suficientemente efectivas para neonatos con crisis repetidas y además generan preocupación sobre su potencial neurotoxicidad. Actualmente no hay consenso sobre la elección de medicamentos de segunda línea, que a menudo varían entre fenitoína, lidocaína, levetiracetam o midazolam.

El factor más importante que determina la evolución de las convulsiones es su causa. El deterioro neurológico, el retraso en el desarrollo y la epilepsia posneonatal son comunes entre los sobrevivientes.



## **Lista de Abreviaturas**

**CN:** Convulsiones Neonatales

**EEG:** Electroencefalograma

**UCIN:** Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal

**EMP:** Eventos Motores Paroxísticos

**SNC:** Sistema Nervioso Central

**EHI:** Encefalopatía Hipóxico Isquémica

**TORCH:** Toxoplasmosis, Rubeola, Citomegalovirus, Herpes Simple, y VIH

**IRM:** Imagen de Resonancia Magnética

**EDP:** Epilepsia Dependiente de Piridoxina

**ATQ:** Antiquina

**PNPO:** Piridoxamina 5'-fosfato Oxidasa

**PLP:** Piridoxal 5'- Fosfato

**ILAE:** Liga Internacional contra la Epilepsia

**HSV:** Herpes Simple Virus

**RM:** Resonancia Magnética

**TC:** Tomografía Computarizada

**HIV:** Hemorragia Intraventricular

**EEGa:** EEG de amplitud integrada

**LCR:** Líquido Cefalorraquídeo

**IV:** Intravenosa

**EDP:** Epilepsia Dependiente de Piridoxina

**SOG:** Sonda Orogástrica

## Lista de Tablas

Tabla I. Eventos Motores Paroxísticos (EMP) neonatales (diagnóstico diferencial)	7
Tabla II. Correlación de Tiempo y Etiología de la Convulsiones Neonatales .....	15
Tabla III. Hallazgos claves al examen físico general para neonatos con convulsiones .....	17
Tabla IV. Flujograma de estudios .....	22
Tabla V. Régimen de dosis de Lidocaina en neonatos .....	32
Tabla VI Tratamientos anticonvulsivantes utilizados en neonatos .....	34

## **Convulsiones Neonatales**

### **Generalidades**

Las convulsiones neonatales (CN) representan un síntoma de afectación neurológica, resultante de una rápida despolarización de las células cerebrales que llevan a una excesiva actividad eléctrica sincrónica. En la práctica médica, el objetivo principal reside en su identificación semiológica, su adecuada clasificación etiopatogénica, y así poder establecer una orientación terapéutica y pronóstica. La crisis convulsiva es un síntoma de primer orden de muchos trastornos neurológicos neonatales, siendo su incidencia mayor en esta época de la vida que en cualquier otra edad. Su incidencia varía entre 1.5-5/1000 nacidos vivos en Estados Unidos, y puede ser aún mayor según factores de riesgo específicos, como sucede a menor edad gestacional y peso al nacer <sup>(1,2,3)</sup>.

### **Manifestaciones Clínicas**

Las crisis neonatales epilépticas son habitualmente de origen focal, y con frecuencia restringidas a una región o hemisferio cerebral, difundiéndose lentamente. Por otra parte, el fenómeno clínico suele estar mal organizado, traduciendo la inmadurez anatómica y fisiológica del cerebro: las ramificaciones dendríticas y sus sinapsis son incompletas, así como la mielinización de las comisuras. Las sinapsis inhibitorias se completan antes que las excitatorias. Estos factores modifican e influyen la iniciación, el mantenimiento y la propagación de las descargas convulsivas neonatales. Cabe destacar que las crisis generalizadas tónico-clónicas no se producen en el periodo neonatal. Los eventos clínicos que son más consistentemente debidos a convulsiones neonatales son focales-clónicos, focales-tónicos, algunos tipos de espasmos mioclónicos y epilépticos. <sup>(2,3)</sup>.

Existen diferentes tipos de clasificaciones clínicas de las convulsiones neonatales, que las dividen de acuerdo a sus manifestaciones motoras dentro de los siguientes tipos:

1. Clonías focales o multifocales.
2. Crisis tónicas focales o multifocales.
3. Mioclonías focales o multifocales.
4. Crisis sutiles.
5. Espasmos epilépticos

**1. Las clonías** suelen ser movimientos rítmicos y lentos (una a tres sacudidas por segundo), disminuyendo esta cadencia según avanza la crisis. Estas pueden ser **focales o multifocales**, las primeras suelen ser más frecuentes y consisten en contracciones repetitivas y rítmicas de grupos musculares específicos de las extremidades, cara y tronco. Pueden acompañarse de la versión cefálica u ocular (movimientos aversivos de cabeza y ojos). El nivel de vigilia suele estar conservado, las alteraciones autonómicas son infrecuentes y de manera ocasional pueden acompañarse de breves apneas. Este tipo de convulsiones pueden ser sugestivas de una lesión focal o metabólica subyacente. La actividad convulsiva clínica tiene una estrecha relación con el electroencefalograma (EEG).

Comparadas con los movimientos no convulsivos como el clonus o el tremor, los movimientos de las convulsiones clónicas focales son consistentemente más lentos y rítmicos; otra manera de diferenciarlos es que los movimientos del clonus o el tremor pueden ser detenidos por el examinador sujetando el área, a diferencia de la convulsión clónica, en donde el movimiento de los músculos involucrados seguirá siendo percibido de forma rítmica.

Las convulsiones clónicas pueden ser multifocales, alternando entre sitios comprometidos durante la misma convulsión, con difusión lenta intermitente o irregular, y con actividad clónica simultánea pero asincrónica.

**2. Las crisis tónicas** ocurren menos frecuentemente que las clónicas. Las convulsiones tónicas focales son caracterizadas por posturas asimétricas del tronco o extremidades sostenidas pero transitorias, o por desviación tónica de los ojos. Cuando los ojos son involucrados, hay una desviación conjugada sostenida de estos hacia un lado. Cualquiera de estos eventos son típicamente asociados con actividad focal en el EEG.

Algunas crisis tónicas pueden parecer generalizadas, cuando los miembros adoptan posturas sostenidas en extensión y menos frecuentemente con flexión de los superiores y extensión de los inferiores. Estas crisis tónicas de apariencia generalizadas raramente se acompañan de alteraciones en el EEG, contrariamente a las crisis tónicas más focalizadas.

**3. Las crisis mioclónicas** en neonatos representan una amplia gama de movimientos, algunos de origen epiléptico y otros no. Los movimientos de las crisis mioclónicas se caracterizan por sacudidas rápidas y repetitivas con contracciones de grupos o regiones musculares bien definidas: regiones de extremidades proximales o distales, extremidades enteras, tronco, diafragma o cara. Las crisis mioclónicas pueden ser focales, multifocales o generalizadas, a veces unilaterales, a veces en salvas. Suelen asociarse a otros tipos de crisis, como clónicas, focales y sutiles. Estas son infrecuentes, tienen pobre correlación con el EEG cuando son focales o multifocales, y son más evidentes cuando son generalizadas.

**4. Las crisis sutiles** son frecuentes, aparecen en muchas ocasiones asociadas a cualquiera de los otros tipos de crisis y con facilidad pasan desapercibidas. Se caracterizan por no ser clónicas, tónicas ni mioclónicas y son más frecuentes en los pretérminos. A menudo se originan en la región subcortical y tienen baja correlación con el EEG, por lo que debe tenerse prudencia en atribuirles un significado epiléptico en ausencia de esta correlación. Entre estas manifestaciones sutiles se incluyen movimientos oculares incoordinados, nistagmos, automatismos motores orolinguales o del cuerpo (pedaleos,

enroscamientos, boxísticos, etc.), así como alteraciones autonómicas y crisis de apnea. La mayor parte de las apneas del neonato término o pretérmino, no son de origen epiléptico, y la bradicardia no suele aparecer si la apnea es debida a una descarga neuronal, aún en apneas prolongadas, aunque en esta situación la bradicardia puede aparecer como una consecuencia del fenómeno hipóxico sobreañadido.

**5. Los espasmos epilépticos** pueden ocurrir en neonatos, aunque son raros. El espasmo se manifiesta con una contracción muscular inicial que se mantiene transitoriamente, seguida por la relajación de los músculos. Los espasmos primariamente involucran los músculos del tronco y las extremidades. Estos pueden ser espasmos flexores, extensores o flexo-extensores mixtos. La apariencia clínica del evento puede ser afectada por la posición corporal del neonato al momento de la convulsión.

**Signos autonómicos.** Cambios clínicos relacionados al sistema nervioso autónomo han sido reportados como manifestaciones de las convulsiones neonatales. Estos cambios incluyen: alteraciones en la frecuencia cardíaca, la respiración y la presión arterial, enrojecimiento, salivación y dilatación de las pupilas. Sin embargo, es rara la ocurrencia de cualquiera de estos hallazgos en forma aislada como verdaderas convulsiones electrográficas.

**Convulsiones subclínicas.** La mayoría de las convulsiones neonatales no tienen manifestaciones clínicas evidentes. Un neonato no puede comunicar fenómenos sensoriales asociados a las convulsiones (ejemplo un cambio visual asociado con una convulsión occipital o una sensación de déjà vu debido a una convulsión del lóbulo temporal). A menos que la convulsión se origine o migre hacia la corteza motora, generalmente no habrá un movimiento anormal claro <sup>(2,3)</sup>.

## Diagnóstico Diferencial

No todos los fenómenos paroxísticos neonatales corresponden a una misma patogenia. Los eventos paroxísticos no convulsivos son muy comunes en este grupo etario, y se estima que sólo la tercera parte de los trastornos paroxísticos clínicos poseen correlación con el EEG. El diagnóstico diferencial de estos fenómenos aparece en la tabla I. Las convulsiones en el neonato pueden ser difíciles de distinguir de eventos anormales, eventos paroxísticos no convulsivos o comportamientos normales del recién nacido, por lo que un EEG es requerido a menudo para distinguir entre estos. En un estudio de Murray, Boylan, Alí et al, realizado en una unidad de cuidado intensivo neonatal (UCIN) con recién nacidos de alto riesgo que fueron seguidos con EEG convencional, sólo 9% de todas las convulsiones confirmadas por EEG tuvieron manifestaciones diagnosticadas clínicamente, mientras que el 78% de los eventos paroxísticos anormales documentados clínicamente no tuvieron correlación con el EEG. El problema de estas tendencias es que el diagnóstico incorrecto de convulsiones neonatales tiene consecuencias importantes, pues por un lado los neonatos con convulsiones subclínicas no son tratados sin la realización de un EEG, mientras que muchos de los que tienen eventos paroxísticos no convulsivos pueden ser expuestos a medicación innecesaria.

Las convulsiones neonatales son generadas por descargas hipersincrónicas de las neuronas corticales. Ellas son definidas por un patrón electroencefalográfico y pueden ser electroclínicas o subclínicas. Cuando los neonatos son examinados mientras sufren una convulsión electroclínica, tal como una convulsión clónica focal o una tónica focal, este evento no puede ser suprimido al sujetar o al reposicionar la extremidad afectada. Además, entre convulsiones estos eventos no pueden ser provocados por la estimulación. En contraste, los eventos no convulsivos ocurren en la ausencia de cambios en el EEG, a menudo pueden ser provocados por la estimulación y al igual que los eventos espontáneos típicamente pueden ser suprimidos al sujetar o reposicionar al neonato durante la crisis. Adicionalmente, los

eventos pueden incrementarse en intensidad al aumentar la tasa de estimulación (suma temporal) o los sitios de estimulación simultánea (suma espacial).

Ejemplos de eventos neonatales no convulsivos incluyen a los automatismos motores y las posturas tónicas. Sin embargo, al igual que las convulsiones epilépticas, los eventos paroxísticos no convulsivos en el recién nacido a menudo son síntomas de una afección subyacente del sistema nervioso central y deben por ello ser también evaluadas sistemáticamente.

El término **automatismos motores** es usado para caracterizar los eventos clínicos también llamados convulsiones sutiles. Aunque estos eventos son en ocasiones convulsiones electroclínicas, la mayoría de las veces no lo son, tratándose solamente de fenómenos de liberación del tronco cerebral, y a menos que asocien cambios EEG no se consideran convulsiones.

**Las posturas tónicas** son eventos simétricos, bilaterales, que pueden ser predominantemente flexores, pero también pueden ser extensores o una mezcla de ambos. La postura tónica es sostenida y puede involucrar a extremidades de ambos lados y el tronco. Las contracciones musculares son relativamente largas y tienen una duración mayor que los espasmos. Tanto las posturas tónicas como los automatismos motores tienen características clínicas que se asemejan a un comportamiento de reflejos exagerados. Estos ocurren en bebés obnubilados o letárgicos y con un EEG de base caracterizado como deprimido e indiferenciado; la estimulación táctil de estos bebés puede provocar posturas tónicas o automatismos motores que tienen su origen en respuestas reflejas fisiológicas, las cuales se han denominado "fenómenos de liberación del tronco encefálico".

Otros eventos paroxísticos en el recién nacido que pueden confundirse con convulsiones incluyen **hiperreflexia, nerviosismo, temblor (tremor) y clonus**. Tales eventos pueden ocurrir en bebés normales y anormales y pueden ser diferenciados de otros eventos clínicos, particularmente de convulsiones clónicas focales, por su supresión al sujetar la zona del evento. Es importante destacar que muchos estudios han demostrado que los médicos son inexactos al intentar



distinguir los eventos paroxísticos no epilépticos de los ataques electroclínicos sin la ayuda de un EEG <sup>(3)</sup>.

<b>Tabla I. Eventos Motores Paroxísticos (EMP) neonatales (diagnóstico diferencial)</b>
<p><b>EMP fisiológicos</b></p> <p><b><i>Sin cambios electroencefalográficos</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mioclonía neonatal benigna</li> <li>• Movimientos fisiológicos (automatismos motores)</li> <li>• Temblor fisiológico</li> <li>• Reacción de despertar</li> </ul> <p><b><i>Con cambios electroencefalográficos</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacción de despertar</li> </ul>
<p><b>EMP patológicos</b></p> <p><b><i>Sin cambios electroencefalográficos</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mioclono neonatal del sueño seguido de epilepsia mioclono-asiática</li> <li>• Liberación de reflejos del tronco cerebral</li> <li>• Disociación electroclínica</li> <li>• Movimientos asociados a la retirada de fármacos</li> <li>• Mioclono patológico del recién nacido</li> <li>• Temblor patológico</li> <li>• Hipereflexia</li> </ul> <p><b><i>Con cambios electroencefalográficos</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EMP epileptiformes <ul style="list-style-type: none"> <li>Con patrón ictal</li> <li>Con patrón de sincronización</li> </ul> </li> <li>• Mioclono patológico del recién nacido</li> <li>• Hipereflexia (enlentecimiento por apnea prolongada)</li> </ul>

**Tabla I. Correlación de tiempo y etiología de las CN**

Alonso, I y Papazian, O, "Diagnóstico diferencial de los eventos motores paroxísticos en el recién nacido" Rev Neurol (Barcelona) 1994; 22 (114): 140-142

## **Etiología**

Considerando una forma de clasificar las convulsiones neonatales, casi todas se pueden categorizar como convulsiones "sintomáticas", las cuales ocurren como consecuencia de una etiología específica identificable. Tales crisis son consideradas agudas y reactivas, por lo tanto, son distintas de la epilepsia neonatal. Aunque la gran mayoría de las convulsiones neonatales ocurren como eventos reactivos agudos en respuesta a factores etiológicos identificables, otras convulsiones electroclínicas pueden entrar dentro de un grupo de síndromes de epilepsia neonatal más infrecuentes pero bien reconocidos. Éstos incluyen: epilepsia neonatal familiar benigna, encefalopatía mioclónica temprana y la encefalopatía epiléptica infantil temprana (Síndrome de Ohtahara) <sup>(2,5)</sup>.

## **Convulsiones sintomáticas agudas.**

Las convulsiones neonatales sintomáticas pueden ser el resultado de una amplia gama de posibles etiologías. La mayoría de las etiologías se pueden categorizar ampliamente como:

- Encefalopatía neonatal hipóxico-isquémica.
- Lesiones cerebrales estructurales adquiridas, incluido accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico.
- Alteraciones metabólicas.
- Infecciones del sistema nervioso central (SNC) o sistémicas.

**Encefalopatía neonatal hipóxico-isquémica.** Esta ocurre como resultado de la hipoxia o isquemia cerebral y es la causa más común de las convulsiones neonatales (cerca de dos tercios). Su origen es más frecuentemente pre y perinatal y sólo en un 10% es postnatal. El diagnóstico de encefalopatía neonatal y encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) puede ser a veces difícil de hacer. Los criterios de diagnóstico varían según las instituciones, y los criterios establecidos pueden ser demasiado restrictivos o puede no ser predictivo de secuelas neurológicas a largo plazo. Sin embargo, la mayoría de los criterios aplicados actualmente incluyen consideraciones tales como puntajes de Apgar, necesidad de reanimación en la sala de partos, reconocimiento de aspectos clínicos de la encefalopatía como la alteración del estado de alerta, acidosis, disfunción orgánica multisistémica y convulsiones.

En la encefalopatía hipóxico-isquémica sus características clínicas son poco predictivas de convulsiones neonatales y muchas de estas no son reconocidas clínicamente. Glass, Wusthof y Shelhass registraron en un riguroso estudio multicéntrico de monitoreo EEG, que alrededor del 50 por ciento de los recién nacidos que recibieron hipotermia terapéutica para EHI tenían convulsiones confirmadas por EEG, y el predictor más preciso de las convulsiones fue un trazo de base interictal del EEG severamente anormal durante la primera hora de registro.

Las convulsiones en este entorno generalmente ocurren dentro del primer o segundo día de nacimiento y a menudo remiten después de unos días <sup>(2,4,5)</sup>.

**Lesiones cerebrales estructurales.** Las lesiones cerebrales estructurales asociadas con las convulsiones neonatales incluyen las hemorragias intracraneales (incidencia del 7-18%), tales como la intracerebral, la hemorragia subaracnoidea (que no se asocia con secuelas neurológicas a largo plazo), la intraventricular (más frecuente en el pretérminos), o la subdural (relacionada a trauma). Otras lesiones son los accidentes cerebrovasculares isquémicos (arterial en un 7-15% de los casos) y anomalías congénitas del cerebro (frecuencia del 3-17%). Las hemorragias e infartos pueden ocurrir en forma aislada o puede ser la consecuencia de otras etiologías como la infección del SNC. Las convulsiones son el signo más común de accidente cerebrovascular isquémico arterial en recién nacidos.

Prácticamente todos los trastornos de la migración neuronal y organización cortical pueden presentar fenómenos convulsivos neonatales severos y se han diagnosticado con mayor incidencia por el uso creciente de la resonancia magnética de alta resolución. Estos incluyen disgenesias focales (tal como la displasia cortical focal o esquizencefalia) así como difusas (por ejemplo la lisencefalia).

**Alteraciones metabólicas** (incidencia del 3-5%). Las etiologías metabólicas potencialmente tratables incluyen hipoglucemia, hipocalcemia e hipomagnesemia. Todos los recién nacidos con convulsiones deben tener una medición de glucosa al lado de la cama, así como un análisis sanguíneo sistemático de glucemia, electrolitos séricos (sodio, calcio y magnesio), aunque se sospeche otra etiología clara de las convulsiones. Por lo general, la reversión de estas anomalías metabólicas es suficiente para tratar este tipo de convulsiones sintomáticas agudas, y los medicamentos anticonvulsivantes no son necesarios <sup>(2,5)</sup>.

**Infecciones del SNC.** Las infecciones bacterianas y virales del SNC (meningitis y/o encefalitis) son causas importantes de convulsiones y otras secuelas

(2-14%). Independientemente de su origen, pre o perinatal, pueden provocar convulsiones, por lo que ante la mínima sospecha debe realizarse una punción lumbar. Entre las infecciones virales se deben descartar las del perfil TORCH's (de las siglas en inglés de toxoplasmosis, rubeola, citomegalovirus, herpes simple, y VIH). Las causas bacterianas pueden ser principalmente Streptococcus del grupo B, Listeria y E. coli. A menudo, el tratamiento empírico está indicado hasta realizar las pruebas apropiadas y cultivos que descarten esta posibilidad.

**Intoxicación o retirada de medicamentos** (en 4% de casos). De frecuencia creciente, los neonatos expuestos crónicamente in útero a opiáceos, alcohol, inhibidores de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina, benzodiazepinas y/o barbitúricos, pueden sufrir un síndrome de abstinencia en los primeros días de vida que puede incluir convulsiones. En el caso de la metadona, debe sospecharse la posibilidad de su presentación más tardía, hasta cuatro semanas tras su supresión). Una causa poco conocida es la inyección accidental de anestésicos locales (en procedimientos quirúrgicos), que pueden producir crisis tónicas a las seis horas de su inyección, acompañándose de otros síntomas como pérdida de la motilidad ocular lateral y alteración de los reflejos pupilares <sup>(2,4,5)</sup>.

**Errores innatos del metabolismo.** Muchos de los errores innatos del metabolismo pueden manifestarse con convulsiones, especialmente en el período neonatal e infantil (incidencia del 1-4%). Se debe sospechar un defecto metabólico cuando las convulsiones y la encefalopatía comienzan varios días después del parto, después de un embarazo y parto normales, sin complicaciones posparto. Otras pistas incluyen un antecedente familiar de consanguinidad o muerte temprana de hermanos, signos físicos como organomegalia, cardiomiopatía, o anomalías hematológicas, y ciertos hallazgos de imagen de resonancia magnética (IRM) y EEG. Algunas pruebas de laboratorio seleccionadas pueden ser muy útiles para identificar una etiología específica (tabla IV). Si bien la presentación típica por lo

general incluye mala alimentación, letargo y dificultad respiratoria después de un período inicial sin síntomas de pocos días, algunos bebés se presentan con convulsiones aisladas. Además, se deben sospechar errores innatos del metabolismo en las siguientes condiciones:

- Convulsiones preparto (hallazgo raro y difícil de determinar)
- Semiología de convulsiones mioclónicas
- Convulsiones refractarias al tratamiento convencional
- Convulsiones con empeoramiento clínico y electroencefalográfico progresivo.
- Hallazgos por imagen de atrofia cerebral prominente, lesión hipóxico isquémica aparente sin antecedentes de insulto, o edema cerebral difuso.

Una variedad de mecanismos patogénicos pueden ser responsables de las convulsiones en estos trastornos. Aquellos que involucran la acumulación de metabolitos o la deficiencia de una vitamina o cofactor son más relevantes en el periodo neonatal, y algunos tienen terapias específicas disponibles que pueden mejorar significativamente los resultados clínicos. En los trastornos que resultan de deficiencias enzimáticas, las convulsiones pueden ser causadas por sustratos tóxicos que se producen al acumularse proximalmente al bloqueo o mediante la activación de una vía metabólica alternativa. Ejemplos incluyen defectos del ciclo de la urea, hiperglicemia no cetósica, acidurias orgánicas y aminoacidopatías. Algunos de estos trastornos se incluyen en el tamizaje del recién nacido.

**Deficiencias de Cofactor y de vitaminas.** Es importante reconocer los trastornos que resultan en una deficiencia de un cofactor o de vitaminas, porque estas representan causas metabólicas raras pero tratables de convulsiones neonatales refractarias. Los ejemplos incluyen la epilepsia dependiente de piridoxina, debida a la deficiencia de antequitina, deficiencia de piridoxamina 5'-fosfato oxidasa (PNPO) y deficiencia de biotinidasa. La deficiencia del cofactor de

molibdeno es otra deficiencia rara del cofactor con una opción de tratamiento emergente.

**Epilepsia dependiente de piridoxina (EDP).** La mayoría de los casos de EDP se deben a la deficiencia de alfa-aminoadípico semialdehído (alfa-AASA) deshidrogenasa (también conocida como antiquitina, o ATQ), un error congénito autosómico recesivo del metabolismo causado por defectos en el gen ALDH7A1 que conduce a la acumulación de alfa-AASA y ácido pipecólico en el plasma, la orina y el líquido cefalorraquídeo. La deficiencia de PNPO debida a mutaciones en el gen PNPO es una afección relacionada que carece de un biomarcador aparte de convulsiones neonatales médicamente refractarias que responden a piridoxina o piridoxal 5'- fosfato (PLP).

La deficiencia de antiquitina y la deficiencia de PNPO tienen fenotipos superpuestos. La mayoría de los pacientes se presentan con convulsiones en el período neonatal que pueden ser focales, generalizadas, tónicas o mioclónicas; algunos de los pacientes tienen espasmos infantiles. Hasta la mitad de los niños con deficiencia de PNPO nacen con  $\leq 37$  semanas de gestación. La mayoría de los niños tienen un excelente control de las convulsiones con suplementación de piridoxina o PLP, pero tienen una gran variedad de problemas del neurodesarrollo. Algunos de los niños con deficiencia de antiquitina y ataques refractarios a la piridoxina pueden responder al ácido fólico. Esto ha llevado a una secuencia de terapias empíricas y evaluación bioquímica en bebés con convulsiones neonatales médicamente refractarias. <sup>(2,5,6)</sup>.

### **Síndromes de Epilepsia Neonatal.**

Los síndromes de epilepsia neonatal representan solo un 1% de los casos de convulsiones neonatales.

**Síndromes epilépticos neonatales idiopáticos benignos.** Uno de los síndromes de convulsiones neonatales reconocido por la Liga Internacional contra

la Epilepsia (ILAE) se considera benigno, como su nombre lo indica, y está asociado con un pronóstico relativamente bueno: la epilepsia neonatal familiar benigna. Esta se ha ligado con mutaciones de canales de sodio y potasio identificados (KCNQ 2, en el cromosoma 20 y KCNQ 3 en el cromosoma 8). Los eventos convulsivos pueden ocurrir de 15 a 20 veces por día, y son superadas al año de edad.

Las crisis neonatales idiopáticas benignas, también llamadas crisis del quinto día debido a que inician alrededor de esta edad y generalmente resuelven en 24 horas.

En contraste, la **encefalopatía mioclónica neonatal precoz y la encefalopatía epiléptica infantil temprana (Síndrome de Ohtahara)** a menudo se clasifican como síndromes graves de epilepsia neonatal debido a su mal pronóstico, ya que se relacionan a malformaciones del desarrollo cortical, manifestándose con espasmos tónicos repetitivos breves y con una mala respuesta al tratamiento. El EEG muestra un patrón de supresión. Etiologías genéticas están siendo cada vez más reconocido en pacientes con estos síndromes <sup>(2,4,5,6)</sup>.

### **Correlación de etiología con tiempo de aparición de las convulsiones**

Se admite un “tiempo” que corresponde con determinadas etiologías: los accidentes vasculares cerebrales hipóxico-isquémicos presentan crisis en las primeras 12 horas de vida, mientras los hemorrágicos acaecen sobre las 24 y los secundarios a infecciones del SNC sobre la semana. Las crisis funcionales benignas aparecen entre el tercer y quinto día (crisis neonatales benignas y del “quinto día”) y las malformaciones cerebrales desde el nacimiento hasta el final del primer mes <sup>(1,2,4)</sup>.

La tabla II muestra una correlación entre las posibilidades etiológicas de las convulsiones neonatales y el tiempo de inicio de las mismas.



<b>Tabla II. Correlación de Tiempo y Etiología de la Convulsiones Neonatales</b>			
<b>Etiología</b>	<b>Tiempo de comienzo</b>		
	<b>0 a 3 días</b>	<b>Día 3 al 7</b>	<b>Día 7 al 10</b>
Encefalopatía hipóxico-isquémica	X		
Hemorragia Intracraneana	X	X	
Hipoglicemia	X		
Hipocalcemia	X (temprana)		X (tardía)
Infección intracraneana		X	
Malformaciones cerebrales	X	X	X
Trastorno Congénito del Metabolismo		X	
Síndrome de retirada		X	
Inyección de anestésicos locales	X		
Síndromes de epilepsias neonatales		X	X

Hill A. "Neonatal Seizures". Pediatrics in Review 2000; 21:117-121

### **Evaluación diagnóstica**

La mayoría de las convulsiones neonatales son manifestaciones sintomáticas de una lesión cerebral aguda por lo que van a requerir de un tratamiento urgente y específico. Por lo tanto, la evaluación de una etiología subyacente debe ocurrir en conjunto con el diagnóstico y tratamiento de las convulsiones.

**Historia.** La historia debe intentar identificar factores de riesgo para convulsiones y claves para su etiología subyacente.

**Historia perinatal:** un historial completo del embarazo y nacimiento debe identificar los factores de riesgo de una lesión hipóxica como anomalías del cordón

umbilical, desaceleraciones de la frecuencia cardíaca fetal, meconio, puntajes bajos del Apgar, y anomalías placentarias. Es importante indagar sobre la evolución del parto, donde por ejemplo partos instrumentados tienen más riesgo de hemorragias intracraneales; otros factores de riesgo pueden ser la macrosomía fetal, obesidad materna y una presentación fetal anormal.

**Historia materna:** pueden ser importantes los antecedentes de abortos involuntarios previos (anomalías congénitas), diabetes gestacional (hipoglicemia neonatal), historial de enfermedades de transmisión sexual u otras infecciones (transmisión de infección neonatal), uso de sustancias ilegales (intoxicación o abstinencia del fármaco) y trastornos hematológicos (apoplejía neonatal o hemorragia).

**Historial familiar:** incluir preguntas sobre la muerte temprana de hermanos de causas desconocidas o por consanguinidad (errores congénitos del metabolismo) y antecedentes familiares de epilepsia, particularmente neonatal (epilepsia neonatal familiar benigna).

**Examen físico.** El examen físico puede proporcionar pistas de la etiología subyacente (Tabla III). El examen general debe evaluar los signos vitales y evaluar marcas de nacimiento, anomalías somáticas o dismorfismos faciales, y cualquier signo potencial de infección (p. ej., abultamiento de fontanela en meningitis, o sarpullido para sugerir infección TORCH's). El examen neurológico debe incluir la medición de la circunferencia de la cabeza, la evaluación del estado y nivel de alerta, examen de los pares craneales y examen motor para detectar asimetría en movimientos o tono anormal que pueden sugerir una lesión cerebral estructural o encefalopatía neonatal.

La presentación típica de un error innato del metabolismo generalmente incluye alimentación deficiente, letargo y dificultad respiratoria después de un período inicial sin síntomas de varios días. Sin embargo, algunos bebés pueden presentarse con convulsiones aisladas. Las características convulsivas que pueden sugerir un

defecto metabólico subyacente incluyen la semiología de convulsiones mioclónicas y las convulsiones que son refractarias al tratamiento convencional.

<b>Tabla III. Hallazgos claves al examen físico general para neonatos con convulsiones</b>	
<b>Examen Físico</b>	<b>Consideración diagnóstica basada en hallazgos</b>
Circunferencia Cefálica	-Macrocefalia: Hidrocefalia o hemimegalencefalia -Microcefalia: infecciones congénitas del SNC (especialmente TORCH's) infecciones) o lesiones congénitas del SNC
Examen de piel	-Lesiones vesiculares: Considere la infección por HSV -Lesiones vesiculares en un patrón dermatomal: Incontinentia pigmenti -Mancha de vino de Oporto de la frente / párpado: Considere Sd. Sturge-Weber y evaluar para el glaucoma -Nevus o decoloración en patrón dermatomal: Disgenesia cerebral del desarrollo -Piel "Blueberry muffin": Infección congénita por rubéola (u otras TORCH's) -Mácula de la hoja de ceniza - Esclerosis tuberosa -Aplasia cutis - Asociado a disgenesia cerebral del desarrollo
Examen oftalmológico	-Nervios ópticos hipoplásicos: Disgenesia cerebral (Ej. Displasia Septo-óptica) -Coriorretinitis: infecciones congénitas del SNC -Pigmentación retiniana anormal: Lipofuscinosis ceroides neuronal -Coloboma: Agenesia del cuerpo calloso

	-Catarata congénita: infecciones congénitas del SNC (TORCH's) o enfermedades metabólicas (de depósito)
Dismorfismos faciales (u otros)	-Hipotelorismo, labio leporino / paladar hendido (anomalías de la cara media): Disgenesia cerebral (Ej. holoprosencefalia) -Múltiples anomalías congénitas - Anomalías cromosómicas (Síndromes de trisomía, deleciones parciales / duplicaciones)
Estado mental	-Irritable, nervioso: Encefalopatía neonatal (Ej. EHI, Sd. de abstinencia neonatal) -Letargo, disminución de la respuesta: Encefalopatía neonatal (Ej. EHI); enfermedad sistémica grave y / o infección (Ej. meningoencefalitis)

SNC: Sistema nervioso central; EHI: encefalopatía hipóxico isquémica; HSV: herpes simple virus; TORCH: toxoplasmosis, rubella, citomegalovirus, herpes simple virus (2,4,5).

**Laboratorios y Neuroimágenes.** Los laboratorios y neuroimágenes sugeridos en el abordaje diagnóstico de la etiología de las convulsiones neonatales se presentan en la tabla IV. En neuroimágenes la imagen por resonancia magnética (IRM) es la preferida al evaluar a estos pacientes, ya que es la más sensible, a menudo revelando malformaciones corticales sutiles no evidentes en el ultrasonido craneal ni en la tomografía. Es de gran utilidad y eficacia para evaluar la presencia de hemorragia intracraneal, accidente cerebrovascular isquémico, malformaciones cerebrales y evidencia de daño hipóxico isquémico. Además de las secuencias de rutina, la angiografía por RM debe ser obtenida si se sospecha de un accidente cerebrovascular isquémico arterial o una malformación vascular. La venografía por resonancia magnética (RM) está indicada para evaluar la trombosis del seno venoso; esto es particularmente importante en los bebés a término. En el caso del accidente vascular arterial, se debe complementar el abordaje con estudios que descarten trastornos de la coagulación (tiempos de coagulación, fibrinógeno, factores de coagulación, proteína C, proteína S, y mutación del factor V de Leiden).

La espectroscopia por RM puede realizarse donde esté disponible para evaluar ciertos metabolitos como la glicina (en hiperglicemia no cetótica), lactato (en trastornos mitocondriales) o pérdida de creatina (trastorno del metabolismo de la creatina cerebral) <sup>(2,3)</sup>.

Si un bebé no está lo suficientemente estable para realizarle una IRM, se debe realizar un ultrasonido transfontanelar para evaluar y descartar entre otros la presencia de hemorragia intracraneal o hidrocefalia. Tiene la ventaja de ser no invasivo y puede realizarse en la cabecera del paciente. El ultrasonido tiene alta sensibilidad y especificidad para localizar hemorragias y definir el tamaño ventricular. Por lo general, debe evitarse la tomografía computarizada (TC) en niños tan pequeños, especialmente en neonatos, ya que la resonancia magnética proporciona una resolución superior y no implica la exposición a radiación ionizante que conlleva la TC <sup>(2,3,4,6)</sup>.

Históricamente, el diagnóstico de las convulsiones neonatales se basó más frecuentemente en los signos clínicos. Sin embargo, los estudios de EEG modernos han demostrado que no todos los eventos clínicos paroxísticos sospechosos (de hecho la mayoría) son convulsiones epilépticas, y que la mayoría de las convulsiones neonatales son subclínicas (con descargas paroxísticas bioeléctricas sin correlación clínica). Debido a esto, el diagnóstico contemporáneo de las convulsiones neonatales se basa en las características electroencefalográficas confirmatorias. Cuando los lactantes en riesgo se someten a la monitorización del EEG, las altas tasas de diagnósticos clínicos falsos positivos y falsos negativos se demuestran (27 y 81 por ciento, respectivamente).

Una convulsión neonatal se define como un patrón de EEG que evoluciona definitivamente anormal (en el EEG anormal la onda cambia su morfología, o su ubicación migra a través de las regiones de la cabeza), con ondas de más de 2 microvoltios ( $\mu\text{V}$ ) de amplitud, y tiene una duración  $\geq 10$  segundos. Las convulsiones pueden tener o no una manifestación clínica.

Una "**convulsión electroclínica**" ocurre cuando el evento clínico coincide en el tiempo con una convulsión confirmada por EEG.

Una "**convulsión subclínica**" es una convulsión confirmada por EEG sin signos clínicos asociados.

Los eventos clínicos que no tienen correlación con cambios convulsivos en el EEG no son convulsiones.

Es importante destacar que los recién nacidos que tienen escenarios clínicos de alto riesgo y eventos clínicos que son muy sospechosos para convulsiones; por ejemplo sacudidas clónicas focales en un recién nacido con riesgo para hemorragia intraventricular (HIV) aguda; deben ser evaluados y tratados con urgencia, incluso si el EEG no está disponible de inmediato <sup>(2,3,6)</sup>.

**Monitoreo con Video EEG.** El estándar de oro para el diagnóstico de convulsiones neonatales es el monitoreo de video EEG multicanal. Dado que esta prueba es especializada y requiere de muchos recursos, debe reservarse para recién nacidos en alto riesgo de convulsiones. En general, el monitoreo de video EEG se debe considerar en recién nacidos con daño cerebral agudo comprobado o sospechado y comorbilidad encefalopática.

Un EEG rutinario de 60 minutos de duración no se considera suficiente para detectar las convulsiones neonatales. Para recién nacidos con alto riesgo de convulsiones, la Sociedad Americana de Neurofisiología Clínica recomienda que la monitorización de video EEG sea registrada durante 24 horas. Si el trazo interictal de fondo es estable y no se registran convulsiones, entonces el monitoreo puede ser discontinuado, con excepción de los neonatos tratados con hipotermia terapéutica por encefalopatía hipóxica isquémica (EIH), quienes frecuentemente son monitoreados a través del enfriamiento y recalentamiento debido a la alta incidencia de convulsiones en esta población de pacientes (aproximadamente el 50% pueden tener convulsiones neonatales).

Si se identifican convulsiones, la monitorización de video EEG debe continuar hasta que el bebé esté libre de crisis durante 24 horas, a menos que esta duración de la monitorización no sea del mayor interés para el bebé (ej., un recién nacido con convulsiones debidas a una malformación cerebral severa).

**EEGs de rutina seriados.** Cuando la monitorización de video EEG no está disponible, la grabación de EEGs de rutina con observación simultánea por parte de clínicos o técnicos de EEG capacitados en el reconocimiento y la caracterización de las convulsiones neonatales sigue siendo el estándar de atención y puede proporcionar importante información clínica.

**EEG de montaje reducido.** Otra opción es el EEG de cabecera digital de canal limitado, que combina el EEG de amplitud integrada (EEGa) con el EEG de 1 o 2 canales. El EEGa no debe considerarse equivalente al video EEG convencional multicanal, pero puede ser una herramienta adyuvante útil cuando el video-EEG no está disponible, ya que estos dispositivos se basan en el análisis de la amplitud de las ondas eléctricas cerebrales de uno o dos canales y su representación gráfica comprimida. Ofrece la ventaja de que puede ser utilizado por personal no experto en la interpretación de EEG tras un proceso de entrenamiento básico.

Si bien esta técnica se utiliza cada vez más en los recién nacidos de término y prematuros, existen limitaciones importantes. No todas las convulsiones electroencefalográficas son detectadas por esta modalidad debido a la cobertura limitada del cuero cabelludo, amplitudes bajas y frecuencia lenta de las convulsiones típicas (por lo que descargas epilépticas focales, de baja amplitud y de corta duración pueden no ser detectadas). Además, algún artefacto en estas grabaciones desatendidas y sin grabación simultánea de video puede causar interpretaciones falsas positivas. La sensibilidad y especificidad reportadas varían entre el 25 y el 80 por ciento, en parte dependiendo de la experiencia del lector y el uso de EEGa de 1 versus 2 canales <sup>(2,3,4)</sup>.

En pacientes de término con asfixia perinatal y clínica de encefalopatía hipóxico-isquémica, los estudios con EEGa en las primeras 6 – 12 horas de vida han mostrado su validez para establecer la gravedad de la encefalopatía y ayudar a establecer de forma temprana el pronóstico neurológico. En estos estudios los niños con trazos continuo o discontinuo de voltaje normal tuvieron un desarrollo neurológico favorable, mientras que aquellos con un trazo anómalo (brote

supresión, voltaje bajo, inactivo) evolucionaron a la muerte o secuelas neurológicas graves <sup>(5)</sup>. El análisis del curso evolutivo de los patrones de EEGa, durante las primeras 48 horas tras la lesión hipoxicoisquémica, también ayuda a clarificar el pronóstico. Así, una mejoría en las características del trazado y una aparición de los ciclos vigilia-sueño antes de las 36 horas de vida determinan un pronóstico favorable <sup>(7,8)</sup>.

Aunque los datos en humanos son escasos, estudios recientes sugieren un efecto adverso de ambas, convulsiones clínicas y subclínicas, sobre la evolución del neurodesarrollo. Se ha notificado que estas predisponen a problemas posteriores en la cognición (aprendizaje y memoria) y la conducta, así como al desarrollo de epilepsia postneonatal. Relacionado a esto, estudios observacionales y aleatorios sugieren que el tratamiento rápido y protocolizado conducen a una reducción en las secuelas por convulsiones.

En la tabla IV se muestra un protocolo de estudio escalonado (Campistol J, Rev Neurol 2000) <sup>(2,4,9,10)</sup>.

<b>Tabla IV. Flujograma de estudios</b>
<p><b>Primera línea de actuación</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Historia perinatal y examen físico-neurológico completo</li><li>• Glucosa, calcio iónico, sodio, potasio, magnesio</li><li>• Hemograma, gases, lactato, PCR, función hepática y renal</li><li>• Tamizaje para la detección de infección (cultivos de sangre, orina y LCR)</li><li>• Screening por exposición a drogas maternas</li><li>• Electroencefalografía (EEG), o EEG de amplitud integrada (EEGa)</li><li>• US cerebral transfontanelar</li><li>• Muestras de orina, plasma y LCR reservadas (para estudios especiales)</li></ul>



### **Segunda línea de actuación**

- Serología TORCH, VDRL, VIH (plasma y LCR), virología (herpes tipo II)
- Amonio (plasma)
- Ensayo biotina, piridoxina, tiamina, ácido polínico
- Aminoácidos (plasma, orina y LCR) y sulfito oxidasa (orina)
- Ácidos orgánicos (plasma, orina)
- Radiología del esqueleto
- Vídeo-EEG poligráfico
- Resonancia Magnética (RM)
- TAC cerebral

### **Tercera línea de actuación**

- Disialotransferrina (plasma), cobre, ceruloplasmina
- Oxidación de sustratos en linfocitos
- Pruebas específicas para metabolismo de purinas
- Ácido siálico
- Ácidos grasos de cadena larga, ácido fitánico
- Estudio de neurotransmisores
- Hidrolasas ácidas en leucocitos/fibroblastos
- Biopsia muscular (cadena respiratoria)
- Estudios moleculares
- Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)
- Angiografía y Venografía por RM
- Espectroscopia por RM

## **Tratamiento**

La aparición de convulsiones neonatales puede ser la primera y quizás la única manifestación clínica de un trastorno del sistema nervioso central (SNC) en el recién nacido, así como podrían indicar la presencia de una etiología potencialmente tratable, por lo que ante estas debe incitarse una evaluación inmediata para determinar la causa e instaurar la terapia específica para la etiología. Además, las convulsiones en sí mismas pueden requerir una terapia de emergencia, ya que pueden afectar negativamente a la homeostasis del bebé o pueden contribuir a una lesión cerebral adicional. Esto es particularmente cierto para las convulsiones asociadas con algunos trastornos metabólicos (por ejemplo, hipoglucemia, hipocalcemia e hipomagnesemia) y con infecciones en el sistema nervioso central o sistémicas. Además, las convulsiones neonatales pueden no controlarse eficazmente con medicamentos anticonvulsivos a menos que se trate su causa subyacente <sup>(11)</sup>.

Entre los posibles mecanismos de lesión cerebral durante las crisis se encuentran: hipoxia y/o hipercapnia por apnea o hipoventilación, hipertensión arterial, aumento del consumo de glucosa y liberación de aminoácidos excitatorios. La mayoría de ellos pueden evitarse con cuidados intensivos adecuados y con el control de las crisis. Es de suma importancia valorar y ofrecer si es preciso oxígeno suplementario, apoyo ventilatorio, circulatorio y metabólico de forma inmediata, y si se sospecha etiología infecciosa debe iniciarse antibioticoterapia apropiada <sup>(11,12)</sup>.

## **Tratamiento Etiológico**

La posibilidad de administrar un tratamiento según la etiología de las crisis convulsivas solucionaría de manera definitiva la situación; sin embargo, con mucha frecuencia esta no es evidente desde el abordaje inicial, y se debe proceder completando una serie de exámenes de laboratorio, imágenes y electrofisiológicos entre otros antes de tener una etiología clara. Establecida la necesidad de un

tratamiento anticonvulsivante debe usarse la vía intravenosa. En principio no se deben tratar las crisis sutiles que no se acompañan de fenómenos autonómicos, salvo si son muy persistentes o frecuentes. En general, la decisión de tratar las crisis neonatales depende de la propia experiencia, etiología, duración y frecuencia, así como la presencia de signos disautonómicos asociados (2,4,10,11).

En la **encefalopatía hipóxico-isquémica** la hipotermia terapéutica es el estándar actual de atención para la neuroprotección, pero a pesar de ello, aproximadamente el 50 por ciento de estos recién nacidos con encefalopatía hipóxica isquémica tienen convulsiones electrográficas, requiriendo de la farmacoterapia con fenobarbital. Además, están surgiendo otros fármacos neuroprotectores novedosos, pero aún se requieren más estudios para recomendarlos de forma estandarizada.

**Infección del Sistema Nervioso Central:** Se debe presumir que los recién nacidos con convulsiones tienen una etiología infecciosa hasta que se demuestre lo contrario. Por lo tanto, una evaluación de sepsis es obligatoria. La infección del sistema nervioso central es una causa relativamente común de convulsiones neonatales y se debe tratar con antibióticos de amplio espectro en dosis suficientes para tratar la meningitis.

**Hipoglucemia:** la hipoglucemia se debe corregir de inmediato con una solución de glucosa al 10 por ciento administrada por vía intravenosa a 2 ml / kg. La infusión de mantenimiento de glucosa se puede administrar a un máximo de 8 mg/kg por minuto, y en vía periférica a una concentración no mayor al 12.5%.

**Hipocalcemia:** la hipocalcemia asociada con irritabilidad neuromuscular grave o convulsiones se trata con gluconato de calcio al 10 por ciento (100 mg / kg o 1 ml / kg IV). La solución se infunde durante 5 a 10 minutos mientras se monitorean el ritmo cardíaco y el lugar de infusión. La dosis se puede repetir en 10 minutos si

no se produce respuesta. Alternativamente, se puede administrar cloruro de calcio (20 mg / kg o 0.2 ml / kg). Después del tratamiento agudo, debe agregarse gluconato de calcio de mantenimiento a la solución intravenosa.

**Hipomagnesemia:** la hipomagnesemia neonatal a menudo se asocia con hipocalcemia, aunque puede ocurrir sola. El tratamiento es una solución al 50 por ciento de sulfato de magnesio administrado por inyección intramuscular a 0,25 ml / kg o 125 mg / kg. La misma dosis se puede repetir cada 12 horas hasta que se alcance la normomagnesemia. Una alternativa intravenosa (IV) sería el sulfato de magnesio a 25-50 mg de magnesio elemental por kilogramo IV cada 8-12 horas por 2 a 3 dosis (máximo 2 gr por dosis) <sup>(10,11)</sup>.

**Convulsiones sensibles a la piridoxina:** aunque los errores innatos del metabolismo son raros, las convulsiones son una manifestación común de muchos de ellos, especialmente en el período neonatal. Es importante reconocer estos trastornos de manera temprana, ya que algunos suplementos de cofactor o vitaminas y otras terapias modificadoras de la enfermedad están disponibles para algunos pacientes. En particular, la epilepsia dependiente de piridoxina (PDE) debida a la deficiencia de antiquitina (ATQ) y el trastorno relacionado, la deficiencia de piridoxamina 5'-fosfato oxidasa (PNPO), son causas genéticas raras de convulsiones neonatales refractarias pero tratables médicamente. Ensayos terapéuticos secuenciales de piridoxina (inyecciones IV de 100 mg, repetidas cada 5 a 15 minutos hasta un máximo de 500 mg con monitoreo continuo de EEG, o 15-30 mg/kg/día dividido tid oralmente) y piridoxal 5'-fosfato (PLP, la forma activa de piridoxina (vitamina B6) se debe administrar a los recién nacidos con convulsiones que no responden a los anticonvulsivos convencionales, en particular si se desconoce la causa de las mismas.

Los ensayos deben realizarse con monitoreo electroencefalográfico y cardiopulmonar cercano, ya que existe un riesgo de apnea con piridoxina, especialmente cuando se administra por vía intravenosa. Si no hay respuesta a la

piridoxina o PLP, se puede administrar ácido folínico (leucovorina, 2,5 mg IV), ya que algunos casos de deficiencia de antiqitina responden mejor al ácido folínico que a la piridoxina. Las personas con convulsiones sensibles a la piridoxina o al ácido folínico deben someterse a una evaluación bioquímica adicional, incluida la medición del semialdehído alfaaminoadípico en la orina (alfa-AASA) y / o del ácido pipercolico en plasma. Los pacientes con deficiencia de antiqitina deben recibir suplementos crónicos con piridoxina y / o ácido folínico y también pueden beneficiarse de una dieta restringida en lisina complementada con una fórmula de aminoácidos sin lisina. Las dosis de tratamiento prolongado con piridoxina varían entre 15 y 30 mg/kg / día para los lactantes. El tratamiento a largo plazo con altas dosis de piridoxina puede causar neuropatía periférica. Los bebés con deficiencia de PNPO deben recibir suplementos orales crónicos de PLP.

**Deficiencia de biotinidasa:** la deficiencia de biotinidasa debida a mutaciones en el gen de la biotinidasa puede provocar convulsiones neonatales médicamente refractarias que responden a la suplementación oral con biotina (11,12,13,14).

## **Medicamentos anticonvulsivantes**

El inicio de la terapia, la selección de agentes apropiados y la interrupción o la continuación de la terapia son las principales decisiones involucradas. No existen pautas basadas en la evidencia o ampliamente aceptadas para el tratamiento médico de las convulsiones neonatales, y el enfoque a continuación se basa en la experiencia clínica, los estudios observacionales y un número limitado de ensayos aleatorizados.

**Decisión de instituir la terapia con medicamentos.** Después de la estabilización inicial de las vías respiratorias y el apoyo cardiovascular y la identificación y corrección de la terapia etiológica específica, la siguiente decisión es si iniciar la terapia con medicamentos anticonvulsivos. Un enfoque común ha

sido el tratamiento de las convulsiones clínicamente evidentes, con o sin confirmación de EEG del diagnóstico. Esto es problemático, porque podría medicarse innecesariamente eventos que no sean verdaderamente convulsiones, mientras que los neonatos con verdaderas convulsiones clínicamente sutiles o subclínicas no recibirán el tratamiento adecuado. Por lo tanto, el EEG es crítico en el diagnóstico y tratamiento de las convulsiones neonatales, y los expertos abogan por el tratamiento de las crisis electrográficas clínicas y subclínicas, en las cuales la única diferencia entre los dos tipos puede ser su distribución cortical. Una vez considerado esto, la estrategia tradicional es usar en el tratamiento agudo una droga que pueda subsecuentemente administrada como terapia de mantenimiento. Se debe tener en cuenta además que los neonatos con convulsiones electroclínicas pueden tener disociación electroclínica después del inicio del tratamiento, donde los signos clínicos desaparecen, pero persisten las convulsiones electrográficas. Por lo tanto, la gestión ideal incluye la confirmación por EEG de la respuesta al tratamiento, que se define con mayor precisión por la resolución de las convulsiones electrográficas. El papel del monitoreo continuo del EEG en la dirección del tratamiento se destaca en una guía de la American Clinical Neurophysiology Society, dado que la mayoría de los movimientos anormales no son convulsiones neonatales y la mayoría de las convulsiones neonatales son subclínicas. Sin embargo, se reconoce que por ahora ningún dato clínico demuestra de manera definitiva que este enfoque mejore los resultados a largo plazo <sup>(11)</sup>.

**Tratamiento de primera línea.** El **fenobarbital** se ha utilizado durante mucho tiempo como terapia de primera línea para las convulsiones en recién nacidos, y los datos de encuestas internacionales indican que sigue siendo el agente más utilizado en este contexto. El siguiente agente de primera línea más utilizado es la **fenitoína**. sin embargo, el primero tiene un rango de seguridad más amplio que el segundo, y la fenitoina tiene una absorción enteral limitada para los recién nacidos, y una dosificación de mantenimiento más difícil. Ningún agente parece ser más efectivo que el otro y ninguno es completamente efectivo. De hecho,

en una revisión Cochrane del 2014 se afirma que Painter demostró que los dos anticonvulsivantes más utilizados (fenobarbital y fenitoína) tenían similar efectividad (RR 1.03 95% CI 0.96 a 1.62), controlando las convulsiones en menos del 50% de los casos, en neonatos monitorizados con EEG <sup>(10,13,15)</sup>.

Las tasas de respuesta a fenobarbital después de una dosis de carga de 15 a 20 mg/kg se reportan en un rango de 33% a 40% y con rápidas dosis de carga secuenciales hasta a una dosis total acumulada no mayor a 50mg/kg/24 horas la capacidad de respuesta podría mejorarse al 77%. Es preferible usar monoterapia para el control de las convulsiones, y diferentes estudios reportan un beneficio en el efecto terapéutico dependiente de dosis, pero con aumento de concentraciones no más allá de 40mcg/ml (o mg/L). Se ha sugerido que la administración temprana de fenobarbital post hipoxia-isquemia puede aumentar la eficacia neuroprotectora de la hipotermia terapéutica <sup>(9,11,15,16)</sup>.

El fenobarbital se elimina por vía hepática y renal; por lo tanto, los bebés con insuficiencia hepática o renal, así como aquellos con encefalopatía hipóxico isquémica, tendrán una tasa de eliminación reducida y un potencial de toxicidad mayor con la dosis estándar. Aunque el tratamiento terapéutico de hipotermia puede reducir el aclaramiento de fenobarbital en forma leve, no se requiere un cambio a priori en la carga o la dosificación inicial de mantenimiento. En general, las tendencias de monitoreo de los niveles séricos en lugar de las fluctuaciones diarias son más útiles en el tratamiento de la terapia con fenobarbital.

La fenitoína se usa en bolo iv (20-25 mg/kg) para alcanzar niveles terapéuticos entre 10 y 20 µg/mL. Se debe administrar lentamente (1-3 mg/kg/min en neonatos) y con el paciente monitorizado, ya que la administración rápida puede causar arritmias cardíacas fatales incluyendo fibrilación ventricular. Painter y asociados usan y recomiendan dosis en incremento de 5 a 10 mg/Kg hasta llegar a una dosis acumulada de 20mg/Kg. Ellos demostraron que una dosis acumulada de 15 a 20 mg/Kg resultaba en una dosis plasmática efectiva de  $14.5 \pm 3$  mcg/ml <sup>(8,15,16)</sup>.

La fenitoína tiene una biodisponibilidad oral deficiente en los lactantes, por lo que en general debe evitarse como un medicamento de mantenimiento crónico para los recién nacidos.

**Convulsiones refractarias:** las convulsiones neonatales refractarias al fenobarbital a menudo responden mal a los anticonvulsivos de segunda línea. La elección de este fármaco de segunda línea debe ser individualizada, ya que los datos de eficacia se derivan principalmente de series de casos y no de ensayos aleatorios. Actualmente no hay consenso sobre la elección de medicamentos de segunda línea, que a menudo varían entre fenitoína, lidocaína, levetiracetam o midazolam. Los factores que considerar cuando se selecciona un agente incluyen la gravedad de las convulsiones, el perfil de efectos secundarios del fármaco, la estabilidad respiratoria y cardiovascular del paciente y la presencia de disfunción cardíaca, renal o hepática.

Del **midazolam** se reportan menos efectos adversos que de otros anticonvulsivos como la fenitoína, por lo que algunos autores lo utilizan y recomiendan como segunda línea de tratamiento después del fenobarbital, con una dosis inicial en bolo IV de 0.15 mg/Kg, y si persisten las convulsiones una dosis adicional de 0.10 a 0.15 mg/Kg IV de 15 a 30 minutos después. El midazolam ha sido además frecuentemente utilizado en pacientes con convulsiones refractarias a fenobarbital, con diversos grados de respuesta reportados (algunos son del 67 y 80%). En un estudio de Sirsi y colaboradores (J Child Neurol 2008), reportaron tres neonatos con un estatus epiléptico debidos a diferentes etiologías, que no respondieron a fenobarbital ni fenitoína pero si a midazolam en infusión. La infusión continua de midazolam se considera de hecho una opción en recién nacidos con estado epiléptico, siempre que se haya establecido una vía aérea segura. Un estudio retrospectivo no aleatorizado encontró que el midazolam fue rápidamente efectivo en 13 neonatos (10 con estado epiléptico) que tuvieron ataques electrográficos refractarios a fenobarbital y fenitoína. El midazolam se administró en forma de bolo de 0,15 mg/kg, seguido de una infusión continua que comenzó a 1



mcg/kg por minuto y aumentó de 0,5 a 1 mcg / kg por minuto cada dos minutos para el control de las crisis electrográficas o hasta un máximo de 18 mcg / kg por minuto, hasta supresión del status.

Aunque no es ampliamente utilizado, diferentes (pequeños) estudios indican que la **lidocaína** es una droga efectiva para tratar las convulsiones refractarias, como un tratamiento de segunda o tercera línea. En uno de ellos, Boyland aleatorizó a los neonatos que no tuvieron respuesta al fenobarbital para recibir lidocaína o midazolam como tratamiento de segunda línea. Hubo una tendencia de la lidocaína a ser más efectiva en reducir las descargas convulsivas (RR 0.40 95% CI 0.14 a 1.17) pero ambos grupos tuvieron un pobre resultado similar de su evolución al año de edad. Sus tasas de respuesta varían de 60% a 90%, sin embargo, las relaciones con toxicidad cardiaca de la lidocaína han limitado la ampliación de su uso. En el pasado se ha reportado una incidencia de 4.8% de arritmias cardiacas durante la infusión continua de lidocaína. Sin embargo, la introducción de un nuevo régimen de dosis y la recomendación de solo administrar la lidocaína en una unidad de cuidado intensivo y bajo monitoreo cardiaco continuo deben reducir este potencial riesgo. Siguiendo estas recomendaciones, la lidocaína se administra como una dosis inicial en bolo (2 mg/kg en 10 minutos), seguida de una infusión continua de 5 a 7 mg/kg/hora durante 4 horas y luego se disminuye a la mitad de la dosis como se ilustra en la tabla V. Para minimizar el riesgo de arritmia iatrogénica, el tiempo máximo de infusión de lidocaína es de 48 horas, pero las publicaciones más recientes indican que es preferible utilizarlo solo 30 horas. Además, la lidocaína está contraindicada si el bebé tiene una cardiopatía congénita o ya ha recibido fenitoína, debido al mayor riesgo de arritmia. La infusión continua debe ajustarse para los neonatos tratados con hipotermia terapéutica, ya que la hipotermia disminuye el aclaramiento de lidocaína (ver tabla V) <sup>(11,15,16,17)</sup>.

<b>Tabla V. Régimen de dosis de Lidocaina en neonatos</b>					
<b>Lidocaina IV</b>	<b>Peso (Kg)</b>	<b>Bolo inicial</b>	<b>Infusión</b>	<b>1ª reducción dosis</b>	<b>2ª reducción dosis</b>
Durante Normotermia	0.8-2.0 Kg	2 mg/Kg en 10 min	5 mg/Kg/h durante 4h	2.5 mg/Kg/h 4-10h	1.25 mg/Kg/h 10-22h
	2.0-2.5 Kg	2 mg/Kg en 10 min	6 mg/Kg/h durante 4h	3.0 mg/Kg/h 4-16h	1.50 mg/Kg/h 16-28h
	2.6-4.5 Kg	2 mg/Kg en 10 min	7 mg/Kg/h durante 4h	3.5 mg/Kg/h 4-16h	1.75 mg/Kg/h 16-28h
Durante Hipotermia terapéutica	2.0-2.5 Kg	2 mg/Kg en 10 min	6 mg/Kg/h durante 4h	3.0 mg/Kg/h 3.5-15.5h	1.50 mg/Kg/h 15.5-27.5h
	2.6-4.5 Kg	2 mg/Kg en 10 min	7 mg/Kg/h durante 4h	3.5 mg/Kg/h 3.5-15.5h	1.75 mg/Kg/h 15.5-27.5h

Van Rooij LG, Hellström-Westas L, S. de Vries L. Treatment of neonatal seizures. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 18 (2013) 212

Desafortunadamente las drogas anticonvulsivas de primera elección (o sus combinaciones) no son a menudo suficientemente efectivas para neonatos con crisis repetidas y además generan preocupación sobre su potencial neurotoxicidad. Ante esto, un reciente estudio entre 55 neurólogos pediatras de los Estados Unidos encontró que de ellos 40 (el 73%) recomendaba el tratamiento de las convulsiones neonatales con levetiracetam (el 47%) o topiramato (55%), a pesar de la ausencia de datos sobre la farmacocinética de ambas drogas en neonatos. El **levetiracetam** en particular se ha venido utilizado con mayor frecuencia, probablemente debido a su formulación intravenosa fácilmente disponible y su perfil favorable de efectos secundarios entre niños mayores y adultos. Puede ser una buena opción en neonatos con disfunción cardíaca o hepática. Además, el levetiracetam no parece aumentar la apoptosis neuronal en el cerebro en desarrollo y podría tener efectos neuroprotectores.

A pesar de estas observaciones alentadoras, el perfil farmacocinético y de seguridad, e incluso la eficacia de levetiracetam para el tratamiento de las convulsiones neonatales, no se conocen completamente y pueden diferir de los niños mayores y adultos, por lo que se requieren de más estudios para poder recomendarse el uso de estos nuevos medicamentos en neonatos de forma segura y estandarizada.

Se deduce que las dosis de levetiracetam reportadas en la literatura son muy amplias (10 a 60 mg/kg/día). Se sugiere una dosis de carga de 40 mg/kg IV, seguida de una dosis de mantenimiento de 40-60 mg/kg/día IV dividida en dos o tres dosis. Los ensayos clínicos en curso (p. Ej., NCT01720667) pronto pueden aclarar algunos de estos importantes factores desconocidos

El **ácido valproico** ha sido utilizado también por vía iv, con resultados similares a los obtenidos con el fenobarbital, por lo que, si se dispusiera de este, podría ser la segunda opción. Se recomienda una dosis única de carga de 15mg/kg IV en 5 minutos, seguida a los 30 minutos de una dosis de mantenimiento de 1-2 mg/kg/hora en infusión continua <sup>(8)</sup>.

En general aún hay poca evidencia de respaldo, y faltan ensayos controlados aleatorios que respalden una mayor eficacia y una menor tasa de eventos adversos con estos nuevos agentes anticonvulsivantes en los neonatos. La bibliografía publicada está limitada por la falta de dosificación estandarizada de la medicación, el tiempo variable de administración de los anticonvulsivos más nuevos, el monitoreo limitado del EEG para confirmar el diagnóstico y la respuesta al tratamiento, y la ausencia de un brazo placebo. En la tabla VI se resumen los principales anticonvulsivantes utilizados en neonatos <sup>(11,15,18,19)</sup>.

<b>Tabla VI Tratamientos anticonvulsivantes utilizados en neonatos</b>				
<b>Anticonvulsivo</b>	<b>Eficacia</b>	<b>Efectos adversos</b>	<b>Efectos de la Hipotermia</b>	<b>Problemas logísticos</b>
<b>Fenobarbital</b>	Datos de eficacia parcial. Como primera línea puede controlar hasta el 43-63% de CC en RN	Puede causar depresión SNC y respiratoria. Estudios animales reportan apoptosis neuronal, alteración en maduración de sinapsis, interacciones a largo plazo en comportamiento, aprendizaje y memoria	Mínimos efectos. Dosis no necesita ser ajustada	Vida media larga puede aumentar con disfunción hepática (común por insulto sistémico de EHI), por lo tanto, la dosis puede necesitar ser disminuida
<b>Fenitoina</b>	Datos de eficacia parcial. Como primera línea puede hasta el 45% de CC en RN	Hipotensión y depresión SNC. Apoptosis y disrupción de sinapsis en animales	Hipotermia podría disminuir aclaramiento y aumentar efecto de bradicardia	Mala biodisponibilidad enteral (se prefiere el uso IV) y farmacocinética no lineal con eliminación variable

<b>Levetiracetam</b>	Datos retrospectivos limitados Como 2 <sup>da</sup> o 3 <sup>ra</sup> línea eficacia > 32%	Pocos efectos adversos conocidos: somnolencia. Algunos datos de lesiones cerebrales y la apoptosis en animales.	Probablemente no afectado por hipotermia	Disponible tanto en formulación IV como VO
<b>Midazolam</b>	Datos clínicos muy limitados Reportes de 0-100% de eficacia como 2 <sup>da</sup> o 3 <sup>ra</sup> línea	Posible aumento de estancia, mortalidad y el mal resultado neurológico a corto plazo. Posible apoptosis similar a otras benzodiazepinas	No efectos con datos limitados en neonatos	Administrado como infusión IV continua
<b>Lidocaina</b>	Datos retrospectivos limitados Reportes de 21-91% de eficacia como 2 <sup>da</sup> o 3 <sup>ra</sup> línea	Riesgo de arritmias, particularmente con disfunción cardíaca, hiperpotasemia y fenitoína	Hipotermia disminuye el aclaramiento (se requiere modificar dosis)	Se administra en infusión IV continua. Debe evitarse con disfunción cardíaca o administración de fenitoína

<b>Topiromato</b>	Datos en humanos muy limitados pero datos en animales muy prometedores	Anorexia, acidosis metabólica, letargo, irritabilidad y aburrimiento cognitivo reportados en niños mayores	Incremento en vida media y concentración	Formulación IV no disponible
<b>Bumetamida</b>	Datos en humanos muy limitados Datos experimentales prometedores	Desequilibrio de líquidos y electrolitos, inestabilidad hemodinámica, nefrocalcinosis, azotemia y ototoxicidad	Desconocido	

### **Duración de la terapia**

En cuanto a la duración del tratamiento, no existen criterios bien definidos para determinar qué neonatos requieren tratamiento anticonvulsivo crónico después de controlar las convulsiones neonatales agudas o la duración de dicho tratamiento, sin embargo, no es justificable mantener sistemáticamente el tratamiento para prevenir una epilepsia ulterior. Por ello una vez que han cedido las manifestaciones electroclínicas, si la exploración neurológica es normal se recomienda suspender el tratamiento. Si la exploración es anormal hay que decidir en función de la etiología, ya que por ejemplo la posibilidad de crisis es prácticamente del 100% en las

displasias corticales, del 30% en la encefalopatía hipóxico-isquémica y nula en alteraciones metabólicas transitorias <sup>(8,11,15,16)</sup>.

Dado que las convulsiones sintomáticas agudas generalmente se resuelven en dos o tres días, y la mayoría de las veces no se repiten, ha habido una tendencia creciente hacia la interrupción temprana de los fármacos anticonvulsivos. Sin embargo, ningún estudio ha comparado los efectos a largo plazo o los resultados de la terapia con medicamentos anticonvulsivos crónicos versus a corto plazo. Los recién nacidos con epilepsia tendrán un riesgo continuo de convulsiones recurrentes después del período neonatal y deben mantenerse con medicamentos anticonvulsivos.

Cuando se considera la terapia crónica, las dosis de mantenimiento de fenobarbital se administran típicamente de 3 a 6 mg/kg por día y los niveles séricos se controlan. Los tiempos reportados para el tratamiento anticonvulsivo crónico varían desde una semana hasta 12 meses después de la última convulsión. El destete del medicamento a menudo se realiza después de la grabación de un EEG que demuestra que no hay convulsiones y un fondo o base inter-ictálico normal. Las decisiones sobre la interrupción de la medicación deben tener en cuenta la etiología de las convulsiones (por ejemplo, un bebé con HIE puede no requerir una terapia continua, mientras que un niño con una malformación del desarrollo cortical probablemente sí la requiera) y la gravedad de las convulsiones. Si las convulsiones fueron difíciles de controlar, reducir el número de medicamentos crónicos a uno o dos es razonable en el período neonatal, y luego continuar la disminución durante la infancia si las convulsiones no se repiten <sup>(11,15,18)</sup>.

## **Pronóstico**

El factor más importante que determina la evolución de las convulsiones es su causa. Los cuidados intensivos neonatales han mejorado el pronóstico de las convulsiones, descendiendo la mortalidad del 40% en 1969 al 15% a partir de la década de los ochenta. Sin embargo, y aunque la etiología de las crisis también ha cambiado en las últimas décadas, la incidencia y prevalencia de las convulsiones

neonatales no se ha reducido significativamente, ya que mientras los trastornos metabólicos han disminuido, han aumentado los accidentes vasculares cerebrales hemorrágicos e hipóxicos. Hasta un 60% de los infantes de término que tuvieron convulsiones neonatales y un peso mayor a 2500gr tuvieron un neurodesarrollo normal. En contraste, solo en 20% de los pretérminos de menos de 1500 gr fue normal. La asociación de alteraciones electroclínicas con lesión documentada en la neuroimagen se asocia con muerte o secuelas neurológicas en 75% de los neonatos con crisis <sup>(4,6,18)</sup>.

### **Epilepsia posneonatal.**

La epilepsia posneonatal se produce en 20 a 30 por ciento de los sobrevivientes de convulsiones neonatales, y se han informado tasas tan altas como 56% entre las poblaciones con factores de riesgo relativamente altos para disfunción del SNC, como convulsiones más frecuentes o estado epiléptico.

Cuando ocurren convulsiones en el período postneonatal, con mayor frecuencia surgen entre los primeros seis y nueve meses de vida.

Los síndromes de epilepsia postneonatal en sobrevivientes de convulsiones neonatales generalmente reflejan la etiología subyacente de las convulsiones sintomáticas. Por ejemplo, un niño con una lesión cerebral focal es más probable que desarrolle epilepsia focal, mientras que un niño con lesión cerebral difusa puede desarrollar un síndrome de epilepsia generalizada. Una tasa relativamente alta de síndrome de West (espasmos infantiles, hipsaritmia y discapacidad del desarrollo) ha sido reportado entre los supervivientes.

Los factores de riesgo para la epilepsia postneonatal incluyen:

- Estatus epiléptico neonatal
- Requerimiento de más de un medicamento anticonvulsivante para controlar las convulsiones neonatales
- Semiología de convulsiones diferentes a focales clónicas o focales tónicas
- Neuroimagen anormal
- Bajo peso al nacer



- Convulsiones neonatales multifocales (vs. focales)
- Diseminación de convulsiones al hemisferio contralateral
- Fondo de EEG interictal anormalmente persistente
- Diagnóstico de parálisis cerebral durante la infancia temprana

## **Variables predictivas**

**Características clínicas.** El factor dominante que predice el resultado parece ser la causa subyacente de las convulsiones más que la presencia, duración o el grado de compromiso cerebral de las convulsiones por sí solo. En estudios clínicos, los resultados de un desarrollo normal son más probables cuando las convulsiones se asocian con hipoglucemia o hipocalcemia que cuando se producen convulsiones en asociación con EHI, infección grave o hemorragia.

El tipo de convulsión también puede predecir el resultado, debido en parte al grado de disfunción del SNC que generalmente se asocia con varias categorías de convulsiones. La presencia de convulsiones focales-clónicas y focales-tónicas sugiere un pronóstico relativamente bueno, principalmente porque se asocian típicamente con lesión cerebral confinada a una región, con una función del SNC conservada en las regiones cerebrales restantes. Las posturas tónicas generalizadas, los automatismos motores y el mioclono sugieren un mal resultado, ya que están asociados con disfunción del SNC difusa. Del mismo modo, las convulsiones multifocales se asocian con peores resultados que las convulsiones unifocales.

Una serie de variables clínicas además de la etiología y el carácter de las convulsiones pueden ser factores predictores de la evolución; estos incluyen:

- Carga de convulsiones, incluido el número de sitios de inicio de convulsiones y la duración de las convulsiones
- Estatus epiléptico
- Examen neurológico en el momento de las convulsiones.
- Número de medicamentos necesarios para tratar las convulsiones

- Hallazgos en neuroimagen.
- Edad gestacional (término versus pretérmino)
- Peso al nacer

Los factores múltiples en lugar de los únicos parecen ser más precisos para predecir el resultado. Sin embargo, en última instancia todas estas variables están relacionadas con el grado de lesión cerebral en el momento de la aparición de la crisis y, a su vez, con la etiología de las convulsiones.

**Características del EEG.** El carácter del EEG basal interictal puede ser útil en la determinación del resultado a largo plazo de los lactantes que han sufrido convulsiones. En general, se piensa que cuanto mayor sea la anomalía del EEG, más grave será el pronóstico. Al decir esto, sin embargo, es fundamental tener en cuenta tanto el momento en que se realizó el EEG en relación con el evento causante de la lesión y la proporción de resolución de las anomalías del EEG a lo largo del tiempo. Por esto, un EEG realizado temprano en el curso de la enfermedad se puede repetir varios días después. La persistencia de una anomalía difusa del EEG puede sugerir un mal pronóstico, mientras que su resolución sugiere un mejor resultado. Por otro lado, un EEG normal dentro de las 24 horas siguientes al evento sugiere un buen pronóstico.

Es de destacar que, para los recién nacidos que reciben hipotermia terapéutica por EHI, la recuperación de los patrones del EEG puede ser retrasada, con la aparición de los ciclos de sueño-vigilia en el segundo día de vida. Aun así, la persistente severa de anomalías de base confieren un alto riesgo de resultados adversos.

Las características del EEG ictal que predicen un peor resultado incluyen la aparición de convulsiones multifocales y la propagación ictal al hemisferio contralateral <sup>(5)</sup>.

## **Mortalidad y deterioro neurológico**

Hay una alta incidencia de muerte temprana (15 a 20 por ciento) asociada a convulsiones neonatales. Los factores de riesgo para la muerte temprana incluyen etiología hipóxico-isquémica, alta carga convulsiva y parto prematuro. Incluso entre los sobrevivientes, existe un riesgo elevado de muerte a lo largo de la infancia, especialmente para aquellos que desarrollan parálisis cerebral y retraso en el desarrollo global.

El deterioro neurológico, el retraso en el desarrollo y la epilepsia posneonatal son comunes entre los sobrevivientes.

En estudios con seguimiento que van desde los 17 meses hasta los 10 años, los resultados reportados son los siguientes:

- Anormalidades en el examen neurológico (42 a 59 %)
- Retraso en el desarrollo global (55 %)
- Retraso mental (20 a 40 %)
- Parálisis cerebral (25 a 43 %)
- Discapacidades de aprendizaje (27 %)
- Sin anomalías neurológicas (22 a 35 %)
- Epilepsia (20 a 30 %, incluido el síndrome de West en 10 a 16 %)

## Bibliografía

1. Frances EJ. Neonatal Seizures: an update on mechanism and management. *Clin Perinatol.* 2009; 36(4): 881–900
2. Vasudevan C, Levene M. Epidemiology and etiology of neonatal seizures. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine.* 2013; 18(1):185-191.
3. Shelhaas R. Clinical features, evaluation, and diagnosis of neonatal seizures. In Nordli D, Garcia J (Ed). Up to Date. 2016.
4. Campos J, Arruza L, Villar G, Moro M. Convulsiones neonatales. Protocolo de manejo. Asociación Española de Pediatría. 2008; 269-277.
5. Shelhaas R. Etiology and Prognosis of neonatal seizures. In Nordli D, Garcia J (Ed). Up to Date. 2016.
6. Olson D. Neonatal Seizures. *NeoReviews.* 2012; 13(4): 213-223
7. Ter Horst HJ, Sommer C, Bergman KA, Fock JM, Van Weerden TW, Bos AF. Prognostic significance of amplitude-integrated EEG during first 72 hours after birth in severely asphyxiated neonates. *Pediatr Res.* 2004; 55(2):1026-33.
8. Osredkar D, Toet MC, Van Rooij LGM, Van Huffelen AC, Groenendaal F, De Vries LS. Sleep-cycling on amplitude-integrated EEG in term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics.* 2005; 115(4):327-32
9. Krakauer MG, Carter BS. Neonatal Seizures and Hypoxia. *Pediatrics in Review.* 2012; 33(9): 387-398.

10. Mosley M. Neonatal Seizures. *Pediatrics in Review*. 2010; 31(3): 127
11. Shellhaas R. Treatment of neonatal seizures. In Nordli D, Garcia J (Ed). Up to Date. 2016.
12. World Health Organization. Guidelines on neonatal seizures. Geneva. 2011; WHO: 1-100.
13. Booth D, Evans DJ. Anticonvulsants for neonates with seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; Oct 18(4): CD004218
14. Adams J, Adcock L, Anderson A et al. Guidelines for Acute Care of the Neonate. 16<sup>th</sup> Edition, 2008-2009: 77-82.
15. van Rooij LG, Hellström-Westas L, S. de Vries L. Treatment of neonatal seizures. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2013; 18(7): 209-215.
16. Riviello J. Drug therapy for neonatal seizures: part 1. *NeoReviews*. 2004; 5(5) 215-220.
17. Riviello J. Drug therapy for neonatal seizures: part 2. *NeoReviews*. 2004; 5(6) 262-268.
18. Pressler RM, Mangum B. Newly emerging therapies for neonatal seizures. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2013; 18(4): 216-223.
19. Donovan M, Griffin B, Kharoshankaya L, Cryan JF, Boylan GB. Pharmacotherapy for Neonatal Seizures: Current Knowledge and Future Perspectives. *Drugs*. 2016; 76(6): 647-661.

## Anexos

### Flujograma manejo de Convulsiones Neonatales

Fenobarbital en bolo a 20 mg/kg iv  
(ampollas de 50mg/1cc) →



#### TRATAMIENTO DE ETIOLOGÍA CONOCIDA:

- \* Si hipoglucemia: 2 mL/kg de Soluc. glucosa 10% seguido de infusión a 8 mg/kg/min
- \* Si hipocalcemia: 1-2 mL/kg de gluconato cálcico 10% en 5-10 min. Monitorizar EKG. Vigilar sitio de infusión.
- \* Si hipomagnesemia: 0,2-0,4 mmol/kg/dosis de magnesio (0,1-0,2 mL/kg/dosis sulfato magnésico 50%) iv cada 12 horas. Monitorizar EKG.
- \* Si hiponatremia: 1-3 mL/kg NaCl 3% + tratamiento en función de la etiología

En caso de convulsión idiopática intentar sucesivamente:

1. Piridoxina 100mg en 1 dosis (ampolla: 50 mg/1cc) (repetir dosis PRN c/10 min, máximo 500mg)
2. Biotina 20 mg im u oral (por SOG)
3. Ácido folínico 2.5mg IV (Leucovorin®) ó 10 mg c/12 horas VO

NOTA: recoger sangre y orina para estudios metabólicos

¿Cede? → Sí: mantenimiento con fenobarbital 3-8 mg/kg/día  
(Dilución 1cc + 9 cc agua bidestilada, pasar a menos de 60 mg/min)



No: Fenobarbital en bolo 10 mg /kg iv en dosis única iv en 5 minutos



¿Cede? → Sí: mantenimiento con fenobarbital 3-8mg/kg/día



No: repetir fenobarbital en bolo 10mg/kg iv en dosis única iv en 5 minutos  
Llegar a dosis acumulada de 50 mg/Kg; (para no sobrepasar 40 µg/mL en niveles plasmáticos)



¿Cede? → Sí: mantenimiento con fenobarbital 3-8mg/kg/día



**No:** Fenitoína en bolos de **5-10 mg/kg** IV muy lentamente (10-15 min; a 1mg/Kg/min) (Ampolla 125mg/ 5ml)

(Monitorizar ECG y PA por riesgo de arritmias e hipotensión durante su infusión)



¿Cede? → **Sí:** mantenimiento de fenitoína 4-8 mg/kg/día **en dos dosis** IV  
(No utilizar fenitoína por VO debido a absorción intestinal errática en el neonato)



**No:** Fenitoína en bolos de **5-10 mg/kg** IV muy lentamente (10-15 min; a 1mg/Kg/min), hasta dosis acumulada de 20 mg/Kg (para dosis plasmática efectiva de  $14.5 \pm 3$  mcg/ml)

¿Cede? → **Sí:** mantenimiento de fenitoína 4-8 mg/kg/día **en dos dosis** IV



**No:** Midazolam 0.15 mg/Kg IV STAT en 10 minutos → ¿Cede? **NO:** repetir luego de 15 min



(Vigilar y considerar proteger Vía aérea en todo momento)

¿Cede? → **NO:** Midazolam en infusión continua a 1 mcg/Kg/min y aumentos de las dosis de 1mcg/Kg/min cada 2 min hasta máximo 18 mcg/Kg/min



**No:** valorar ventilación asistida: estado de mal convulsivo y probar con:

1. Lidocaina 2mg/Kg de carga IV en 10 minutos