



Universidad de Zaragoza

Grado en Medicina

Trabajo Fin de Grado

---

# Revisión sistemática de las convulsiones neonatales, a propósito de un caso.

---

Departamento de Pediatría, Radiología  
y Medicina Física.

Área de Pediatría.

Curso académico

2017-2018

Autor

Pablo Villagrasa Boli

Directora

María Pilar Samper Villagrasa



**Universidad**  
Zaragoza



Facultad de Medicina  
**Universidad** Zaragoza



# Índice de contenidos.

*Página(s).*

Abreviaturas y palabras clave.	– 1
1. Resumen.	– 2
2. Introducción.	– 3
3. Definiciones.	– 4
4. Bases neuroanatómicas y neurofisiológicas.	– 5
4.1. Génesis de la actividad epileptiforme.	– 5
4.2. Aspectos anatómicos.	– 5
4.3. Aspectos fisiopatológicos.	– 6
4.4. Repercusión de la actividad epileptiforme sobre el sistema nervioso.	– 6
5. Epidemiología y etiología.	– 8
5.1. Epidemiología.	– 8
5.2. Etiología.	– 8
6. Manifestaciones clínicas y clasificación.	– 11
6.1. Clasificación de la actividad epiléptica.	– 11
6.2. Signos epilépticos y epileptiformes.	– 12
6.3. Síndromes epilépticos de especial relevancia en el periodo neonatal.	– 13
7. Diagnóstico.	– 16
7.1. Medidas de primera línea.	– 16
7.2. Medidas de segunda línea.	– 17
7.3. Medidas de tercera línea.	– 18
7.4. Nuevas técnicas en desarrollo.	– 19
8. Tratamiento.	– 20
8.1. Fármacos y estrategias antiepilépticas utilizadas en neonatología.	– 20
8.2. Esquema terapéutico ante una crisis no filiada.	– 25
8.3. Tratamiento específico de algunos estados convulsivos neonatales.	– 27
9. Pronóstico.	– 28
9.1. Desarrollo de epilepsia.	– 28
9.2. Alteraciones del desarrollo y maduración.	– 29
9.3. Mortalidad.	– 29
10. Justificación.	– 30
11. Presentación del caso.	– 31
11.1. Antecedentes.	– 31
11.2. Desarrollo perinatal inmediato.	– 31
11.3. Enfermedad actual.	– 32
11.4. Evolución durante su estancia en UCI neonatal.	– 33
12. Discusión.	– 35
13. Síntesis del caso.	– 38
14. Conclusión.	– 39

## Abreviaturas.

- *aEEG*: Electroencefalograma de amplitud integrada.
- *AEP*: Asociación Española de Pediatría.
- *AMPA*: alfa-amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico.
- *ATP*: Adenosín trifosfato.
- *BIPAP*: Sistema de bipresión positiva.
- *cm*: Centímetros.
- *Cº*: Grados Celsius.
- *CPAP*: Sistema de presión positiva continua.
- *Eco*: Ecografía.
- *EEG*: Electroencefalograma.
- *g/L*: Gramos por litro.
- *GABA*: Ácido gamma-aminobutírico.
- *g*: Gramos.
- *g/Kg/día*: Gramos por cada kilogramo de peso cada veinticuatro horas.
- *g/Kg*: Gramos por cada kilogramo de peso.
- *GTP*: Guanosín trifosfato.
- $\text{HCO}_3^-$ : Ion bicarbonato.
- *INR*: International normalized ratio.
- $\text{K}^+$ : Potasio.
- *LCR*: Líquido cefalorraquídeo.
- *LICE*: Liga Internacional Contra la Epilepsia.
- *mg/dl*: Miligramos por decilitro.
- *mg/Kg*: Miligramos por cada kilogramo de peso.
- *mg/Kg/día*: Miligramos por cada kilogramo de peso cada veinticuatro horas.
- *mg/Kg/min*: Miligramos por cada kilogramo de peso cada minuto.
- *ml/Kg*: Mililitros por cada kilogramo de peso.
- *mm*: milímetros.
- $\text{mm}^3$ : Milímetros cúbicos.
- *mmHg*: Milímetros de mercurio.
- *mmol/L*: Milimoles por litro.
- $\text{Na}^+$ : Sodio.
- *NKCC1*: Cotransportador sodio/potasio/cloro.
- *NMDA*: N-metil-D-aspartato.
- *OMS*: Organización Mundial de la Salud.
- *P*: Percentil
- $p\text{CO}_2$ : Presión parcial de dióxido de carbono.
- $p\text{O}_2$ : Presión parcial de oxígeno.
- *PPIV*: Ventilación con presión positiva intermitente.
- *RM*: Resonancia magnética.
- *UCI*: Unidad de cuidados intensivos.
- *vEEG*: video-electroencefalografía continua.
- *VIH*: Virus de la inmunodeficiencia humana.
- *Wearable*: Accesorio electrónico inteligente.
- $\mu\text{V}$ : Microvoltios.

**Palabras clave:** Newborn, seizures.



## 1. Resumen.

**Objetivos:** Sintetizar la evidencia actual disponible sobre los aspectos clínicos relevantes de las convulsiones neonatales.

**Diseño:** Se ha realizado una búsqueda sistemática en diferentes bases de datos (Apéndices I, II y III) y últimas ediciones disponibles de los textos más relevantes del área. Finalizando esta síntesis, se muestra el caso de un recién nacido de 3140 g. de peso con encefalopatía hipóxico-isquémica y hemorragia parenquimatosa que presentó convulsiones clónicas y sutiles al día de vida. Tras su ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales y el procedimiento diagnóstico-terapéutico oportuno, fue dado de alta con leve hipotonía y con revisiones programadas.

**Resultados:** La incidencia varía de 1,8 a 3,5 casos por cada 1.000 nacidos vivos. La causa más frecuente es la encefalopatía hipóxico-isquémica, tras la cual se encuentran las hemorragias cerebrales y trastornos metabólicos, entre otros. El diagnóstico se fundamenta en aspectos clínicos, siendo complejo detectar la existencia de actividad convulsiva dado su particular modo de presentación. La vídeo-electroencefalografía continua es la prueba complementaria de referencia para su tipificación clínica, siendo las pruebas de imagen herramientas fundamentales para detectar el origen de las mismas. El tratamiento de elección para las crisis es el fenobarbital, si bien existen múltiples opciones terapéuticas que se postulan como fármacos de segunda y tercera línea. Actualmente, existe una gran heterogeneidad en lo relativo a la terapéutica de esta entidad; y protocolos, directrices y guías de práctica clínica son reclamadas a nivel nacional e internacional. La mortalidad y el desarrollo subsecuente de trastornos neurológicos varía en función del origen de la actividad crítica.

**Conclusión:** Las convulsiones en el recién nacido son un proceso grave que debe ser tratado con urgencia. La causa más frecuente es la encefalopatía hipóxico-isquémica. Su diagnóstico es fundamentalmente clínico, apoyado en pruebas complementarias supeditadas a su disponibilidad. El tratamiento de primera línea es el fenobarbital. La proyección pronóstica depende enteramente de la etiología subyacente a las crisis.

**Aims:** To summarize the state of art in neonatal seizures.

**Design:** A systematic search has been performed in several databases (see Annexes I, II, III), and also, last editions of notable textbooks in the area were considered. A case is reported, in which a term; 3140 g. weighting newborn, with

hypoxic-ischemic encephalopathy and cerebral hemorrhage, develops clonic and subtle crisis in his first day of life. After neonatal intensive care unit admission and opportune treatment, is discharged showing minor hypotony and having to fulfil several ambulatory controls.

**Results:** Seizures in the newborn are present in 1.8 to 3.5 out of every 1.000 live births. The most common cause is the hypoxic-ischemic encephalopathy, brain hemorrhages, and metabolic disorders, among others. Diagnosis should be achieved through clinical exploration, though it can present several difficulties due to its subtlety. Continuous video-electroencephalography is the gold-standard test for this process, while clinical image tests bring the opportunity to detect the convulsive origin. First line treatments are based in phenobarbital, although there's a broad range of drugs that can be used given clinical refractoriness. Owing to that multiple possibilities, guidelines and clinical practice protocols are demanded in order to reduce therapeutic heterogeneity. Mortality, and subsequent development of neurological disorders widely vary depending on the ictal source.

**Conclusion:** Seizures in a newborn are a serious disease which requires urgent treatment. They are mostly caused by hypoxic-ischemic encephalopathy. Its diagnosis is based in clinical aspects, while complementary tests are not always an option. Phenobarbital is the first drug that should be used to control seizures. Mortality and neurologic morbidity are entirely dependent on its etiology.

## 2. Introducción.

A pesar de los avances obstétrico-neonatales, las convulsiones neonatales siguen siendo un proceso frecuente en nuestro medio. La dificultad que entraña su diagnóstico por su austera presentación en cuanto a signos clínicos se refiere, la complejidad de su manejo, su incertidumbre pronóstica, y el desenlace potencialmente fatal; pueden ser factores que conviertan estos casos en un desafío para los facultativos que a ellos se enfrentan. Con el presente texto, se pretende sistematizar cuál es la evidencia disponible actualmente en lo relativo a todos los aspectos más relevantes de estos procesos.

Se expone tras la misma, un breve resumen del caso clínico concreto que suscita la presente revisión sistemática.

### 3. Definiciones.

Algunos son los conceptos que deben aclararse antes de tratar con mayor profundidad el tema que nos ocupa, pues son elementales y su abordaje es necesario para poder comprender ciertos hallazgos sobre los que versa esta revisión.

- **Crisis epiléptica:** Es el fenómeno resultante de una activación anormal, excesiva, sincrónica o no, de un grupo neuronal cerebral que precipita la aparición de diferentes signos y síntomas de diversa índole: motores, sensitivos, sensoriales o neuropsiquiátricos.

Crisis parciales: Deben su nombre a la participación exclusiva de un grupo neuronal aislado, con independencia de la conservación o no del nivel de consciencia<sup>1</sup>; rasgo que a su vez las separará entre simples y complejas si ésta no se mantiene.

Crisis generalizadas: Bajo esta denominación se agrupan aquellas crisis cuyo origen no radica en un área cerebral concreta, sino que toda la corteza cerebral participa en su génesis y mantenimiento. Pueden ser la evolución de una crisis parcial, conformando entonces el grupo de las crisis parciales generalizadas, o ser generalizadas desde su origen.

- **Epilepsia:** Trastorno establecido mediante el cual un individuo muestra una predisposición mantenida en el tiempo a sufrir crisis epilépticas. Dicha predisposición puede justificarse por la existencia de lesiones estructurales cerebrales, alteraciones metabólicas o puede no hallarse mecanismo causal.
- **Síndrome epiléptico:** En ocasiones, las crisis se acompañan en una frecuencia elevada, de determinados signos o síntomas que permiten su diferenciación del resto, quedando establecidos así los distintos síndromes epilépticos.
- **Status epiléptico:** Condición clínica de extrema gravedad<sup>2</sup>, caracterizada por la presencia de dos o más crisis epilépticas sin recuperación de consciencia entre ambas, o por la existencia de una crisis de duración superior a treinta minutos. En la práctica, los pacientes con *status* epiléptico requieren tratamiento urgente endovenoso y pueden precisar sedación anestésica.

## 4. Bases neuroanatómicas y neurofisiopatológicas.

### 4.1 Génesis de la actividad epileptiforme.

El mecanismo común a toda actividad epiléptica cerebral, consiste en la presencia de despolarizaciones y desregulaciones en lo que al potencial eléctrico transmembranoso se refiere, y muchas son las causas que pueden desencadenar estos fenómenos (*Ver apartado 5.*).

La mayoría de estos procesos causantes de actividad neuronal anómala, tienen en común la generación de un ambiente celular deletéreo que impide a las neuronas el correcto funcionamiento de sus mecanismos reguladores; que, en un porcentaje elevado de ocasiones, resultan en la disfunción de la bomba sodio/potasio dependiente de adenosín trifosfato ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATP-asa), encargada del mantenimiento del potencial iónico a ambos lados de la membrana celular<sup>3</sup>.

Además, los fenómenos patológicos que alteran el funcionamiento de las bombas iónicas, son también responsables de la liberación sistemática de neurotransmisores excitatorios, fundamentalmente glutamato<sup>3</sup>, a las hendiduras sinápticas. Este hecho refuerza la génesis y mantenimiento de una actividad cerebral anómala.

Otros mecanismos implicados en las crisis epilépticas serían la disminución relativa de las concentraciones de neurotransmisores inhibitorios como el ácido gamma-aminobutírico (GABA), o alteraciones metabólicas iónicas que influyan negativamente en la homeostasis del  $\text{Na}^+$  y el  $\text{K}^+$ , variaciones en el pH, etc<sup>4</sup>.

### 4.2 Aspectos anatómicos.

Puede parecer evidente que el sistema nervioso de un recién nacido posee diferencias estructurales con respecto a las de un individuo adulto, pero es en estas diferencias donde parecen asentar las características definitorias de las crisis epilépticas en edades tempranas. Dichas discrepancias son fundamentalmente la inmadurez de las conexiones dendríticas, así como un menor número de unidades sinápticas.

Topográficamente, de manera clásica<sup>3</sup> se han identificado a las estructuras límbicas e hipocampales como las entidades físicas de origen de las crisis epilépticas, aunque recientemente se han postulado teorías que concretan y sitúan

al subículo; porción más ventral del hipocampo y próxima al córtex entorrinal, como elemento independiente y principal en la aparición de dichas crisis<sup>5</sup>.

### **4.3 Aspectos fisiopatológicos.**

Como ya se ha tratado, durante una crisis epiléptica se produce la despolarización de un grupo celular que puede ser más o menos numeroso, precipitándose así alteraciones en las concentraciones iónicas transmembrana. Estos desequilibrios han de ser resueltos por las células gliales, todavía inmaduras<sup>6</sup> en el neonato.

Otro aspecto relevante, vendría dado por el aumento proporcional que existe en el tejido neuronal neonatal de receptores excitatorios glutamaérgicos; como los alfa-amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico y los N-metil-D-aspartato (AMPA y NMDA respectivamente), con respecto a los receptores inhibitorios gabaérgicos.

Más allá de las características meramente cuantitativas de los receptores, deberían considerarse también las cualitativas, ya que los receptores NMDA presentan una actividad más prolongada y se ven más difícilmente inhibidos por los iones de magnesio, su principal mecanismo regulador. Lo propio ocurre con los receptores de tipo AMPA, cuya subunidad inhibitoria GluR2 es deficitaria hasta etapas más avanzadas del desarrollo<sup>3</sup>.

### **4.4 Repercusión de la actividad epiléptica sobre el sistema nervioso.**

En primer lugar, se ha de tener presente que el hecho desencadenante de una crisis epiléptica nos traslada a un punto de partida anormal, en el que los mecanismos homeostáticos cerebrales no están funcionando adecuadamente. Sin embargo, la propia actividad epiléptica propicia el daño neurológico.

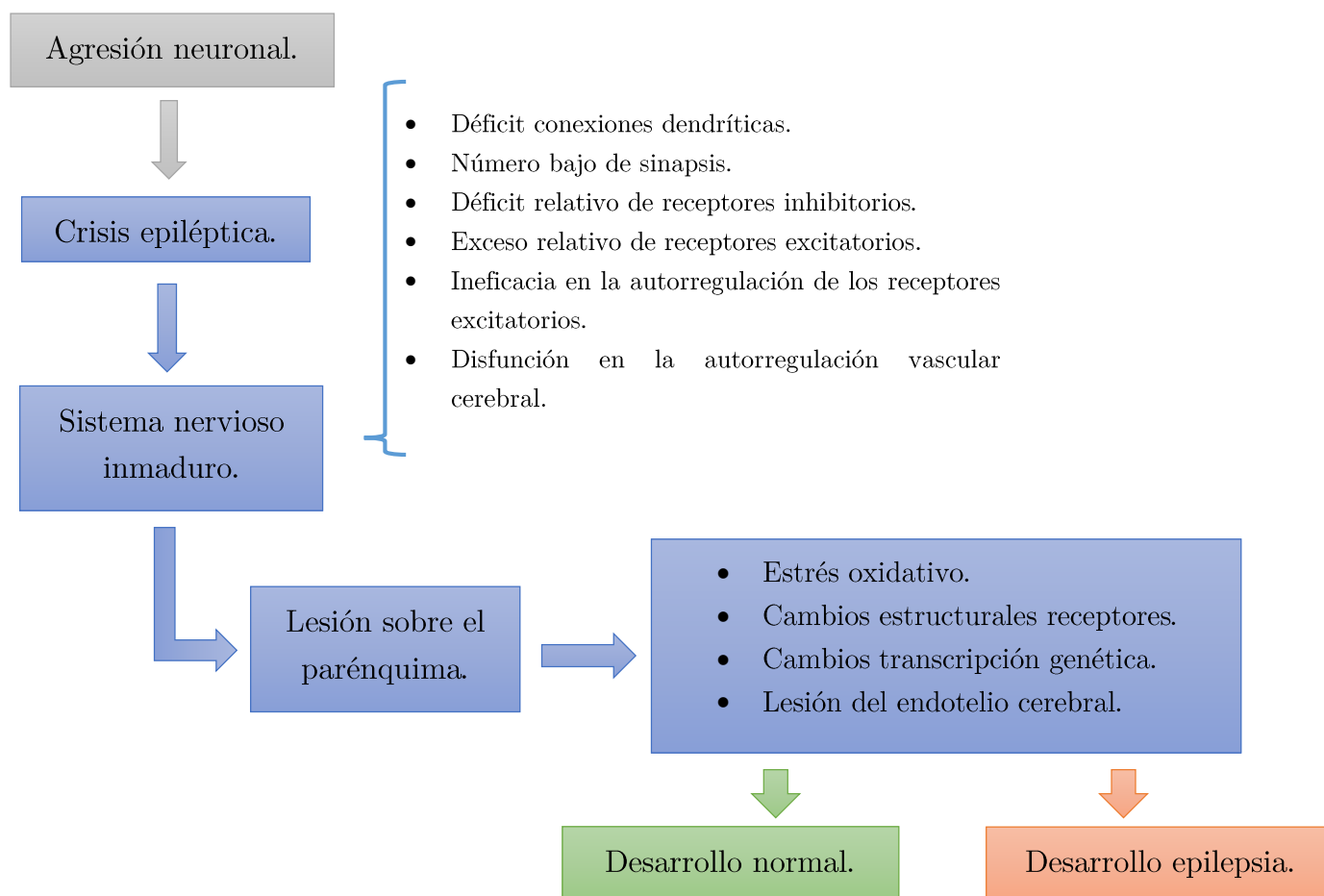
De este modo, durante la crisis se incrementan los requerimientos celulares de oxígeno, que si no son bien suplidos por la citocromo-c-oxidasa neuronal, deterioran todavía más el ya perjudicado tejido nervioso<sup>7</sup>.

Tras las mismas, se propician además cambios estructurales (fosforilaciones) en los receptores GABA, canales de  $K^+$ , receptores de glutamato (NMDA y AMPA), así como la transcripción de genes<sup>6</sup> que codifican proteínas reguladoras de los potenciales iónicos. Estos procesos biológicos son susceptibles de ser

detectados mediante diversas técnicas, y podrían conformar una nueva herramienta en la predicción del riesgo de desarrollar epilepsia en los neonatos que sufren crisis epilépticas.

En esta línea de investigación, se encuentran estudios como el de Pourcyrus M. et al<sup>8</sup>, que propone la detección de células endoteliales del sistema nervioso en sangre periférica. Éstas son indetectables en los recién nacidos sanos, mientras que su número se eleva en los que padecen encefalopatía hipóxico-isquémica (*Ver apartado 5.*) u otras contingencias relacionadas con las crisis epilépticas. El hecho de que se postulen como marcador pronóstico en los estados convulsivos neonatales se basa en que su número se incrementa más en los pacientes que los padecen, y todavía alcanza cotas superiores en los que desarrollan complicaciones neurológicas adicionales.

Se expone un resumen conceptual de las bases neuroanatómicas y neurofisiológicas en la *Figura 1*.



*Figura 1. Resumen de la fisiopatología de una crisis epiléptica neonatal.*

## 5. Epidemiología y etiología.

### 5.1. Epidemiología

Las crisis convulsivas son la complicación neurológica más frecuente a la que tienen que hacer frente las unidades de cuidados intensivos neonatales, sin embargo, todavía no existe un modelo que permita prever de manera adecuada el desarrollo posterior de epilepsia.

Recientes revisiones sistemáticas han establecido la incidencia de crisis neonatales a nivel mundial en cifras de 1,8 hasta 3,5 casos por cada 1.000 nacimientos. Sin embargo, el ulterior desarrollo de epilepsia es algo que, como ya se ha comentado, todavía presenta incógnitas, y su incidencia varía ampliamente según estudios, desde el 1,8% al 41,3%<sup>9</sup>.

A nivel nacional, nuestros organismos<sup>10</sup> estiman estos fenómenos en el 0,5% de los recién nacidos a término; cifra que se incrementa hasta el 20% en los pretérmino, con una evolución hacia epilepsia del 20%-30% de los casos. Estos resultados están en consonancia con los obtenidos en las mentadas revisiones, por lo que podríamos aseverar que la incidencia en España de este tipo de eventos neurológicos se encuentra dentro de lo esperable.

Sin embargo, otros estudios realizados en Estados Unidos, han llegado a estimar la existencia de crisis neonatales en nacimientos a término en cifras de 0,26 por cada 1.000 nacidos vivos<sup>11</sup>, lo cual difiere sustancialmente de los resultados previos, así como de los estimados.

Estas cifras podrían estar justificadas por varios motivos, tales como la falta de comunicación de las mismas o de registro en las bases de datos, errores diagnósticos, o aspectos sociodemográficos como dificultad en el acceso al sistema de salud, partos extrahospitalarios o la interurrencia de otra entidad nosológica que enmascare la crisis.

### 5.2. Etiología

Cada vez más numerosas son las causas de las convulsiones neonatales, ya que a las ya clásicas contingencias neurológicas propias del periodo neonatal se les están sumando nuevas alteraciones genéticas, metabólicas y estructurales que pueden estar tras un número nada desdeñable de crisis.

A continuación, se desarrollan en orden de importancia los mecanismos que subyacen a la mayoría de crisis epilépticas del periodo neonatal<sup>3,10</sup>.

- Encefalopatía hipóxico-isquémica: Esta entidad se postula como la responsable de la mayoría de crisis en este periodo<sup>12</sup>, tanto en recién nacidos a término como en los que no lo son. Según los textos clásicos como *Neurology of the Newborn*<sup>3</sup>, un 60% de las mismas pueden estar justificadas por este proceso. Sin embargo, quedan aspectos por dilucidar, ya que no está claro si el volumen de parénquima cerebral afecto está directamente relacionado con la frecuencia y gravedad de las crisis<sup>13</sup>.
- Hemorragia intracraneal: Es el segundo mecanismo en frecuencia. La variante intraventricular parece quedar reservada, salvo excepciones, a los prematuros, y lo propio ocurre con aquellas intraparenquimatosas en los nacidos a término. Con respecto a esta última, rara vez ocurre como consecuencia de malformaciones vasculares o coagulopatías, sino que se manifiesta frecuentemente tras la noxa que acontece sobre el sistema nervioso central y genera la propia encefalopatía hipóxico-isquémica. Sus síntomas dependen fundamentalmente de su extensión y localización, y son a menudo inespecíficos (disminución del nivel de consciencia, irritabilidad, fontanela a tensión...). El tratamiento suele ser conservador, pero en su manejo puede llegar a ser necesario el tratamiento quirúrgico evacuador. El pronóstico de las mismas, está en íntima relación con el tamaño, etiología, y edad gestacional.

*En los siguientes elementos, aparecen discrepancias según series en lo que a incidencia se refiere<sup>3,10,12,14,15</sup>. Se expone el orden establecido por la Asociación Española de Pediatría (AEP)<sup>10</sup>.*

- Causas metabólicas: Siendo estas, en orden decremental de frecuencia, la hipoglucemia (valores inferiores a 20mg/dL en el prematuro y a 30mg/dL en el nacido a término), hipocalcemia (7mg/dL de calcio total o 4mg/dL de su forma ionizada), hipomagnesemia<sup>16</sup> (valores bajo 1mEq/L), u otras como las alteraciones de la natremia, el kernicterus<sup>14</sup> o incluso la alcalosis cerebral<sup>17</sup>, propuesta recientemente. Por supuesto han de considerarse en este apartado también los errores innatos del metabolismo<sup>14</sup>.
- Infecciones neonatales, congénitas o no, con potencial repercusión sobre el sistema nervioso central, como la sepsis, meningitis o encefalitis.



- Malformaciones cerebrales y anomalías del desarrollo. Cualquiera podría desencadenar crisis. Algunos ejemplos serían las facomatosis<sup>14</sup> o la extraordinariamente poco frecuente lisencefalia<sup>18</sup>.
- Tóxico-deprivativas; cobran especial relevancia ante la historia previa de drogadicción materna o tras la realización de maniobras tocúrgicas, en las que se puede instilar de manera accidental anestésico local en el recién nacido<sup>3</sup>.
- Alteraciones genéticas: Quizá el apartado que más relevancia ha cobrado en los últimos años, dada la cantidad de estudios que están proliferando cuyo objetivo último es la identificación de genes responsables de crisis neonatales. Algunos de ellos se exponen en la *Tabla 1*.

Alteración genética	Alteración estructural	Repercusión clínica
KCNQ1 <sup>10</sup>	Canales de potasio	Convulsiones neonatales familiares benignas y Encefalopatía KCNQ2 <sup>6</sup> Epilepsia rolándica KCNQ2 <sup>19</sup> .
KCNQ2 <sup>10</sup>	Canales de potasio	
KCNQ3 <sup>6</sup>	Canales de potasio	
PNPO <sup>12</sup>	Piridoxina fosfato oxidasa	Crisis que mejoran con piridoxal
SCN2A <sup>6</sup>	Canales de sodio	Convulsiones neonatales familiares benignas y síndrome de Ohtahara <sup>12</sup>
STXBP1 <sup>12</sup>	Proteína liberadora de neurotransmisores	Síndrome de Ohtahara, Síndrome de Aicardi
ARX <sup>12</sup>	Proteína reguladora de la transcripción genética	
PRRT2 <sup>6</sup>	Proteína reguladora de la neurotransmisión	Epilepsia benigna familiar infantil
SYNJ1 <sup>20</sup>	Proteína recicladora de vesículas sinápticas	Parkinsonismo hereditario y crisis refractarias
HSD17B4 <sup>21</sup>	Proteína peroxisomal	Hipotonía, dismorfismo facial y crisis mioclónicas
SLC13A5 <sup>22</sup>	Cotransportador sodio-citrato	Crisis refractarias y retraso psicomotor
CDKL5 <sup>6</sup>	Quinasa ciclina-dependiente	Encefalopatía epiléptica
KCNT1 <sup>6</sup>	Canal de potasio	Epilepsia parcial migratoria de la infancia
TSC1 <sup>6</sup>	Hamartina	Esclerosis tuberosa y Síndrome de West
TSC2 <sup>6</sup>	Tuberina	
MEF2C <sup>6</sup>	Proteína reguladora miogénesis	Variante del Síndrome de West con mioclonías y autismo.
FOXP1 <sup>6</sup>	Inhibidor de la transcripción	Déficit: Microcefalia, discinesia, epilepsia tardía. Duplicación: Alteración del lenguaje y espasmos infantiles
SPTAN1 <sup>6</sup>	Espectrina	Hipsarritmia, atrofia cerebelosa
DNM <sup>6</sup>	Dinamina GTPasa	Síndrome de West

*Tabla 1. Alteraciones genéticas frecuentemente relacionadas con estados convulsivos.*

- Epilepsias idiopáticas neonatales benignas (*Ver Apartado 6*), como pueden ser las convulsiones familiares neonatales benignas y las convulsiones benignas neonatales idiopáticas.
- Encefalopatías epilépticas neonatales, el síndrome de Aicardi o el síndrome de Ohtahara.
- Epilepsias y síndromes epilépticos sintomáticos.
- De causa desconocida.

## 6. Manifestaciones clínicas y clasificación.

### 6.1. Clasificación de la actividad epiléptica.

La actividad epiléptica puede atender a diferentes clasificaciones en función de su etiología, modo de presentación o agrupación sindrómica. A continuación (*Tabla 2*), se desarrollará el modelo de clasificación multiaxial propuesto por la liga internacional contra la epilepsia<sup>23</sup>, por tratarse de un modelo que aúna los conceptos mencionados.

Eje	Característica definitoria	Ejemplos
I	Actividad crítica objetivada	Automatismos, movimientos clónicos
II	Tipo de crisis, áreas afectadas y estímulo desencadenante si lo hubiera.	Crisis vegetativa con componente motor unifocal.
III	Síndrome epiléptico, si procede.	Síndrome de West.
IV	Etiología confirmada de la crisis.	Genética, tumoral, desconocida.
V	Información adicional del paciente.	Impide deglución, limita el sueño.

*Tabla 2. Clasificación multiaxial de la epilepsia. Extraído de Liga internacional contra la epilepsia<sup>23</sup>.*

Si bien este método delimita de un modo muy preciso la crisis epiléptica o epilepsia en un caso clínico concreto, su determinación es a menudo costosa e imprecisa, dado que parte de la información que requiere puede ser difícil de recabar en la práctica clínica habitual.

Por ello, una aproximación más práctica podría consistir en reconocer las alteraciones presentes en un momento determinado y discernir si éstas son el reflejo de una actividad epiléptica cerebral o no. Ello nos permitiría instaurar las medidas necesarias con el fin de averiguar cuál es el mecanismo que subyace a la crisis y administrar el tratamiento correspondiente si lo hubiera.

## 6.2. Signos epilépticos y epileptiformes.

Existen, por tanto, una serie de signos clínicos presentes en el neonato cuya existencia debe hacer pensar en un trastorno epiléptico, y otros que pueden ser similares y no tienen ninguna trascendencia clínica.

Seguidamente, se muestran qué movimientos anormales son probablemente causados por actividad crítica cerebral y cuáles no. *Adaptado de Volpe et al<sup>8</sup>.*

- **Movimientos y entidades relacionados con actividad epiléptica.**
  - Mioclonías, especialmente aquellas generalizadas<sup>24</sup>.
  - El hipo persistente en el recién nacido debería hacer pensar en mioclonías diafragmáticas, a menudo relacionadas con la rara encefalopatía por glicina<sup>3</sup>.
  - Crisis clónicas con flexión de caderas, codos, o respiración errática.
  - Propulsión repetida de la lengua, movimientos oculares anormales<sup>25</sup>.
  - Contracciones tónicas focales. Cobran especial relevancia por ser difíciles de diagnosticar, ya que muchas veces acontecen en los músculos extraoculares.
  - Espasmos epilépticos “en navaja”, a menudo asociados con entidades de pronóstico ominoso como el síndrome de West<sup>2</sup> o el síndrome de Ohtahara<sup>24</sup>.
  - Actividad electroencefalográfica anormal y ausencia de signos clínicos. Ocurre a menudo en pacientes tratados con fenobarbital<sup>3</sup> o hipotermia tras un episodio de encefalopatía hipóxico-isquémica<sup>26</sup>. Existe controversia con respecto a su tratamiento a pesar de haberse demostrado que son dañinas para el parénquima cerebral en desarrollo<sup>24</sup>.
- **Movimientos no relacionados con actividad epiléptica cerebral.**
  - Temblor y agitación. Aproximadamente un 40%<sup>24</sup> de los recién nacidos sanos presentan esta forma de temblor, de poca amplitud y variable a lo largo del día. No se recomiendan estudios más allá de una primera determinación de glucosa en sangre. Suele desaparecer en torno a los nueve meses de edad.
  - Sacudidas o *clonus*. Al contrario que las de origen epiléptico, estas suelen ser arrítmicas y ceden al inmovilizar la extremidad afecta.
  - Mioclonías no epilépticas. Típicamente se denomina a este cuadro mioclonía neonatal benigna idopática del sueño<sup>27</sup>. Se caracteriza por

la ausencia de síntomas durante la vigilia y su desaparición a los tres meses de vida. No es necesario realizar pruebas complementarias una vez filiado el proceso, dado su excelente pronóstico.

- Distonías. Al compartir a menudo mecanismo fisiopatológico, frecuentemente pueden confundirse con convulsiones. El electroencefalograma (EEG) será anormal en estas últimas y anodino en las primeras.
- Hiperekplexia, una entidad hereditaria poco frecuente caracterizada por sobresaltos excesivos frente a estímulos que no deberían producir tan desproporcionada respuesta motora.

Los automatismos motores tales como los movimientos que recuerdan a actividades de pedaleo, chupeteo, hociqueo, natación, boxeo o a tics orolingüofaciales pueden estar causados por actividad epiléptica cerebral<sup>3</sup>, sin embargo, también podrían ser resultado de un cerebro inmaduro con déficit de unidades funcionales inhibitorias, como ya se ha tratado en el apartado 4. Estos fenómenos, muy frecuentes en la práctica clínica, reciben el nombre de *convulsiones sutiles*.

### 6.3. Síndromes epilépticos de especial relevancia en el periodo neonatal.

Por su frecuencia o importancia, antes de finalizar el apartado correspondiente a la clasificación, se van a tratar de manera superficial entidades que requieren mención por separado.

1. *Convulsiones neonatales familiares benignas*: Trastorno genético autosómico dominante caracterizado por la aparición de crisis breves y de elevada frecuencia consistentes en posturas tónicas, movimientos oculares anómalos, alteraciones vegetativas o convulsiones sutiles. La exploración y pruebas complementarias son característicamente normales<sup>28</sup> en la intercrisis. Normalmente se inician antes de la semana de vida<sup>6</sup> y remiten espontáneamente antes de los 16 meses.
2. *Convulsiones neonatales benignas idiopáticas*: También denominadas convulsiones del 5º día dada su historia natural. Se caracterizan por ser crisis clónicas, breves, con un periodo convulsivo que no suele exceder un día<sup>28</sup>, aunque pueden prolongarse hasta las dos semanas de vida<sup>6</sup>. La ausencia de antecedentes familiares es la regla, y las pruebas

complementarias, sobretudo el EEG suelen aportar información valiosa, ya que el patrón característico es el de onda theta puntiaguda alternante en la intercrisis<sup>28</sup>, cuya presencia indica buen pronóstico. Aunque no es frecuente, algunos de estos individuos pueden presentar una evolución tórpida hacia epilepsia o encefalopatía durante las etapas posteriores del desarrollo<sup>6, 28</sup>.

3. *Encefalopatía mioclónica neonatal precoz*: conocida a su vez por síndrome de Aicardi, se trata de una entidad de pronóstico infausto cuyo modo de presentación habitual son las mioclonías focales acompañadas por crisis tónicas<sup>6</sup>. El EEG, cuyos hallazgos son valorables antes de la primera semana en forma de descarga-supresión<sup>28</sup> durante el sueño, acaba por mostrar un patrón desorganizado denominado hirsarritmia hacia el tercer mes de vida.

Esta entidad carece del buen pronóstico de las dos anteriores, ya que el término encefalopatía hace referencia al deterioro progresivo de la función cerebral<sup>29</sup>, con las nefastas consecuencias que ello tiene para la maduración, crecimiento y desarrollo. En etapas más tardías del crecimiento, puede evolucionar a entidades propias de dichas edades como el síndrome de West o el síndrome de Lennox-Gastaut<sup>28</sup>.

4. *Encefalopatía epiléptica infantil precoz*: este trastorno, usualmente denominado síndrome de Ohtahara, comparte muchas características con la encefalopatía mioclónica neonatal precoz. Tanto es así, que algunos autores consideran que son la misma entidad<sup>30</sup>. Clínicamente se manifiesta mediante paroxismos de llanto o grito breves, acompañados en ocasiones de mioclonías y posturas tónicas. Esta última característica, junto con la presencia de un EEG en forma de descarga-supresión<sup>6</sup>, así como su refractariedad al tratamiento y mal pronóstico, han sido los argumentos que han llevado a diversos autores a reconocer al síndrome de Aicardi y el síndrome de Ohtahara como una misma entidad.

5. *Estado de mal convulsivo focal*: Una de las posibles consecuencias de una agresión sobre el sistema nervioso central del neonato, es el desarrollo de un *status* epiléptico<sup>30</sup> con crisis focales breves, que se inician a las pocas horas de vida<sup>28</sup>, clónicas, periódicas, con participación vegetativa y gran letargia e hipotonía en el periodo

intercrítico. Al venir originadas por una agresión directa y objetivable sobre el encéfalo, no es infrecuente encontrar alteraciones motoras asociadas o retrasos del desarrollo y epilepsias refractarias al tratamiento a medida que el paciente crece.

6. *Estado de mal convulsivo severo*: La mayor diferencia que presenta este cuadro clínico con el anterior es la ausencia de factores predisponentes, tanto personales como familiares<sup>28</sup>. Nuevamente estarán presentes los fenómenos clónicos breves, acompañados en esta ocasión por convulsiones sutiles y marcada depresión neurológica intercrítica. Se trata de una situación con mal pronóstico, resistente al tratamiento y que con frecuencia degenera en un síndrome de West completamente estructurado<sup>30</sup>.

En la *Tabla 3* se amplían algunas de las características de los síndromes epilépticos neonatales que tienen peor pronóstico.

	Síndrome de Aicardi	Síndrome de Ohtahara	Estado de mal convulsivo focal	Estado de mal convulsivo severo
<b>Etiología</b>	Hiperglicinemia, deficiencia de sulfito oxidasa, enfermedad de Menkes, enfermedad de Zellweger, etc. <sup>6</sup>	Desconocida. Se postulan la asfixia neonatal <sup>28</sup> , disgenesias cerebrales <sup>6</sup> , trastornos genéticos (ver <i>Tabla 2.</i> ) como desencadenantes.	Lesión directa sobre el sistema nervioso central.	Desconocida.
<b>Inicio síntomas</b>	Antes de los siete días de vida <sup>28</sup> .	Antes de los veinte días de vida <sup>30</sup> .	En pocas horas tras la lesión.	Antes del quinto día de vida <sup>30</sup> .
<b>Crisis presentes</b>	Mioclónías focales junto con crisis parciales y clónicas <sup>6</sup> .	Variadas, las más frecuentes son espasmos tónicos en flexión con salvas de llanto <sup>28</sup> .	Breves, abundantes, clónicas, con fenómenos vagales <sup>30</sup> .	Tónicas de uno o dos minutos de duración seguidas de clónicas y sutiles <sup>30</sup> .
<b>Electroencefalograma</b>	Descarga-supresión durante el sueño con evolución hacia hipsarritmia <sup>6</sup> .	Descarga-supresión durante sueño y vigilia <sup>6</sup> .	Puntas lentas rítmicas frontales o rolándicas durante la crisis <sup>30</sup> .	Desestructuración del sueño <sup>30</sup> , hipoactividad, punta-onda lenta.
<b>Pronóstico</b>	Fallecimiento a los dos años de edad <sup>28</sup> .	30% de mortalidad, evolución hacia síndrome de West <sup>28</sup> .	Desarrollo de parálisis cerebral y retraso psicomotor <sup>30</sup> .	Grave retraso del desarrollo <sup>30</sup> y maduración y epilepsia posterior.

*Tabla 3. Características principales de las encefalopatías convulsivas neonatales.*

## 7. Diagnóstico

Ante un caso de convulsiones en el periodo neonatal, el diagnóstico ha de plantearse desde una perspectiva amplia, ya que no solo se ha de reconocer el proceso crítico en sí, sino que se debe realizar un estudio sistemático con el fin de averiguar la causa del mismo. De este modo, se pueden identificar contingencias patológicas subyacentes cuyo tratamiento bien podría relacionarse con una mejoría pronóstica o incluso con su desaparición completa.

La Asociación Española de Pediatría<sup>10</sup> propone una sistemática de actuación en la que prioriza cuáles son los elementos diagnósticos más importantes.

### 7.1. Medidas de primera línea

- *Historia clínica, exploración y anamnesis completa*, con especial atención a todas las circunstancias que rodean al embarazo y puerperio; así como a los antecedentes familiares<sup>3</sup>.
- *Analítica de sangre* con bioquímica, equilibrio ácido-base, hemograma, función hepática, función renal e ionograma.
- *Cultivos* de sangre, orina y líquido cefalorraquídeo (LCR).
- *Electroencefalografía de amplitud integrada*.

Esta prueba complementaria, es quizá una de las más icónicas y clásicamente asociadas a los fenómenos epilépticos. Es de capital importancia en la categorización de los fenómenos críticos, pero el método estándar de diagnóstico ha de ser la detección clínica de las convulsiones<sup>31</sup>.

Las técnicas denominadas de amplitud integrada (aEEG), son más accesibles ya que no es precisa su interpretación por un neurofisiólogo clínico<sup>10</sup>, sin embargo, sus hallazgos son menos consistentes, con una sensibilidad para detectar una única crisis del 33,7%<sup>32</sup>, elevándose hasta al 86% si estas son repetidas.

En términos de especificidad, tampoco iguala a la prueba de referencia, la video-electroencefalografía continua (vEEG)<sup>33,34</sup>, ya que la aEEG puede llegar a presentar hasta un 50%<sup>32</sup> de falsos positivos.

Por tanto, la aEEG se trata de una prueba más accesible, pero dista mucho de ser ideal para el screening de las convulsiones en pacientes de riesgo<sup>32,33</sup>.

Algunas de las ventajas que sitúan a la vEEG como técnica de referencia para la detección de actividad convulsiva, son las siguientes:

- Sus resultados no se encuentran enmascarados por fármacos anticonvulsivos como el fenobarbital<sup>35</sup> o por estrategias terapéuticas como la hipotermia<sup>36</sup>.
- Es la base sobre la que aplicar algoritmos y redes neurales informáticas para mejorar sus capacidades de detección automatizada<sup>37</sup> y clasificación<sup>38</sup>, mejorándose así el diagnóstico de crisis breves y focales<sup>39</sup>.
- Se puede utilizar como predictor del riesgo de crisis epilépticas, encontrándose incrementado en aquellos pacientes con un potencial total inferior a 10 $\mu$ V<sup>36</sup>.

Las situaciones de la práctica clínica habitual que requieren<sup>31,34</sup> monitorización se encuentran en la *Tabla 5*.

<b>Cuándo solicitar un vEEG</b>
Ante cualquier signo sugestivo de crisis convulsiva (Ver apartado 5.2).
Monitorización de respuesta a tratamiento anticonvulsivo.
Tras encefalopatía aguda o asfixia perinatal.
Estimación pronóstica en encefalopatía hipóxico-isquémica <sup>36</sup> .
Situaciones de alto riesgo cerebral, tales como enfermedad pulmonar, oxigenación extracorpórea...
En hemorragias intracerebrales o infección intracraneal con anomalías encefálicas asociadas.
Ante determinados errores innatos del metabolismo.

*Tabla 5. Situaciones que requieren en la práctica monitorización mediante EEG.*

- *Ecografía transfontanelar*. El papel de la misma es el de detectar de manera rápida y no invasiva posibles anomalías morfológicas cerebrales o sangrados intracraneales como desencadenantes del proceso convulsivo. Su utilidad como herramienta del proceso diagnóstico de las convulsiones se circunscribe al hecho de que estas vengan determinadas por estos fenómenos. Se trata de un recurso que parece tener mayor rendimiento cuanto menor es la edad del paciente<sup>40</sup>. Así pues, la proporción de ecografías patológicas en recién nacidos con convulsiones varía ampliamente según series<sup>31</sup>, pudiendo oscilar entre el 10% y el 40%.

## 7.2. Medidas de segunda línea.

- Actuaciones encaminadas a detectar la presencia de errores innatos del metabolismo: radiología ósea, determinación de amonio plasmático,



cuantificación de aminoácidos en plasma, orina o LCR, tipificación de la sulfito oxidasa y detección de ácidos orgánicos en plasma.

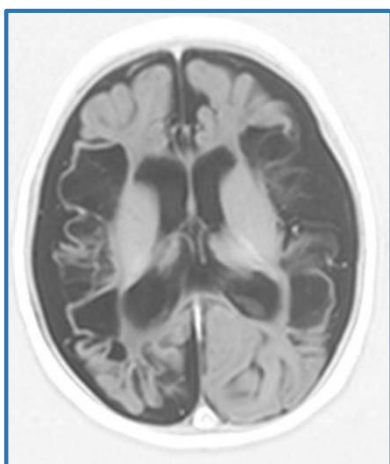
- Serologías de toxoplasma, rubéola, citomegalovirus, herpes simple tipo II y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- Vídeo-electroencefalografía continua.
- Tomografía axial computarizada cerebral.

### 7.3. Medidas de tercera línea

- Detección de enfermedades raras y de baja incidencia mediante pruebas específicas: ceruloplasmina, metabolismo de las purinas, ácido siálico, ácidos grasos de cadena larga, neurotransmisores, hidrolasas ácidas, tests genéticos, etc.
- Resonancia magnética cerebral (RM) (*Figuras 2 y 3*): A pesar de ser considerada una prueba de tercera línea en nuestro país, hay corrientes que tienden a considerarla una parte indispensable del proceso diagnóstico<sup>41</sup>.

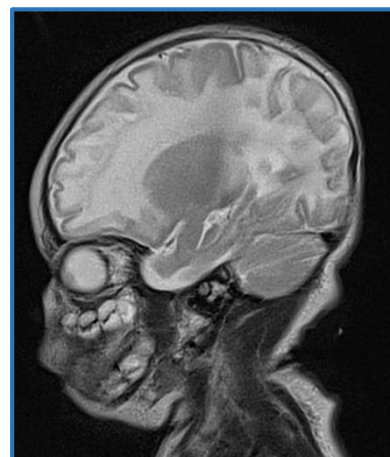
En estudios de cohortes retrospectivas<sup>14</sup>, se ha llegado a demostrar que aplicando la RM de manera sistemática como complemento a la ecografía, los diagnósticos mejorarían y se filiarían más procesos convulsivos. En el grupo estudiado, un 11,9% de pacientes no habrían obtenido diagnóstico de no aplicarse la RM, y un 39,8% de los mismos se beneficiaron de la prueba al añadir ésta más información sobre su proceso a la previamente conocida.

Una de las limitaciones que puede presentar esta prueba, es su falta de disponibilidad en según qué centros, o la imposibilidad de acceder a ella de manera urgente. Motivo por el cual la Asociación Española de Pediatría<sup>10</sup> la sitúa en una tercera línea de acción y la supedita a su accesibilidad.



*Figura 2.*  
*Encefalomalacia*  
*multiquística tras un*  
*episodio de*  
*encefalopatía*  
*hipóxico-isquémica.*

*Caso cortesía del Dr*  
*Paresh K Desai,*  
*Radiopaedia.org,*  
*rID: 10031*



*Figura 3.*  
*Encefalopatía*  
*hipóxico-isquémica*  
*de predominio*  
*parieto-occipital y*  
*estructuras*  
*profundas*

*Caso cortesía del*  
*Dr Mahmoud*  
*Yacout Alabd,*  
*Radiopaedia.org,*  
*rID: 41406*

Llegados a este punto, conviene recordar que la OMS<sup>31</sup>, por otra parte, limita el papel de las pruebas de imagen al de averiguar la etiología del proceso crítico, desligándolas de aspectos pronósticos, terapéuticos o de seguimiento<sup>31</sup>.

#### 7.4. Nuevas técnicas en desarrollo.

En los últimos años, los avances en bioingeniería están siendo más que notorios y muestra de ello es la aparición de dispositivos electrónicos inteligentes o “wearables”. Estas herramientas, ya veteranas en algunos campos como, por ejemplo, la diabetes (existen sensores que determinan la glucemia en tiempo real y alertan al usuario ante variaciones significativas de la misma) parecen estar abriéndose paso en cada vez más campos de la medicina.

Uno de estos dispositivos aplicado a al campo de las convulsiones neonatales consiste en un traje con diferentes sensores que monitorizan la actividad cardíaca y motora del recién nacido<sup>42</sup>. Este traje “inteligente”, registra los valores detectados y emite alertas cuando es necesario. Además, se complementa con diferentes modos de video-vigilancia.

Estas técnicas, las de video vigilancia, también están experimentando cambios ya que se han desarrollado programas que permiten realizar tratamientos especiales a las imágenes captadas para así detectar focos de actividad convulsiva que de otro modo permanecerían inadvertidos<sup>43</sup>.

Se muestra un resumen (*Figura 4.*) *Modificado de Hart et al.*<sup>12</sup> de la etiología probable en función del momento de presentación de las convulsiones neonatales.

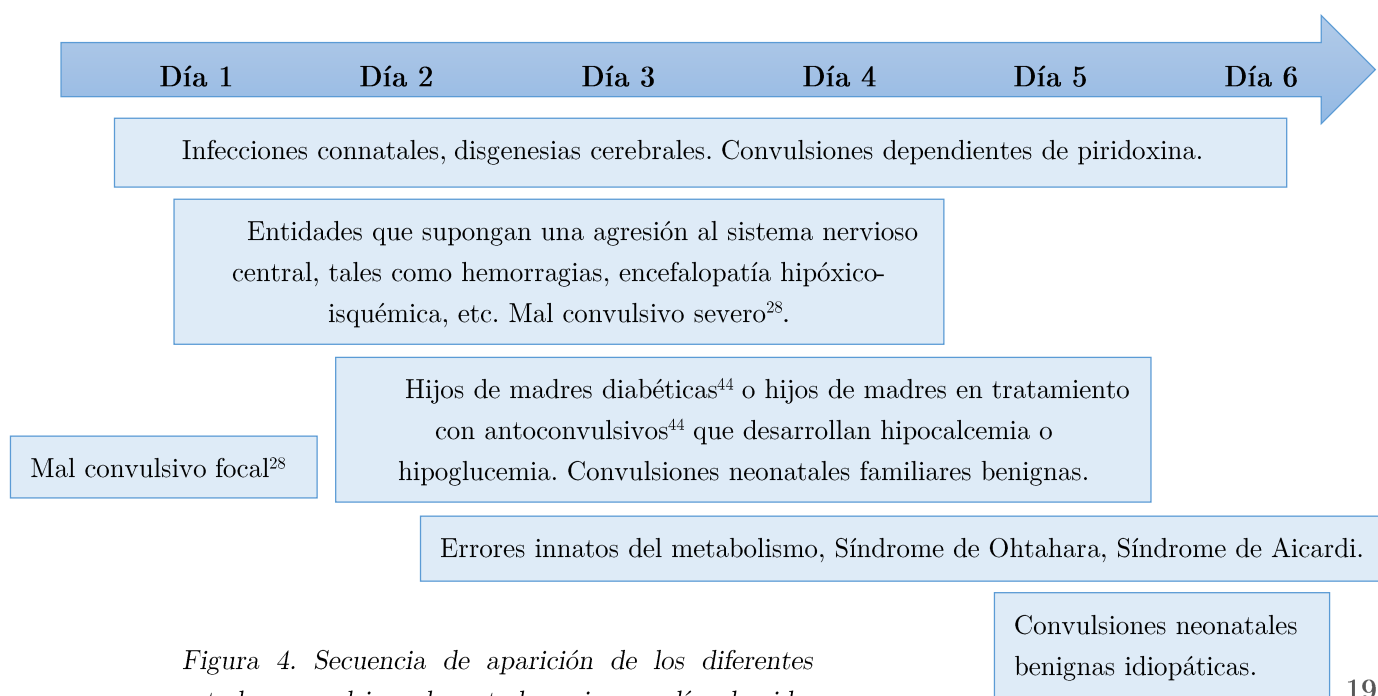


Figura 4. Secuencia de aparición de los diferentes estados convulsivos durante los primeros días de vida.

## 8. Tratamiento

Entramos ahora en uno de los aspectos quizá más eclécticos y diversos del ámbito de las convulsiones neonatales; su terapéutica.

Esto es así, debido fundamentalmente a la inexistencia de guías y consensos de aplicación mundial para el manejo farmacológico de estos procesos<sup>45</sup>, especialmente en lo que a tratamiento a largo plazo se refiere. Numerosos son los estudios<sup>31,45,46,47,48</sup> que hacen hincapié en este aspecto y demandan la existencia de nuevas publicaciones que permitan la aprobación de antiepilépticos más novedosos, así como de documentos de práctica clínica que faciliten el tratamiento de estos pacientes.

La incertidumbre y la variabilidad en la práctica clínica se elevan todavía más si nos referimos a la actividad epiléptica limitada al EEG sin repercusión clínica<sup>46,49</sup>, como ya se ha comentado en apartados anteriores.

Si algo puede ser considerado como procedimiento estándar en el manejo de estas situaciones, es el empleo de fenobarbital como primera opción terapéutica<sup>10,31,49</sup>. Sin embargo, el fenobarbital no está exento de efectos secundarios y la evidencia disponible hasta el momento no parece encontrar claros beneficios a favor del tratamiento con este fármaco<sup>49</sup> en términos de reducción de mortalidad o retraso psicomotor ulterior.

### 8.1. Fármacos y estrategias antiepilépticas utilizados en neonatología

A continuación, se describen brevemente las características principales de los fármacos antiepilépticos utilizados más frecuentemente en las unidades de cuidados intensivos neonatales.

#### **Fenobarbital.**

Se trata del fármaco de primera línea utilizado en todo tipo de convulsiones. Consigue controlar menos de la mitad de eventos epilépticos<sup>50</sup>. Actúa inhibiendo la transmisión sináptica mediada por ácido gamma-aminobutírico<sup>51</sup> (GABA) y pertenece al grupo de los barbitúricos.

Sigue siendo el más utilizado a pesar de haber demostrado ser inferior a lorazepam en términos de rapidez de acción, refractariedad y mortalidad en estudios randomizados<sup>52</sup>.

Sus efectos secundarios se muestran en la *Figura 10.*, aunque mención aparte requiere un hallazgo reciente. Tras la administración de fenobarbital para el control de estados convulsivos, se produce una disminución del flujo de oxígeno cerebral<sup>53</sup>, el cual partía de valores superiores a los normales, alcanzados durante la crisis. Estos hallazgos todavía no se han correlacionado con aspectos pronósticos.

La refractariedad al tratamiento, al tratarse de un hecho muy frecuente, ha sido objeto de estudio<sup>50</sup> con la finalidad de tratar de prevenirse. Hoy por hoy, la falta de respuesta a priori al tratamiento con fenobarbital solamente se ha relacionado con la presencia de actividad de fondo en el EEG así como con las crisis electroencefalográficas sin repercusión clínica.

Tras la administración de fenobarbital de manera exclusiva, se puede esperar un control de la actividad convulsiva en aproximadamente un 43% de los pacientes, cifra que podía ascender hasta el 57% si se utiliza de manera combinada con la fenitoína.

### **Fenitoína.**

Este antiepiléptico utilizado generalmente como fármaco de segunda línea<sup>10,54</sup>, actúa mediante la inhibición de los canales de sodio dependientes de voltaje<sup>2</sup>.

De manera aislada, puede llegar a controlar de efectivamente un número de crisis mayor que el fenobarbital<sup>52,54</sup>, a pesar de lo cual no es la primera elección a la hora de tratar estados convulsivos dados sus efectos adversos (*Ver Tabla 6*).

### **Levetiracetam.**

Se trata de un fármaco que disminuye la liberación de calcio en la hendidura sináptica mediante la alteración de la función de las vesículas transportadoras de neurotransmisores, tras unirse a la proteína 2A de las mismas.

Es una opción muy segura, cada vez más utilizada en pacientes que requieren supervisión estrecha dada su condición (embarazo, escolares, adolescentes)<sup>2,54,55</sup>. Incluso se ha propuesto su papel neuroprotector<sup>54</sup>.

Su eficacia es similar a la de los antiepilépticos clásicos<sup>56</sup> y su magnífico perfil farmacocinético y farmacodinámico lo convierten en una alternativa sólida incluso para los recién nacidos prematuros<sup>56</sup>.

Ensayos clínicos recientes, como el de Mohammadi et al.<sup>57</sup>, lo postulan como una buena opción para el tratamiento de crisis refractarias a los fármacos habituales, en especial en aquellas tras las cuales subyace una encefalopatía hipóxico-isquémica.

### **Lidocaína.**

De acción similar a la fenitoína, su uso no está muy extendido<sup>54</sup> ya que la evidencia disponible al respecto es muy limitada.

Sin embargo, estudios retrospectivos<sup>58</sup> han concluido que la lidocaína tiene un perfil de seguridad más que aceptable para ser usada tanto en neonatos a término como en los prematuros, quizá poniendo especial atención si el paciente padece algún tipo de anomalía congénita cardíaca. En este caso, tanto la dosis como su asociación con fenitoína deberían limitarse.

### **Lorazepam/Diazepam.**

Ambos facilitan la unión de la molécula de GABA a su receptor específico, con lo cual ejercen una función depresora muy importante sobre el sistema nervioso central<sup>59,60</sup>.

Diazepam es el fármaco de tercera línea que recomienda la Asociación Española de Pediatría en el tratamiento de los estados convulsivos no controlables con fenobarbital ni fenitoína<sup>10</sup>. Se trata de una opción común en pediatría, sobretodo en la edad infantil para controlar convulsiones febriles<sup>44</sup>.

Lorazepam es una opción menos extendida, de hecho, ni si quiera figura en los algoritmos terapéuticos de las guías de práctica clínica nacionales. Sin embargo, hallazgos recientes<sup>52</sup> puede que lo sitúen como una herramienta más a tener en cuenta: supera a fenitoína y fenobarbital en eficacia y en tiempo de respuesta, obtiene menos fracasos terapéuticos y requiere en menos casos tratamiento de mantenimiento. Pero no supera a las opciones clásicas en el manejo de las recurrencias o estatus epilépticos. La mortalidad de los pacientes tratados con lorazepam en el ensayo mencionado fue mayor que en los tratados con fenitoína y menor que en los que percibieron fenobarbital, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

## **Bumetanida.**

Tal vez uno de los puntos más convulsos en el estado del arte de la terapéutica de las convulsiones neonatales.

Se trata de una molécula antiguamente usada por sus efectos diuréticos, ya que bloquea el cotransportador cloro/sodio/potasio presente en el asa de Henle<sup>54</sup>, que resulta estar expresado al alza en el tejido neuronal inmaduro.

Es por ello por lo que se propuso recientemente como una herramienta prometedora más en el control epiléptico de estos recién nacidos.

Los ensayos realizados in vivo en ratas sí que parecen inclinarse a favor de la eficacia de este fármaco como agente anticonvulsivo<sup>61</sup>, siempre y cuando se administre a dosis medias-elevadas dada su errática farmacocinética.

Precisamente esto último, su comportamiento en el organismo, fue lo que Jullien et al.<sup>62</sup> investigaron en 2015, concluyendo que se comportaba como un fármaco con distribución bicompartimental, y sus concentraciones estaban muy influidas por el peso al nacimiento.

Llama la atención que estos autores no encontrasen relación entre la exposición al fármaco y la pérdida de audición (algo común en los diuréticos de asa) ni en la remisión de la actividad convulsiva.

En efecto, estos hallazgos fueron ampliados poco más tarde por Pressler et al.<sup>63</sup> quienes realizaron el primer estudio de farmacoseguridad y eficacia de la molécula. Los resultados que se obtuvieron, fueron los siguientes:

- La bumetanida no es eficaz en el tratamiento de los estados convulsivos neonatales.
- El estudio tuvo que ser interrumpido dadas las altas tasas de ototoxicidad y sordera causadas por el fármaco.
- Es necesario un modelo multidisciplinar y multicéntrico a través del cual hallar un consenso para el tratamiento de esta entidad.

Sin embargo, la muestra del ensayo de Pressler et al, 14 pacientes, ha sido criticada<sup>54</sup> por su escasez de casos y todavía se esperan nuevos y más robustos procedimientos que valoren el fármaco.

### Hipotermia terapéutica.

No se trata de una medida que se tome contra la actividad crítica en sí, sino que es una herramienta más en el tratamiento de la encefalopatía hipóxico-isquémica.

Sin embargo, y dado que estas dos entidades tienden a presentarse simultáneamente, ya que como se ha señalado, la encefalopatía hipóxico-isquémica es la causa más frecuente de convulsiones neonatales, surge la necesidad de valorar el efecto de la hipotermia frente a estas últimas.

De este modo, en las investigaciones llevadas a cabo al respecto, se ha podido comprobar que el descenso de la temperatura corporal se relaciona con una disminución estadísticamente significativa<sup>64</sup> del posterior desarrollo de epilepsia a partir de los cinco meses del alta hospitalaria.

La hipotermia terapéutica no está disponible en todos los centros hospitalarios, y se han de valorar paralelamente otros efectos que pueda producir en el espectro de las convulsiones; especialmente en los fármacos administrados.

Las pérdidas de temperatura, alteran la estructura terciaria y cuaternaria de las proteínas. Por este motivo, ve modificada a la baja su función el citocromo hepático P450<sup>54</sup> y las concentraciones medicamentosas se elevan subsecuentemente. Análogo pero contrario es el proceso que tiene lugar durante el recalentamiento. Estos dos hechos, obligan a mantener un estricto control de los niveles plasmáticos farmacológicos en estos pacientes.

Fármaco	Mecanismo de acción	Reacciones adversas
Fenobarbital	Inhibición de la actividad neurotransmisora mediada por GABA.	Depresión del sistema nervioso, interacciones farmacológicas, alteraciones conductuales <sup>54,65</sup> .
Fenitoína	Inhibición de canales de sodio.	Interacciones farmacológicas, nistagmo, ataxia, reacciones alérgicas cutáneas, arritmias cardíacas <sup>65,66</sup> .
Levetiracetam	Inhibición liberación de calcio.	Somnolencia, rinitis, nerviosismo <sup>55</sup> .
Lidocaína	Inhibición de canales de sodio.	Arritmias cardíacas <sup>58</sup> .
Lorazepam / Diazepam	Potenciación de la acción del GABA.	Sedación, fatiga, somnolencia, ataxia, diplopía, confusión, etc <sup>59,60</sup> .
Bumetanida	Inhibición del cotransportador sodio/cloro/potasio (NKCC1).	Sordera, trastornos hidroelectrolíticos, deshidratación. <sup>54,63</sup> .
Midazolam	Análoga a lorazepam.	Perfil más sedante que lorazepam <sup>54</sup> .
Topiramato	Modulación de AMPA y GABA.	Todavía no testado en neonatos.

Tabla 6. Fármacos antiepilépticos, mecanismo de acción y principales reacciones adversas.

## 8.2. Esquema terapéutico ante una crisis no filiada.

En el momento de aparición de la crisis epiléptica, quizá no se disponga de todos los datos en lo referente a la etiología de la misma para instaurar un tratamiento específico. Es por ello que se debe intentar cohibir cuanto antes la actividad convulsiva, ya que como se ha comentado, es per se lesiva para el tejido neuronal. Simultáneamente, se han de adoptar las diligencias necesarias para tratar de averiguar el origen de la crisis y administrar tratamiento específico si lo hubiera.

El algoritmo de actuación, *Adaptado del Protocolo de Convulsiones Neonatales de la AEP<sup>10</sup> y de Hart et al.<sup>12</sup>* es el siguiente:

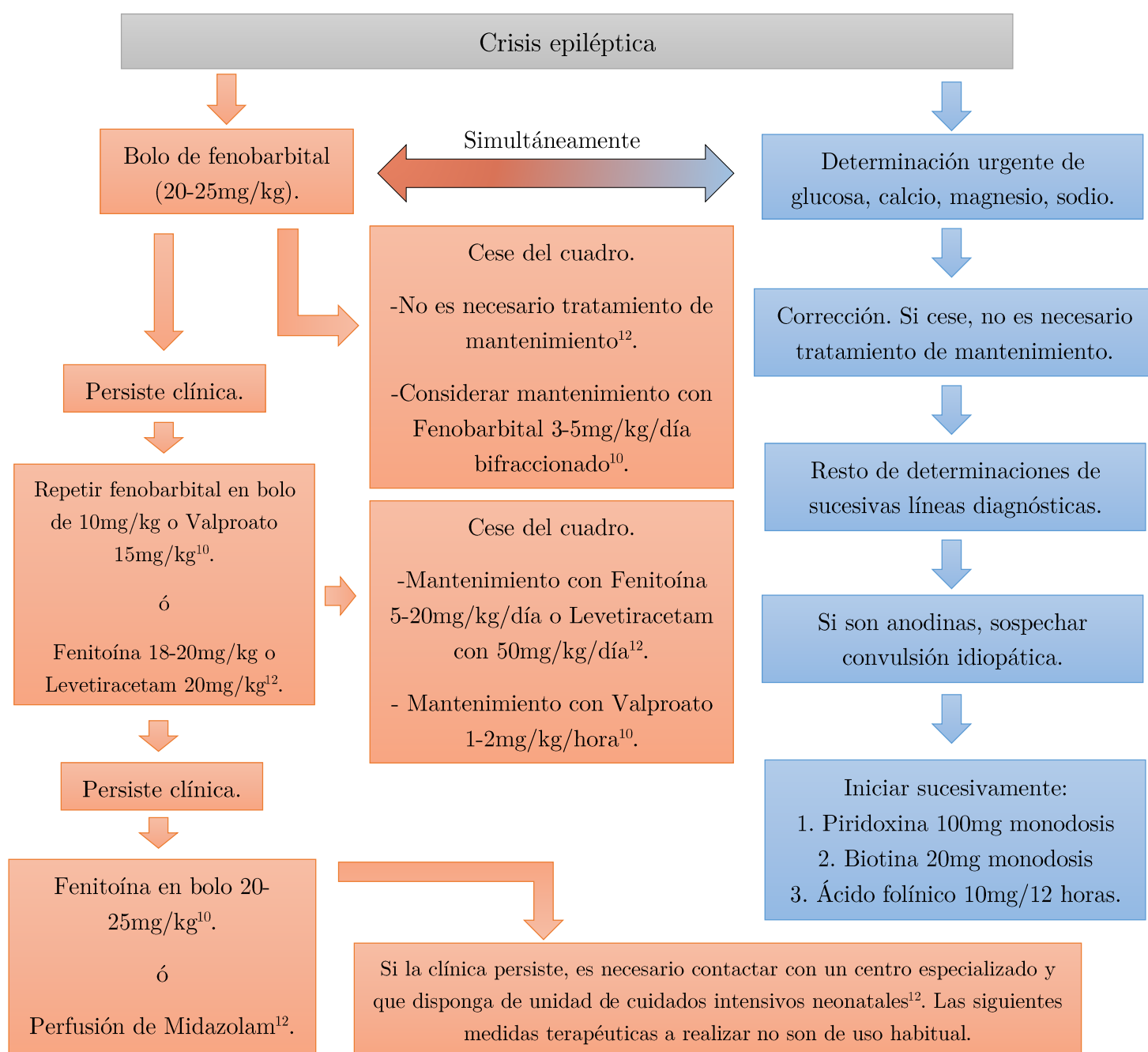


Figura 4. Algoritmo terapéutico de las convulsiones neonatales.



Como se puede apreciar, es plausible la diferencia de criterios de unos organismos frente a otros. Con el fin de aunar todas las opciones y de disminuir la variabilidad terapéutica, la Organización Mundial de la Salud<sup>31</sup> establece las siguientes recomendaciones terapéuticas:

- Deben tratarse las convulsiones que duren más de tres minutos, o que se presenten de manera breve y continuada (*recomendación fuerte*).
- La actividad crítica registrada en el EEG sin repercusión clínica debe ser tratada (*recomendación fuerte*).
- Las alteraciones metabólicas deben ser corregidas antes de instaurar un tratamiento de mantenimiento. En concreto, la hipoglucemia debe ser corregida antes de considerar el tratamiento antiepiléptico en la fase aguda (*recomendación fuerte*).
- El fenobarbital debería ser el fármaco de primera elección en todos los pacientes (*recomendación fuerte*).
- Como tratamiento de segunda línea sitúa a la fenitoína, benzodiacepinas y lidocaína (*recomendación débil*).
- El tratamiento debería suspenderse una vez conseguida la normalidad neurológica (clínica y electroencefalográfica) y han transcurrido 72 horas sin evidencia de actividad epiléptica (*recomendación débil*).
- Para aquellos que requieran tratamiento de mantenimiento, este puede ser suspendido de manera brusca si se trata de fenobarbital en monoterapia. Si el tratamiento es plurifarmacológico, se procurará que el fenobarbital sea el último medicamento en ser retirado (*recomendación débil*).
- No es necesario instaurar tratamiento profiláctico con fenobarbital en los pacientes con encefalopatía hipóxico-isquémica (*recomendación débil*).

Todas estas medidas se han adoptado con base en las etiologías más frecuentes de los estados convulsivos en el recién nacido. No conviene olvidar, que hay otras muchas situaciones que pueden manifestarse inicialmente con actividad epiléptica (Ver apartado 5.2.). Algunas de estas entidades, pueden beneficiarse de un tratamiento específico.

En la *Tabla 7* se muestran algunas de estas enfermedades y cuáles son los tratamientos indicados frente a las mismas.

### 8.3. Tratamiento específico de algunos estados convulsivos neonatales.

Enfermedad	Tratamiento específico anticonvulsivo
Esclerosis tuberosa de Bourneville	Vigabatrina.
Síndrome de Dravet	Evitar bloqueantes del canal de sodio.
Síndrome de Ohtahara	Altas dosis de fenitoína.
Síndrome de Aicardi	Carbamazepina.
Deficiencia de transportador de glucosa GLUT1	Dieta cetogénica.
Epilepsia dependiente de piridoxina	Piridoxina.
Epilepsia dependiente de piridoxal	Piridoxal.
Epilepsia dependiente de ácido fólico	Ácido fólico.
Fenilketonuria	Restricción dietética de fenil-alanina, Levodopa, 5-hidroxitriptófano, tetrabiohidropterina.
Hiperglicinemia no cetósica	Restricción dietética de glicina y benzoato sódico.
Deficiencia de serina	L-serina.
Leucinosis (enfermedad del jarabe de arce)	Diálisis, exsanguinotransfusión, aporte de lípidos y glucosa por vía central.
Hiperamoniemias	Levetiracetam o fenobarbitona.
Citopatías mitocondriales	Evitar bloqueantes de los canales sódicos. Tiamina, riboflavina, L-carnitina.
Enfermedad de Menkes	Cobre e histidina.
Deficiencia de molibdeno	Dextrometorfano y antagonistas NMDA.

Tabla 7. Tratamiento específico de enfermedades congénitas con presentación epiléptica neonatal. Extraído de Dang et al.<sup>65</sup> y de Campistol<sup>67</sup> et al.

Para finalizar las cuestiones relativas al tratamiento, se resume cómo se han de corregir los trastornos hidroelectrolíticos que más frecuentemente cursan con convulsiones en el recién nacido<sup>10</sup>.

<p><b>Hipoglucemia.</b></p> <p>0,2 g/kg de glucosa endovenosa seguidos de perfusión continua a 8mg/kg/min.</p>	<p><b>Hipocalcemia.</b></p> <p>1-2 ml/kg de gluconato cálcico al 10% a pasar en 5 minutos con vigilancia EEG.</p>
<p><b>Hiponatremia.</b></p> <p>1-3 ml/kg de cloruro sódico al 3% y tratamiento de la causa.</p>	<p><b>Hipomagnesemia.</b></p> <p>0,1-0,2 ml/kg de sulfato magnésico al 50% cada 12 horas con vigilancia EEG.</p>

Figura 5. Tratamiento de las alteraciones hidroelectrolíticas más frecuentes que cursan con actividad convulsiva en el periodo neonatal. Extraído de Protocolo de Convulsiones Neonatales de la AEP.

## 9. Pronóstico

Es un hecho que el buen o mal pronóstico de los pacientes que sufren convulsiones en el periodo neonatal depende en gran medida de la etiología que origina esas convulsiones. Tanto es así, que el proceso que originó la actividad crítica es el factor independiente más importante a la hora de determinar cuáles serán la repercusión y resultados del episodio<sup>9,68,69,70,71,72</sup>.

Valorando esto último, y teniendo en cuenta que toda actividad epiléptica puede suponer una agresión contra el tejido nervioso en desarrollo<sup>9</sup>, podemos concluir que aquellas situaciones reversibles de buen pronóstico, se relacionan menos frecuentemente con un desarrollo posterior anormal. El paradigma de esta situación bien podría ser la hipoglucemia neonatal resuelta sin complicaciones. Este desorden metabólico puede ser motivo de convulsiones, pero su resolución es relativamente sencilla y tiene tan buen pronóstico que no se requiere tratamiento posterior (ver apartado 7.2).

Una de las incógnitas que más frecuentemente tienen que responder los facultativos que tratan este tipo de situaciones, es la relativa al pronóstico. Esto tiene grandes implicaciones sociales, a nivel familiar o educativas; y los progenitores habitualmente muestran gran preocupación por saber si este primer evento convulsivo es un fenómeno aislado o se convertirá en algo recurrente.

Lo cierto es que el desarrollo de una epilepsia subsiguiente no es el único resultado adverso que existe en la práctica clínica real, y todos ellos deben ser considerados a la hora de emitir un juicio pronóstico.

### 9.1. Desarrollo de epilepsia.

Tratar de estimar la probabilidad que tiene un paciente que convulsiona por primera vez en los primeros días de vida de desarrollar epilepsia no es tarea baladí. Que este grupo concreto tiene un riesgo incrementado frente a población general es algo conocido<sup>9,70</sup>, pero la incidencia exacta es difícil de calcular y varía ampliamente según series del 18% al 40%<sup>9</sup>. La presencia de anomalías en la exploración neurológica, actividad anómala de fondo en el EEG o alteraciones en las pruebas de imagen son factores de riesgo independientes para que así sea<sup>9</sup>.

Otras variables también han demostrado estar relacionadas con un mal pronóstico a este respecto, tales como una alta cantidad de crisis<sup>9</sup> o la etiología convulsiva; siendo la de peor pronóstico la más frecuente<sup>68</sup>, es decir, la

encefalopatía hipóxico-isquémica (pero sin olvidar que otros muchos procesos pueden verse involucrados: malformaciones, infecciones congénitas, sepsis, encefalopatías neonatales, etc.<sup>70</sup>).

La resistencia al tratamiento anticonvulsivo<sup>68</sup> o la persistencia de crisis tras el primer mes de vida<sup>71</sup> también están directamente relacionados con la cronicidad del proceso.

## **9.2. Alteraciones del desarrollo y maduración.**

Nuevamente, estas cifras oscilan entre unos y otros valores en función de las series estudiadas. Diferencias debidas probablemente a la discrepancia existente entre los tiempos de seguimiento, como ya ocurría con otras variables<sup>9</sup>. Una dificultad añadida, es el hecho de que la encefalopatía hipóxico-isquémica se comporte aquí como un factor de confusión: ¿Son las convulsiones causa de retraso en el desarrollo? ¿O el retraso se debe a lo que originó las convulsiones?<sup>73</sup>.

A pesar de ello, la prevalencia de parálisis cerebral en pacientes que han sufrido episodios convulsivos se cifra en un rango que va del 13% al 31%<sup>70</sup>, siendo más prevalente en prematuros que en nacidos a término.

Por otro lado, la discapacidad intelectual, erróneamente relacionada con la parálisis cerebral por la población general, también alcanza cifras que varían entre el 35% y el 42%<sup>70</sup>, nuevamente siendo superior en los nacimientos pretérmino. La limitación en estos dos aspectos es la ya comentada; aunque se objetiven estos fenómenos y se registren unas incidencias determinadas, no se puede asegurar que estén causados de manera exclusiva por la actividad crítica. Si bien es cierto que pueden ser orientativas y ser de utilidad para emitir un pronóstico a los familiares.

## **9.3. Mortalidad**

Los sesgos y variables de confusión son mayores todavía si cabe en este apartado<sup>70</sup>. No obstante, si se consideran exclusivamente los pacientes con actividad crítica demostrada con EEG, la mortalidad se puede estimar en términos del 19% al 40%. Los factores directamente relacionados<sup>15,69</sup> con ella son: presencia de edema cerebral, hiponatremia, debut en las primeras 24 horas de vida, etiología asfíctica o etiología infecciosa.

Nuevamente, el origen del proceso determina en gran medida los resultados ulteriores y quizá ese sea el concepto pronóstico fundamental de toda convulsión que acontece durante los primeros días de vida.

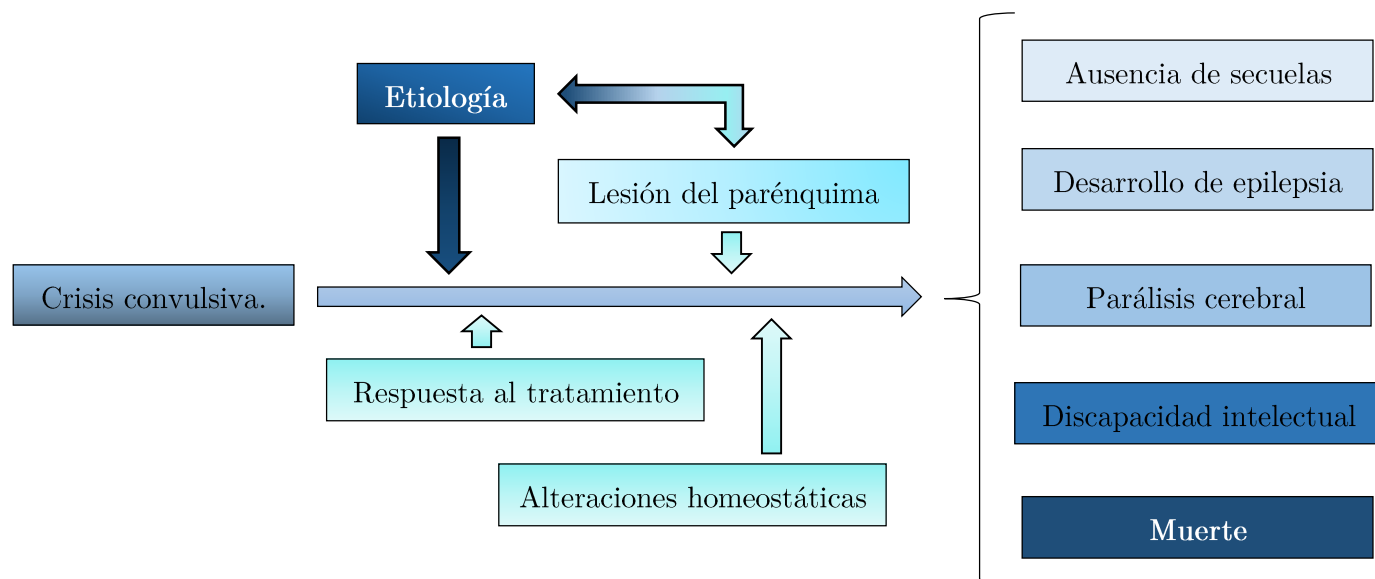


Figura 6. Historia natural de las convulsiones neonatales y factores pronósticos determinantes.

## 10. Justificación.

Las convulsiones neonatales son un proceso muy frecuente en nuestro medio<sup>10</sup> ya que su origen más frecuente se encuentra en la encefalopatía hipóxico-isquémica. Dicha entidad, sigue siendo uno de los grandes frentes de batalla en el ámbito obstétrico-neonatal.

A pesar de que contamos con recursos que permiten evitar o tratar gran cantidad de complicaciones, la incidencia de esta entidad se mantiene constante<sup>10</sup>. La presencia de actividad convulsiva se ve a menudo cubierta por la sombra de la incertidumbre pronóstica, ya que bajo la misma pueden encontrarse trastornos benignos y pasajeros, o subyacer procesos de pronóstico ominoso como las encefalopatías neonatales<sup>30</sup>.

Un punto de interés adicional que poseen estos fenómenos es el de la heterogeneidad o variabilidad de la práctica clínica en lo referente a su terapéutica. Así pues, por la magnitud, relevancia y complejidad presentes en las convulsiones neonatales; se ha tratado de realizar una revisión sistemática de la evidencia científica disponible al respecto más reciente.

## 11. Presentación del caso.

A continuación, se exponen de manera resumida tanto el caso clínico que justificó la realización de esta revisión sistemática de la bibliografía, como la evolución del mismo durante el periodo neonatal.

### 11.1. Antecedentes.

Como antecedentes prenatales, caben destacar los siguientes elementos:

*Antecedentes personales:*

- Varón de 36,6 semanas de edad gestacional.
- Parto mediante cesárea.
- 3140 gramos de peso al nacimiento.
- Test de Apgar al minuto: 8.
- Test de Apgar a los 5 minutos: 9.
- Líquido amniótico sin tinciones patológicas.
- No precisó reanimación neonatal.

*Antecedentes familiares:*

- Sin interés para el caso.

*Embarazo:*

- Espontáneo.
- Madre consumidora ocasional de cannabis.
- Hiperémesis gravídica.
- Riesgo de pérdida de bienestar fetal.

### 11.2. Desarrollo perinatal inmediato.

La gestante se encontraba monitorizada en el servicio de obstetricia y ginecología, hecho que reflejó un patrón de riesgo de pérdida de bienestar fetal en las exploraciones cardiotocográficas. Dichas alteraciones, coincidieron en el tiempo con una disminución de la percepción de movimientos iniciada 36 horas antes. Se decide la realización de una cesárea por estos motivos.

El recién nacido presenta llanto espontáneo y buena adaptación respiratoria.

Como ya se ha indicado, el test de Apgar alcanza valores de 8 puntos al minuto y 9 a los cinco minutos, si bien presenta hipotonía axial y un pH de sangre extraída de cordón umbilical de 7.07.

Durante su estancia en observación en nidos, presenta de manera brusca un cuadro de cianosis y llanto débil, sumados a la hipotonía previa que parece empeorar.

### 11.3. Enfermedad actual

El paciente se traslada a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCI neonatal) ante el cambio en su situación clínica.

#### *Exploración física:*

Peso: 3140 g. (P:75-90), longitud 51 cm. (P:95), perímetro cefálico 35 cm. (P:75-90). Frecuencia cardíaca: 129 latidos/minuto, frecuencia respiratoria: 53 respiraciones/minuto. Temperatura axilar: 35,8°C. Tensión arterial sistólica: 58 mmHg, tensión arterial diastólica: 21 mmHg.

Se evidencia un mal estado general, con hipotonía y cianosis generalizada.

Existe leve tiraje subcostal, que a la auscultación revela hipoventilación en ambos hemitórax.

No existen anomalías morfológicas apreciables. La exploración abdominal no revela signos patológicos. El balance articular es adecuado y las maniobras de Barlow y Ortolani son ambas negativas. Los reflejos osteotendinosos rotulianos están conservados, así como los reflejos primarios del recién nacido. Los pulsos femorales están presentes y son simétricos.

#### *Determinaciones analíticas:*

Grupo 0 Rh<sup>+</sup> con test de Coombs directo positivo. Glucemia 10mg/dl, calcio iónico 1,26 mmol/L, urea 0,13 g/L, creatinina 0,52 mg/dL, lactato 9,3 mmol/L, pH 7,24, pCO<sub>2</sub>: 57 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 21 mmol/L, exceso de base -2,7mmol/L. Saturación O<sub>2</sub>: 88%

Ionograma normal.

*Analítica sanguínea (hemograma, bioquímica y serologías):*

Hemograma con cifras dentro de la normalidad para su edad salvo trombopenia de 120.000 plaquetas por milímetro cúbico.

Se evidencia, además, un alargamiento del tiempo de sangrado tras la venopunción que propicia un estudio más detallado de la coagulación, en el que se obtienen los siguientes resultados: tiempo de protrombina 26,4 segundos, actividad de protrombina del 36%, INR (international normalized ratio) de 2.42, tiempo tromboplastina parcial activado de 56,6 segundos y fibrinógeno de 151 mg/dl.

Las serologías de toxoplasma, lúes, rubéola, hepatitis B y C, VIH, virus de Epstein-Barr y citomegalovirus fueron negativas. El hemocultivo tampoco resultó positivo.

*Radiografías simples de tórax:*

Las primeras en realizarse mostraron un aumento del líquido intersticial y falta de re-expansión pulmonar que desapareció en los controles posteriores.

#### **11.4. Evolución durante su estancia en la UCI neonatal.**

Durante su estancia en dicha unidad, se llevaron a cabo las medidas necesarias para corregir las alteraciones detectadas (hipoglucemia e hipoxemia/cianosis). De este modo, se estableció un régimen de fluidoterapia con suero glucosado y administración de oxígeno mediante fuente externa.

Sin embargo, tras dos horas de estabilidad clínica, el paciente desarrolla nuevamente un cuadro de hipotonía, y comienza a realizar movimientos clónicos anómalos de extremidades y de chupeteo. La saturación de oxígeno disminuye hasta el 88%.

Llegados a este punto, queda claro, según se ha pormenorizado en el apartado 5.2, el establecimiento de actividad convulsiva neonatal. Ante la situación descrita, se ponen en marcha todas las medidas necesarias para el tratamiento de la crisis, así como para el diagnóstico etiológico de la misma (Eco, RM, EEG, determinaciones microbiológicas y metabólicas).

Dichas actuaciones, se resumen en la *Figura 7*.



- Fueron necesarias varias líneas de tratamiento anticonvulsivo ante la persistencia de las crisis.
- La estabilización de la función respiratoria llegó a requerir intubación traqueal.
- Se solicitaron pruebas complementarias, que fueron en su mayoría normales (Ver Anexo V y apartado 12.).

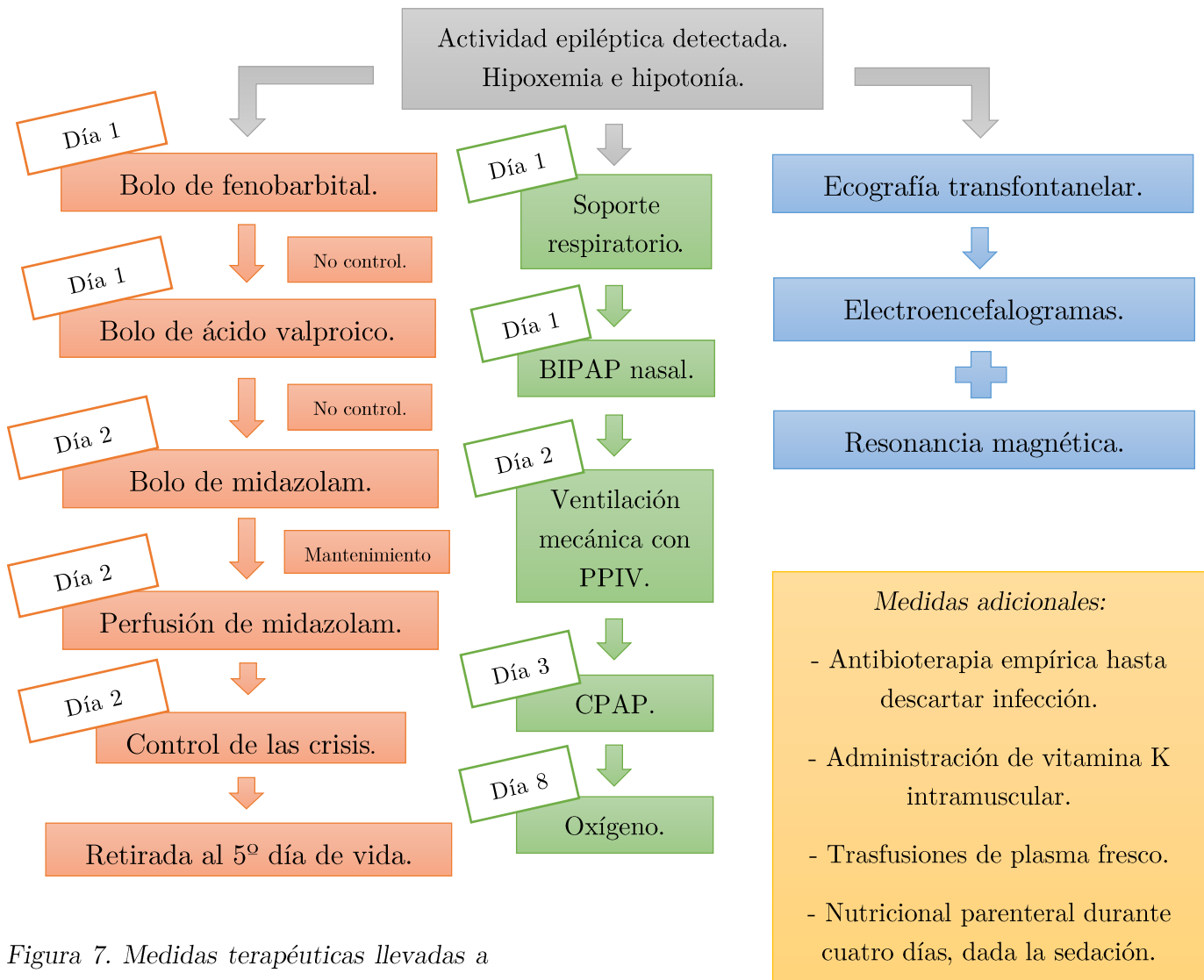


Figura 7. Medidas terapéuticas llevadas a cabo durante la estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

La evolución clínica tras el control de las crisis fue satisfactoria, manteniendo una adecuada respuesta a estímulos y los reflejos osteotendinosos durante todo el proceso. Las pupilas mantuvieron en todo momento su reactividad. Del mismo modo, la hipotonía se permaneció estable. Las constantes vitales se encontraron monitorizadas y mantenidas a lo largo de todo el ingreso.

Al decimotercer día de vida se le retiró el oxígeno suplementario y se decidió el alta de la UCI neonatal. Dada la buena evolución, el paciente recibió el alta a domicilio el decimoquinto día de vida; manteniendo discreta hipotonía axial y siendo necesario realizar seguimiento por parte de neonatología, neuropediatría y rehabilitación.

#### *Diagnóstico principal*

1. Convulsiones neonatales.

#### *Otros diagnósticos (Ver apartado 12.)*

2. Encefalopatía hipóxico-isquémica.
3. Hemorragia cerebral parenquimatosa.
4. Hipoglucemia.
5. Pérdida de bienestar fetal.
6. Alteración de la coagulación.
7. Insuficiencia respiratoria.

## **12. Discusión.**

#### *Hallazgos exploratorios.*

En el momento del parto, la adaptación al medio extrauterino (test de Apgar) es rigurosamente normal, sin embargo, a la exploración clínica se detecta hipotonía axial y el pH de sangre de cordón detectado es anómalo. Un pH disminuido<sup>74</sup> como el obtenido (7.07), es indicativo, junto con la alteración de otros parámetros, de que los tejidos no están recibiendo el oxígeno y nutrientes necesarios para realizar sus funciones con normalidad. En posteriores determinaciones, se normaliza y alcanza valores de 7,24.

No existen anomalías clínicas detectables que puedan sugerir una posible afección congénita; tales como cromosomopatías o infecciones intrauterinas.

#### *Hallazgos analíticos.*

Capta inmediatamente la atención la existencia de una hipoglucemia grave (10mg/dl) cuya presencia bien puede justificar la presencia de actividad convulsiva y requiere corrección inmediata.

El lactato elevado y la saturación de oxígeno disminuida, son sugestivos de hipoxia hística; si bien es cierto que la saturación está influida por otras variables.

Su determinación, aunque probablemente se relacione con una  $pO^2$  disminuida, no nos permite afirmar que nos encontramos ante una insuficiencia respiratoria.

En cuanto a la leve trombopenia detectada, (120.000 células/mm<sup>3</sup>) se trata de un hallazgo que, si bien es cierto que no se puede pasar por alto, se encuentra alejado de las cifras que a priori estarían relacionadas con eventos hemorrágicos adversos. Las trombopenias clínicamente significativas se establecen en cifras inferiores a las 100.000 plaquetas/mm<sup>3</sup><sup>75</sup>. Sin embargo, se han de tener en cuenta las alteraciones demostradas en las pruebas de coagulación, indicativas de un fenómeno muy frecuente en los recién nacidos como es el déficit de factores de la coagulación vitamino-K-dependientes<sup>44</sup>. Tal es su prevalencia, que se acepta y administra 1 mg de vitamina K de manera profiláctica a los recién nacidos con independencia de la existencia de factores de riesgo<sup>44</sup> (lactancia materna exclusiva, madre en tratamiento con antituberculosos o anticomiciales, etc.). Estos fenómenos, pueden estar en relación con el hallazgo de una pequeña hemorragia parenquimatosa a nivel temporal profundo (ver *Actitud diagnóstica*).

#### *Actitud diagnóstica.*

En la radiografía de tórax simple practicada de manera previa a su ingreso en la UCI neonatal, se aprecia un aumento del líquido intersticial y falta de re-expansión pulmonar. Probablemente, dichos hallazgos se encuentren en relación con el llamado síndrome del “pulmón húmedo”, entidad frecuente en neonatos a término o prematuros tardíos<sup>44</sup> tras cesáreas o partos con periodos expulsivos breves. Este proceso tiende a resolverse sin complicaciones durante los primeros días de vida.

Es en la UCI y una vez establecido el problema neurológico donde son plausibles las diferencias entre las vertientes académica y práctica en el manejo de las convulsiones neonatales.

Lejos queda la clasificación de la LICE sobre la filiación del proceso epiléptico en todas sus esferas<sup>23</sup>, y lo que prima es detectar cuanto antes el origen de la actividad convulsiva. Esta actitud, parece la más razonable teniendo en cuenta que la etiología del fenómeno crítico es el factor pronóstico más importante y el que determina en gran parte la terapéutica posterior<sup>9</sup>.

Las medidas diagnósticas utilizadas fueron las que propone la AEP<sup>10</sup>, pero sin existir una diferenciación estamental tan clara en lo relativo a su importancia. Esto es plausible en el hecho de que tras la solicitud de una ecografía

transfontanelar (prueba considerada de primera línea)<sup>10</sup>, se realizó una resonancia magnética (prueba considerada de tercera línea) ante la normalidad de la primera. Esta última, sí logró detectar signos de sangrado periventricular izquierdo de unos 5 mm. a nivel temporal, e identificar al mecanismo posiblemente responsable de la crisis epiléptica. Vemos aquí reflejado lo que Weeke et al.<sup>14</sup> postulaban en torno a la utilidad de esta prueba y a cómo debía ser empleada de manera sistemática.

La ecografía, si bien representa un papel fundamental en la detección de hemorragias intraventriculares<sup>3</sup>, no alcanza cotas tan elevadas de rendimiento cuando se persiguen alteraciones parenquimatosas (hemorragias, malformaciones o lesiones ocupantes de espacio, por ejemplo).

En el Anexo V, se puede consultar infografía relativa al caso clínico.

Los electroencefalogramas realizados, no consistieron en técnicas de monitorización continua, sino que fueron registros aislados seriados. Ninguno de ellos detectó anomalías sugestivas de encefalopatías neonatales ni de actividad crítica en el momento de su realización.

El primero de todos ellos, sí que mostró un aumento de ritmos rápidos que fueron relacionados con la perfusión de fármacos anticomiciales que recibía el paciente. Sin embargo, el resto no mostraron signos sugestivos de actividad crítica o encefalopatía latente.

Es en este punto donde más difieren las corrientes académica y práctica. A pesar de que la video-electroencefalografía continua sea el método de referencia<sup>33,34</sup> para el diagnóstico y seguimiento de los procesos convulsivos, vemos que en la práctica queda supeditada a la exploración clínica y su utilización se ciñe a la detección de problemas cerebrales subyacentes más que a la tipificación crítica. Esta es la línea de actuación que recomienda la OMS en sus protocolos<sup>31</sup>.

Cabe reseñar, además, que la disponibilidad de esta técnica se encuentra limitada a pocos centros a día de hoy en nuestro país.

#### *Actitud terapéutica.*

Al tratarse de un recién nacido de riesgo, fue necesaria en todo momento una correcta vigilancia del estado general y monitorización de constantes.

Es sencillo realizar un paralelismo entre las actuaciones realizadas por los facultativos que atendieron el caso y la evidencia disponible o las recomendaciones

emitidas por los organismos nacionales e internacionales (ver *Figura 5*). No obstante, en un tercer escalón terapéutico, el protocolo nacional propone el uso de fenitoína<sup>10</sup>, en lugar del uso de midazolam. Esta última, es la herramienta por la que abogan entidades internacionales<sup>12</sup>.

La antibioterapia empírica es un pilar terapéutico fundamental en casos de mal estado general, ya que una situación grave y potencialmente mortal como es la sepsis neonatal, puede ser extremadamente inespecífica y manifestarse de múltiples modos<sup>44</sup>, incluidas las convulsiones.

El hecho de que presentase una coagulopatía por déficit de vitamina-K, hizo necesaria la transfusión de plasma fresco, así como la suplementación de dicha molécula. Tras estas medidas, se corrigieron las alteraciones detectadas. Este aspecto es de gran importancia, ya que constituye junto con la continua monitorización de las constantes vitales realizada y un seguimiento con técnicas de imagen si fuera necesario, el manejo de la hemorragia parenquimatosa detectada.

Las medidas encaminadas a mantener un adecuado estado de oxigenación resultaron fundamentales, ya que la hipoxemia, como se ha comentado, es uno de los elementos más lesivos<sup>3,44</sup> para el parénquima en desarrollo. La *Figura 6* muestra cómo tras retirar los elementos de ventilación asistida en sus diferentes modalidades, el paciente precisó oxígeno suplementario hasta los ocho días de vida.

### 13. Síntesis del caso.

El caso que se ha presentado, se enmarca dentro de las convulsiones producidas por eventos vasculares cerebrales. Sin embargo, en el presente caso no es posible dilucidar a qué componente se deben las convulsiones; encefalopatía hipóxico-isquémica o hemorragia parenquimatosa. Motivo por el cual, no es aventurado plantear que ambos procesos tengan su papel. Sea cual fuere el desencadenante de la actividad epiléptica, pudo venir determinado por la sinergia de varios factores tales como la existencia de una hipoxia intraútero manifestada como riesgo de pérdida de bienestar fetal, hipoglucemia neonatal y la existencia de una coagulopatía por déficit de vitamina K. Los dos primeros elementos pudieron iniciar un daño endotelial cerebral, sustrato todavía inmaduro, y el tercero facilitar la extravasación sanguínea y colección hemorrágica parenquimatosa. Sin

embargo, esta concatenación de sucesos es meramente especulativa y no puede ser afirmada de manera categórica.

Superado el proceso agudo, el paciente recibió el alta y su evolución es favorable. Dado el curso monofásico del episodio, queda entonces englobado en el término “crisis epiléptica”, sin establecerse por completo en el momento actual ninguna patología crónica (encefalopatía, epilepsia).

Sin embargo y como ya se ha comentado, el paciente requerirá seguimiento periódico en consultas externas y las implicaciones pronósticas del episodio no serán completamente plausibles hasta entrada la escolarización del sujeto.

## **14. Conclusiones.**

Las convulsiones neonatales son una entidad frecuente. Su causa más habitual, es la encefalopatía hipóxico-isquémica seguida de las hemorragias cerebrales.

La presentación clínica es diversa y compleja.

La monitorización por vídeo electroencefalografía continua ha contribuido a un mejor conocimiento de esta patología.

Las técnicas de imagen son fundamentales en el diagnóstico etiológico, superando la resonancia magnética a la ecografía transfontanelar.

El fenobarbital es el fármaco de primera línea de elección en esta etapa de la vida, existiendo múltiples opciones para los sucesivos escalones terapéuticos.

La naturaleza y la gravedad de la noxa que origina las convulsiones, las características del EEG y la edad gestacional, son los factores que influyen en la función cerebral a largo plazo.

El seguimiento multidisciplinar de estos pacientes es de capital importancia, dado el riesgo existente de ulterior desarrollo de epilepsia o anomalías neurológicas.

## Bibliografía

1. Villagrasa J, Pérez C, Íñiguez C, Santos S, Mauri L, Larrodé P et al. *Manual de patología médico-quirúrgica del sistema nervioso*, Prensas Universitarias de Zaragoza ed. Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 2013.
2. Amosa M, Díaz F, García D, Herreros J, Hervás JV, Ivánovic YP et al. *Manual CTO de Neurología y Neurocirugía*, 10 ed. Madrid: CTO Editorial; 2018.
3. Volpe J. *Neurology of the newborn*, 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2008.
4. Ropper A, Samuels M, Klein J. *Adams and Victor's principles of neurology*. 10th ed. New York: McGraw Hill; 2014.
5. Wang X, Li Y, Gong H, Liang P, Zhang P, Lu Q. The Subiculum: A Potential Site of Ictogenesis in a Neonatal Seizure Model. *Front Neurol*. 2017;8:147.
6. Swaiman K, Ashwal S, Ferriero D, Schor N, Finkel R, Gropman A et al. *Swaiman's pediatric neurology*. 6th ed. ElSevier; 2018.
7. Mitra S, Bale G, Mathieson S, Uria-Avellanal C, Meek J, Tachtsidis I et al. Changes in Cerebral Oxidative Metabolism during Neonatal Seizures Following Hypoxic–Ischemic Brain Injury. *Front Pediatr*. 2016;4:83.
8. Pourcyrus M, Basuroy S, Tcheranova D, Arheart K, Elabiad M, Leffler C et al. Brain-derived circulating endothelial cells in peripheral blood of newborn infants with seizures: a potential biomarker for cerebrovascular injury. *Physiol Rep*. 2015;3(3):E12345.
9. Pisani F, Facini C, Pavlidis E, Spagnoli C, Boylan G. Epilepsy after neonatal seizures: Literature review. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015;19(1):6-14.
10. Campos J, Arruza L, Villar G, Moro M. Convulsiones neonatales. Protocolo de manejo. Asociación Española de Pediatría [En línea]. 2008. Disponible: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/28.pdf>
11. Berry K, Pesko M, Hesdorffer D, Shellhaas R, Seirup J, Grinspan Z. An evaluation of national birth certificate data for neonatal seizure epidemiology. *Epilepsia*. 2017;58(3):446-455.
12. Hart A, Pilling E, Alix J. Neonatal seizures—part 2: Aetiology of acute symptomatic seizures, treatments and the neonatal epilepsy syndromes. *Arch Dis Child*. 2015;100(5):226-232.
13. Auvin S, Charriaut-Marlangue C. Role of seizure in neonatal stroke. *Oncotarget*. 2017;8(30):48531-48532.

14. Weeke L, Groenendaal F, Toet M, Benders M, Nieuvelstein R, van Rooij L et al. The aetiology of neonatal seizures and the diagnostic contribution of neonatal cerebral magnetic resonance imaging. *Dev Med Child Neurol*. 2014;57(3):248-256.
15. Sabzehei, M., Basiri, B. and Bazmamoun, H. The Etiology, Clinical Type, and Short Outcome of Seizures in Newborns Hospitalized in Besat Hospital/Hamadan/ Iran. *Iran J Child Neurol*. 2014;8(2):24-28.
16. Cappellari A, Tardini G, Mazzoni M, Belli M, Milani G, Fossali E. Neonatal focal seizures and hypomagnesemia: A case report. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20(1):176-178.
17. Uria-Avellanal C, Price D, Sokoloska M, Mitra S, Bainbridge A, Golay X et al. Association between seizure burden and deep grey matter alkalosis following neonatal encephalopathy: possibility for a novel therapy for seizures?. Presentation presented at; 2018; Neonatal Society 2016 Summer Meeting, Cambridge.
18. Alhasan M, Mathkour M, Milburn J. Postterm Newborn with Lissencephaly Presented with Seizure: Case Report and Review of Literature. *Ochsner J*. 2015;15:127-129.
19. Manganas L, Mattson R, Szekeley A. A Novel KCNQ Mutation in a Child with Benign Familial Neonatal Seizures and Rolandic Epilepsy. *J Pediatr Epilepsy*. 2015;05(01):037-041.
20. Al Zaabi N, Al Menhali N, Al-Jasmi F. SYNJ gene associated with neonatal onset of neurodegenerative disorder and intractable seizure. *Mol Genet Genomic Med*. 2018;6(1):109-113.
21. Nascimento J, Mota C, Lacerda L, Pacheco S, Chorão R, Martins E et al. D-Bifunctional Protein Deficiency: A Cause of Neonatal Onset Seizures and Hypotonia. *Pediatr Neurol*. 2015;52(5):539-543.
22. Weeke L, Brilstra E, Braun K, Zonneveld-Huijssoon E, Salomons G, Koeleman B et al. Punctate white matter lesions in full-term infants with neonatal seizures associated with SLC13A5 mutations. *Eur J Paediatr Neurol*. 2017;21(2):396-403.
23. ilae.org. (2018). International League Against Epilepsy. [En línea] Disponible en: <https://www.ilae.org/>.
24. Hart, A., Pilling, E. and Alix, J. Neonatal seizures—part 1: Not everything that jerks, stiffens and shakes is a fit. *Arch Dis Child*. 2015;100(4):170-175.
25. Mizrahi, E. and Kellaway, P. Characterization and classification of neonatal seizures. *Neurology*, 1987;37(12):1837-1837.



26. Shah, D., Wusthoff, C., Clarke, P., Wyatt, J., Ramaiah, S., Dias, R., Becher, J., Kapellou, O. and Boardman, J. Electrographic seizures are associated with brain injury in newborns undergoing therapeutic hypothermia. *Arch Dis Child*. 2014;99(3):219-224.
27. Goraya, J., Singla, G. and Mahey, H. Benign neonatal sleep myoclonus: frequently misdiagnosed as neonatal seizures. *Indian Pediatr*. 2018;52(8):713.
28. Palencia, R. Síndromes convulsivos en el período neonatal. *Bol Pediatría*, 2002; 42: 31-39.
29. Casas-Fernández C. Análisis crítico de la nueva clasificación de las epilepsias y crisis epilépticas de la Liga Internacional contra la epilepsia. *Rev Neurol*. 2012;54(3):7-18.
30. Campistol, J. Convulsiones neonatales. *Rev Med Hondur*. 2014;82(2):22-27
31. World Health Organization (WHO). 2011. Guidelines on neonatal seizures.
32. Pisani F, Pavlidis E. The role of electroencephalogram in neonatal seizure detection. *Exper. Re. Neurother*. 2017;18(2):95-100.
33. Rakshasbhuvarkar A, Rao S, Palumbo L, Ghosh S, Nagarajan L. Amplitude Integrated Electroencephalography Compared With Conventional Video EEG for Neonatal Seizure Detection: A Diagnostic Accuracy Study. *J Child Neurol*. 2017;32(9):815-822.
34. Shellhaas R. Continuous long-term electroencephalography: The gold standard for neonatal seizure diagnosis. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015;20(3):149-153.
35. Mathieson S, Livingstone V, Low E, Pressler R, Rennie J, Boylan G. Phenobarbital reduces EEG amplitude and propagation of neonatal seizures but does not alter performance of automated seizure detection. *Clin Neurophysiol*. 2016;127(10):3343-3350.
36. Jain S, Mathur A, Srinivasakumar P, Wallendorf M, Culver J, Zempel J. Prediction of Neonatal Seizures in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Using Electroencephalograph Power Analyses. *Pediatr Neurol*. 2017;67:64-70.
37. Ansari A, Cherian P, Caicedo A, Jansen K, Dereymaeker A, De Wispelaere L et al. Weighted performance metrics for automatic neonatal seizure detection using multi-scored EEG data. *IEEE J Biomed Inform*. 2017;1:2168-2194.

38. O'Shea A, Lightbody G, Boylan G, Temko A. Neonatal seizure detection using convolutional neural networks. 2017 IEEE 27th International Workshop on Machine Learning for Signal Processing (MLSP). 2017.
39. Ansari H, Cherian J, Caicedo A, De Vos M, Naulaers G, Van Huffel S. Improved Neonatal Seizure Detection Using Adaptive Learning. Presentation presented at; 2018; Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 2018.
40. Nabavi S, Partovi P. Brain Ultrasonography Findings in Neonatal Seizure; a Cross-sectional Study. Clinical Research Development Center, Amir-Almomenin Hospital, Islamic Azad University, Tehran Medical Sciences Branch, Tehran, Iran. 2017.
41. Buerki S, Connolly M. The importance of cerebral magnetic resonance imaging in evaluation of neonatal seizures. *Dev Med Child Neurol*. 2014;57(3):210-211.
42. Chen H, Gu X, Mei Z, Xu K, Yan K, Lu C et al. A wearable sensor system for neonatal seizure monitoring. 2017 IEEE 14th International Conference on Wearable and Implantable Body Sensor Networks (BSN). 2017.
43. Pisani F, Spagnoli C, Pavlidis E, Facini C, Kouamou Ntonfo G, Ferrari G et al. Real-time automated detection of clonic seizures in newborns. *Clin Neurophysiol*. 2014;125(8):1533-1540.
44. Toledo B, Andina D, Cano R, Carrascosa P, Hernanz A, Hernández A. Manual CTO de Medicina y Cirugía: Pediatría. 10th ed. Madrid: CTO Editorial; 2018.
45. Hellström-Westas L, Boylan G, Ågren J. Systematic review of neonatal seizure management strategies provides guidance on anti-epileptic treatment. *Acta Paediatr*. 2014;104(2):123-129.
46. McNally M, Hartman A. Variability in Preferred Management of Electrographic Seizures in Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Pediatr Neurol*. 2017;77:37-41.
47. Ahmad K, Desai S, Bennett M, Ahmad S, Ng Y, Clark R et al. Changing antiepileptic drug use for seizures in US neonatal intensive care units from 2005 to 2014. *J Perinatol*. 2016;37(3):296-300.
48. Ramantani G. Of Phenobarbital for Neonatal Seizures: Response Rate and Refractoriness Predictors. *Neuropediatrics*. 2016;47(05):281-282.
49. Shetty J. Neonatal seizures in hypoxic-ischaemic encephalopathy - risks and benefits of anticonvulsant therapy. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57:40-43.

50. Spagnoli C, Pavlidis E, Mazzotta S, Pelosi A, Pisani F, Seri S. Phenobarbital for Neonatal Seizures: Response Rate and Predictors of Refractoriness. *Neuropediatrics*. 2016;47(05):318-326.
51. Vademecum. Fenobarbital [Internet]. Vademecum. 2018. Available from: <https://www.vademecum.es/principios-activos-fenobarbital-n03aa02>
52. Solanki D, Patel A, Gohil J. Comparative Efficacy of Phenobarbital, Phenytoin and Lorazepam for the Treatment of Neonatal Seizures: A Randomized Trial. *J Clin Neonatol*. 2015;4(4):232-236.
53. Sokoloff M, Plegue M, Chervin R, Barks J, Shellhaas R. Phenobarbital and neonatal seizures affect cerebral oxygen metabolism: a near-infrared spectroscopy study. *Pediatr Res*. 2015;78(1):91-96.
54. El-Dib M, Soul J. The use of phenobarbital and other anti-seizure drugs in newborns. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017;22(5):321-327.
55. Levetiracetam [En Línea]. Vademecum. 2018 Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-levetiracetam-n03ax14>
56. Lloreda-García J, Fernández-Fructuoso J, Gómez-Santos E, García-González A, Leante-Castellanos J. Uso de levetiracetam en crisis convulsivas neonatales. *An Pediatr*. 2017;86(5):286-288.
57. Mohammadi M, Kadivar M, Mosayebi Z, Shervinbadv R, Sangsari R, Yarali B. Effect of Levetiracetam in the Treatment of Refractory Seizure in Infants through EEG: The Case of the Neonatal Intensive Care Unit of Tehran's Children's Medical Center. *J Pharm Res*. 2017;18(1):1-13.
58. Weeke L, Schalkwijk S, Toet M, van Rooij L, de Vries L, van den Broek M. Lidocaine-Associated Cardiac Events in Newborns with Seizures: Incidence, Symptoms and Contributing Factors. *Neonatology*. 2015;108(2):130-136.
59. Lorazepam [En línea]. Vademecum. 2018 Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-lorazepam-n05ba06>
60. Diazepam [En línea]. Vademecum. 2018 Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-diazepam-n05ba01>
61. Wang S, Zhang X, Song C, Xiao T, Zhao M, Zhu G et al. In vivo effects of bumetanide at brain concentrations incompatible with NKCC1 inhibition on newborn DGC structure and spontaneous EEG seizures following hypoxia-induced neonatal seizures. *Neuroscience*. 2015;286:203-215.
62. Jullien V, Pressler R, Boylan G, Blennow M, Marlow N, Chiron C et al. Pilot evaluation of the population pharmacokinetics of bumetanide in term newborn infants with seizures. *J Clin Pharmacol*. 2015;56(3):284-290.

63. Pressler R, Boylan G, Marlow N, Blennow M, Chiron C, Cross J et al. Bumetanide for the treatment of seizures in newborn babies with hypoxic ischaemic encephalopathy (NEMO): an open-label, dose finding, and feasibility phase 1/2 trial. *Lancet Neurol.* 2015;14(5):469-477.
64. Ghosh S, Tran L, Shuster J, Zupanc M. Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy is associated with short-term reduction of seizures after discharge from the neonatal intensive care unit. *Childs Nerv Syst.* 2016;33(2):329-335.
65. Dang L, Silverstein F. Drug Treatment of Seizures and Epilepsy in Newborns and Children. *Pediatr Clin North Am.* 2017;64(6):1291-1308.
66. Fenitoína. [En línea]. Vademecum. 2018 Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-fenitoina-n03ab02>
67. Campistol J, Plecko B. Treatable newborn and infant seizures due to inborn errors of metabolism. *Epileptic Disord.* 2015;17(3):229-242
68. Kang S, Kadam S. Neonatal Seizures: Impact on Neurodevelopmental Outcomes. *Front Pediatr.* 2015;3:101.
69. Kuti B, Oseni S, Owa J. Pattern, etiological factors and determinants of mortality among sick newborns with seizures in Ilesa, Nigeria. *J Pediatr Neurosci.* 2015;10(3):227-234.
70. Pisani F, Spagnoli C. Neonatal Seizures: A Review of Outcomes and Outcome Predictors. *Neuropediatrics.* 2015;47(01):012-019.
71. Salamon A, Neubauer D, Paro-Panjan D. Development of epilepsy after neonatal seizures. [En línea]. *Eur J Paediatr Neurol.* Disponible en: [https://www.ejpn-journal.com/article/S1090-3798\(15\)00100-2/fulltext](https://www.ejpn-journal.com/article/S1090-3798(15)00100-2/fulltext)
72. Venkatesan C, Millichap J, Krueger J, Nangia S, Ritacco D, Stack C et al. Epilepsy Following Neonatal Seizures Secondary to Hemorrhagic Stroke in Term Neonates. *J Child Neurol.* 2015;31(5):547-552.
73. Kirkpatrick M, Jollands A. Sharks, ice cream, and neonatal seizures. *Ved Med Child Neurol.* 2016;58(12):1206-1206.
74. Alegría X, Cerda M. Gases en cordón umbilical. *Rev Obstet Ginecol - Hospital Santiago Oriente.* 2009;4(1):78-81.
75. Martínez-Orgado J. Trombocitopenia neonatal. Protocolo de manejo. Asociación Española de Pediatría [En línea]. 2008. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/57.pdf>.