

# Convulsiones neonatales.

## Protocolo de manejo

*Jaime Campos Castelló<sup>1</sup>, Luis Arruza Gómez<sup>2</sup>, Gemma Villar Villar<sup>2</sup>,  
Manuel Moro Serrano<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Servicio de Pediatría, Sección de Neuropediatría. <sup>2</sup> Servicio de Neonatología.  
Hospital Clínico San Carlos. Madrid

### INTRODUCCIÓN

Las convulsiones neonatales (CN) representan un síntoma de afectación neurológica cuyo aspecto más importante reside en su identificación semiológica, su adecuada clasificación etiopatogénica y una orientación terapéutica a veces controvertida. Pueden ser ocasionales o reiterar de manera crónica configurando una epilepsia.

Las convulsiones de carácter ocasional son debidas a una disfunción neurológica aguda como consecuencia de una agresión cerebral; de ellas, el 10-30% constituirán epilepsias residuales.

Las epilepsias del recién nacido forman un límite mal definido en este periodo de la vida, denominándose como tales aquellas que se inician y limitan a este periodo, y

aquellas que evolucionan persistiendo en edades posteriores. La tabla I muestra una correlación entre las posibilidades etiológicas de las convulsiones neonatales y el tiempo de inicio de las mismas. La crisis convulsiva es un síntoma de primer orden de muchos trastornos neurológicos neonatales, siendo su incidencia en esta época de la vida mayor que en cualquier otra edad. Su frecuencia no es bien conocida pero las cifras oscilan entre el 0,5% para el recién nacido a término y hasta 20% para el pretérmino.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los fenómenos paroxísticos neonatales no corresponden a una misma patogenia. Los de naturaleza epiléptica son ocasionados por una descarga neuronal hipsincrónica,

Tabla I. Correlación de tiempo y etiología de las CN

Etiología	Tiempo de comienzo		
	0-3 días	Día 3 al 7	Día 7 al 10
Hemorragia intracraneal	X	X	
Encefalopatía hipóxico-isquémica	X		
Hipoglucemia	X		
Hipocalcemia	X (temprana)		X (tardía)
Trastornos de metabolismo		X	
Infección intracraneal		X	
Malformaciones cerebrales	X	X	X
Inyección de anestésicos locales	X		
Síndromes de retirada		X	
Síndromes de epilepsias neonatales		X	X

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

pero en otras ocasiones las crisis pueden estar producidas por desinhibición del control sobre las estructuras del tronco cerebral, sin descarga neuronal. Sólo la tercera parte de los trastornos paroxísticos clínicos poseen correlato EEG. Un diagnóstico diferencial de estos fenómenos se valora en la tabla II.

Las crisis neonatales epilépticas son habitualmente de origen focal, y con frecuencia restringidas a una región o hemisferio cerebral, difundiéndose lentamente. Por otra parte, el fenómeno clínico suele estar mal organizado, traduciendo la inmadurez anatómica y fisiológica del cerebro: las ramificaciones dendríticas y sus sinapsis son incompletas, así como la mielinización de las comisuras. Las sinapsis inhibitorias se completan antes que las excitatorias.

Cabe destacar que las crisis generalizadas tónico-clónicas no se producen en el periodo neonatal.

Clínicamente podemos distinguir en el periodo neonatal los siguientes tipos de crisis:

1. Clonías focales o multifocales.
2. Crisis tónicas focales o generalizadas.
3. Mioclonías focales, multifocales o generalizadas.
4. Crisis sutiles.

Son más frecuentes las *clonías focales* y especialmente *multifocales*, localizadas o de difusión lenta intermitente o irregular, pero raramente en su totalidad a otras partes del cuerpo ipsilateral, y pueden acompañarse de movimiento adversivos de cabeza y ojos. Suelen ser rítmicas y lentas (una a tres sacudidas por segundo), disminuyendo esta cadencia según avanza la crisis. El nivel de vigilancia suele estar conservado, no suelen apreciarse alteraciones autonómicas y de manera ocasional pueden acompañarse de

breves apneas. Las crisis multifocales clónicas suelen tener un marcado carácter migratorio o fragmentario y de ahí su calificación de “erráticas”.

Las *crisis tónicas* suelen ser generalizadas, adoptando los miembros actitudes catatónicas con extensión de los miembros y menos frecuentemente con flexión de los superiores y extensión de los inferiores. Estas actitudes suelen ser aisladas de otra fenomenología y excepcionalmente se pueden acompañar de anomalías oculares o ser de carácter focal, actitud que por otra parte es frecuente en los prematuros y sin significado patológico. Si se acompañan de algún movimiento clónico facilitan su interpretación como crisis convulsivas, y en este caso las crisis tónicas focales se acompañan de alteraciones EEG contrariamente a las crisis tónicas generalizadas.

Las *crisis mioclónicas*, infrecuentes, aparecen como sacudidas rápidas repetitivas en flexión de extremidades, cabeza y/o cuello, suelen ser unilaterales, a veces en salvas (espasmos en flexión del síndrome de Ohtahara). Suelen asociarse a otros tipos de crisis, como clónicas focales y sutiles. Tienen pobre correlato EEG cuando son focales o multifocales, y más evidente si son generalizadas.

Las *crisis sutiles* son frecuentes, aparecen en muchas ocasiones asociadas a cualquiera de los otros tipos de crisis y con facilidad pasan desapercibidas. Se caracterizan por no ser clónicas, tónicas ni mioclónicas y son más frecuentes en los pretérminos. Tienen bajo correlato EEG, y debe tenerse prudencia en atribuirles un significado epiléptico en ausencia de este correlato.

Entre estas manifestaciones sutiles se incluyen movimientos oculares incoordinados, nistagmos, automatismos motores orolingua-

**Tabla II. Eventos Motores Paroxísticos (EMP) neonatales (diagnóstico diferencial)**

**EMP fisiológicos**

*Sin cambios electroencefalográficos*

- Mioclono neonatal benigno
- Movimientos fisiológicos
- Temblor fisiológico
- Reacción de despertar

*Con cambios electroencefalográficos*

- Reacción de despertar

**EMP patológicos**

*Sin cambios electroencefalográficos*

- Mioclono neonatal del sueño seguido de epilepsia mioclono-asiática
- Liberación de reflejos del tronco cerebral
- Disociación electroclínica
- Movimientos asociados a la retirada de fármacos
- Mioclono patológico del recién nacido
- Temblor patológico
- Hiperekplexia

*Con cambios electroencefalográficos*

- EMP epileptiformes
  - Con patrón ictal
  - Con patrón de sincronización
- Mioclono patológico del recién nacido
- Hiperekplexia (enlentecimiento por apnea prolongada)

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

les o del cuerpo (pedaleos, enroscamientos, boxísticos, etc.), así como alteraciones autonómicas y crisis de apnea. La mayor parte de las apneas del neonato, término o pretérmino, no son de origen epiléptico, y la bradicar-

dia no suele aparecer si la apnea es debida a una descarga neuronal, aún en apneas prolongadas, si bien en esta situación la bradicardia puede aparecer como una consecuencia del fenómeno hipóxico sobreañadido.

Un problema controvertido es la afirmación de que una crisis clínica no es epiléptica en ausencia de actividad paroxística o anormal del EEG, aduciendo que las descargas neuronales paroxísticas cuando se originan en estructuras límbicas profundas pueden no propagarse a la superficie cortical, y lo mismo puede decirse de otras estructuras como las diencefálicas o del tronco cerebral. El problema queda abierto a la investigación de si estas convulsiones “silentes” poseen potencial lesional y si deben tratarse. Existen trabajos que demuestran una mayor probabilidad de compromiso del neurodesarrollo en recién nacidos con crisis sutiles pero la opinión general sigue siendo no tratarlas. La ausencia de correlación electroclínica puede darse si el niño está paralizado farmacológicamente, y también en casos de depresión cortical.

Las CN rara vez se presentan de manera única, y la norma es que reiteren. En ocasiones se presentan como status de mal convulsivo, por repetición de crisis clínicas y/o puramente eléctricas, con persistencia intercrítica de un estado neurológico anormal. Esta situación es rara antes de las 36 semanas de edad gestacional. El inicio del status de mal convulsivo se sitúa alrededor de las primeras 24 horas de vida hasta el quinto día, su duración oscila entre los 3 y 5 días y su pronóstico depende de ella y de la coexistencia de coma.

Se admite un “tempo” que se corresponde con determinadas etiologías: los accidentes vasculares cerebrales hipóxico-ischémicos presentan crisis en las primeras 12 horas de vida, mientras los hemorrágicos acaecen sobre las 24 y los secundarios a infecciones del SNC sobre la semana. Las crisis funcionales benignas aparecen entre el tercer y quinto día (crisis neonatales benignas y del “quinto

día”) y las malformaciones cerebrales desde el nacimiento hasta el final del primer mes.

## ETIOLOGÍA (POR ORDEN DE FRECUENCIA)

1. Encefalopatía hipóxico-isquémica. La más frecuente, pre y perinatal, sólo 10% son postnatales.
2. Hemorragia intracraneal. Frecuente tanto en el niño a término como en el pretérmino, especialmente la hemorragia subaracnoidea en ambos casos y la intraventricular en el pretérmino. Entre 15 y 50% presentan crisis.
3. Metabólicas.
  - Hipoglucemia transitoria o persistente (20 mg/dL o menos en el pretérmino y 30 mg/dL en el niño a término).
  - Hipocalcemia precoz y tardía (inferior a 7 mg/dL de calcio total o 4 mg/dL de calcio iónico).
  - Hipomagnesemia (cifras inferiores a 1 mEq/L).
  - Otras son las alteraciones de la natriemia, hipo o hipernatremia (<130 mEq/L o más de 150 mEq/L) y la hiperbilirrubinemia.

Se debe realizar sistemático de sangre, glucemia, electrolitos séricos, calcio y magnesio aunque se sospeche una etiología clara de las convulsiones como la encefalopatía hipóxico-isquémica.

4. Infecciones (sepsis, meningitis y encefalitis). Independientemente de su origen, pre o perinatal, pueden provocar convulsiones, por lo que ante la

- mínima sospecha debe realizarse punción lumbar.
5. Malformaciones cerebrales. Prácticamente todos los trastornos de la migración neuronal y organización cortical pueden presentar fenómenos convulsivos neonatales severos.
  6. Tóxicas y por privación de drogas. De frecuencia creciente, con relación a privación de analgésicos-narcóticos, hipnóticos, sedantes, alcohol, y heroína; debe retenerse en el caso de la metadona la posibilidad de su presentación más tardía (hasta cuatro semanas tras su supresión). Una causa poco conocida es la inyección accidental de anestésicos locales (en maniobras tocúrgicas), que pueden producir crisis tónicas a las seis horas de su inyección, acompañándose de otros síntomas como pérdida de la motilidad ocular lateral y alteración de los reflejos pupilares.
  7. Procesos del SNC genéticamente determinados. Trastornos del metabolismo de los aminoácidos y del ciclo de la urea, en los que las convulsiones son elementos clínicos de primer orden, las enfermedades mitocondriales, lisosómicas, peroxisomales y otros trastornos metabólicos (déficit de biotinidasa, metabolismo hidrocarbonado, dependencia de la piridoxina, déficit de ácido fólico, déficit de proteína transportadora de glucosa, de creatina cerebral, etc.) y degenerativos (Alpers).
  8. Genéticas (canalopatías). Convulsiones neonatales familiares benignas (KCNQ 2, en el cromosoma 20 y KCNQ 3 en el cromosoma 8).
  9. Los síndromes epilépticos neonatales idiopáticos benignos:
    - a. Convulsiones idiopáticas benignas neonatales, “Crisis del quinto día”.
    - b. Convulsiones idiopáticas familiares benignas neonatales.
  10. Encefalopatías epilépticas neonatales:
    - a. Síndrome de Ohtahara (encefalopatía infantil precoz).
    - b. Síndrome de Aicardi (encefalopatía mioclónica precoz).
  11. Estados de mal convulsivos neonatales.
  12. Epilepsias sintomáticas.
  13. Desconocidas.

## DIAGNÓSTICO

En la tabla II se recoge un protocolo de estudio escalonado (Campistol J, Rev Neurol 2000). El estudio electroencefalográfico (EEG) prolongado con observación clínica directa o registrada en vídeo, es imprescindible dada la existencia de descargas paroxísticas bioeléctricas sin correlato clínico y de manifestaciones clínicas sin correlato EEG y, por tanto, no epilépticas. Cada vez más unidades de cuidados intensivos neonatales cuentan con monitores de función cerebral (MFC). Estos dispositivos se basan en el análisis de la amplitud de las ondas eléctricas cerebrales de un solo canal y su representación gráfica comprimida. Ofrece la ventaja de que puede ser utilizado por personal no experto en la interpretación de EEG tras un proceso de entrenamiento básico. Aunque en varios estudios el MFC ha demostrado una buena correlación con el EEG estándar algunas descargas epilépticas foca-

les, de baja amplitud y de corta duración pueden no ser detectadas. Algunos autores proponen que el diagnóstico de la actividad convulsiva se realice mediante EEG con monitorización simultánea de la función cerebral, de manera que se puedan identificar patrones característicos en el MFC durante las crisis. Si esto es así, se dispondrá de una herramienta muy útil para el seguimiento del proceso y la valoración de la respuesta al tratamiento. A pesar de sus posibilidades es una técnica todavía poco contrastada y que no sustituye al EEG.

## TRATAMIENTO

Entre los posibles mecanismos de lesión cerebral durante las crisis se encuentran: hipoxia y/o hipercapnia por apnea o hipoventilación, hipertensión arterial, aumento del consumo de glucosa y liberación de aminoácidos excitatorios. La mayoría de ellos pueden evitarse con unos cuidados intensivos adecuados y con el control de las crisis. Es de suma importancia valorar y ofrecer si es preciso apoyo ventilatorio y circulatorio de forma inmediata.

La posibilidad de un tratamiento etiológico solucionaría de manera definitiva la situación. Si la etiología no es evidente se ensayará terapia con vitamina B6, ácido fólico y biotina. La aplicación de un protocolo de estudio (Tabla II), orienta hacia una correcta terapéutica. Establecida la necesidad de un tratamiento anticonvulsivo debe usarse la vía intravenosa.

En principio no se deben tratar las crisis sutiles que no se acompañan de fenómenos autonómicos, salvo si son muy persistentes o frecuentes. En general, la decisión de tratar las crisis neonatales depende de la propia experiencia, etiología, duración, frecuencia

y signos disautonómicos asociados. Hay pocos ensayos clínicos que comparen la eficacia de los anticonvulsivantes más utilizados y los realizados demuestran que son solo parcialmente efectivos.

El fármaco de elección (Tabla III) es el fenobarbital iv a dosis de 20-25 mg/kg (no sobrepasar 40 µg/mL en niveles plasmáticos).

El ácido valproico a sido utilizado también por vía iv, con resultados similares a los obtenidos con el fenobarbital, por lo que, a nuestro juicio, puede ser la segunda opción.

La fenitoína (20-25 mg/kg) se usa en bolo iv para alcanzar niveles terapéuticos entre 10 y 20 µg/mL. Se debe administrar lentamente (1-3 mg/kg/min en neonatos) ya que la administración rápida puede causar arritmias cardíacas fatales incluyendo fibrilación ventricular. El diazepam es utilizado por algunos en una sola administración por vía iv (o solución rectal en dosis de 0,5 mg/kg) que debe repetirse a los 15-20 minutos si no cede la crisis, con administraciones ulteriores de la misma dosis cada 4-6 horas, pudiendo utilizarse perfusión continua durante 24 horas. No conocemos estadísticamente el efecto producido por otros fármacos (primidona, lidocaína, carbamazepina, lorazepam, paraldehído).

No está claro si el objetivo del tratamiento anticonvulsivante debe ser la eliminación completa de la actividad EEG anormal o la desaparición de la sintomatología clínica. La eliminación de la actividad convulsiva en el EEG puede requerir la utilización de dosis muy elevadas de anticonvulsivantes, lo cual puede tener efectos perjudiciales sobre el cerebro en desarrollo.

Duración del tratamiento: no es justificable mantener sistemáticamente el tratamiento para prevenir una epilepsia ulterior. Por ello

Tabla III. Protocolo de estudio

**Primera línea de actuación**

- Historia y examen físico completo
- Hemograma, electrolitos, eq. A/B, función hepatorenal
- Glucosa, calcio, potasio, magnesio
- Pruebas específicas para la detección de infección (sangre, orina, LCR)
- Electroencefalografía, MFC
- Ecografía craneal transfontanelar
- Muestras de orina, plasma y LCR reservadas

**Segunda línea de actuación**

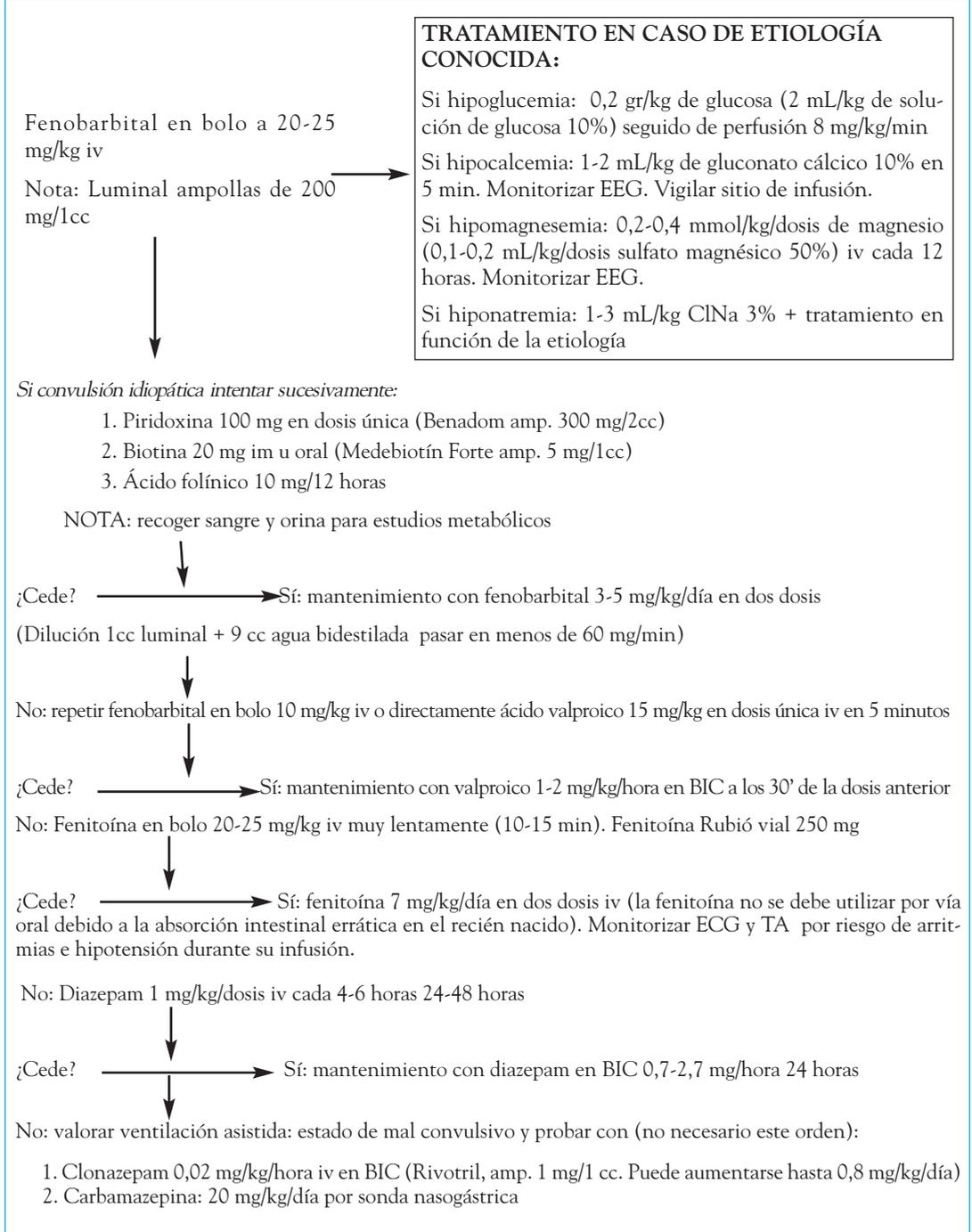
- Radiología del esqueleto
- Amonio (plasma)
- Ensayo biotina, piridoxina, tiamina, ácido polínico
- Aminoácidos (plasma, orina y LCR) y sulfito oxidasa (orina)
- Ácidos orgánicos (plasma)
- Serología TORCH, VIH (plasma y LCR), virología (herpes tipo II)
- Vídeo-EEG poligráfico
- TAC cerebral

**Tercera línea de actuación**

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

Campistol J, Rev Neurol 2000

Tabla IV. Tratamiento de las CN



una vez han cedido las manifestaciones electroclínicas, si la exploración neurológica es normal se suspende el tratamiento. Si la exploración es anormal hay que decidir en función de la etiología, ya que por ejemplo la posibilidad de crisis es prácticamente del 100% en las displasias corticales, del 30% en la encefalopatía hipóxico-isquémica y nula en alteraciones metabólicas transitorias.

## PRONÓSTICO

Los cuidados intensivos neonatales han mejorado el pronóstico de las convulsiones, descendiendo la mortalidad del 40% en 1969 al 15% en la década de los ochenta. Sin embargo, y aunque la etiología de las crisis también ha cambiado en las últimas décadas, la incidencia y prevalencia de las CN no se ha reducido significativamente, ya que mientras los trastornos metabólicos han disminuido, han aumentado los accidentes vasculares cerebrales hemorrágicos e hipóxicos. La asociación de alteraciones electroclínicas con lesión documentada en la neuroimagen se asocia con muerte o secuelas neurológicas en 75% de los neonatos con crisis.

En nuestra experiencia el pronóstico a largo plazo muestra secuelas neurológicas en un 46%, con epilepsia residual en el 12%. Algunos autores dan cifras de hasta el 20 y 30%. Estas discrepancias dependen, entre otros factores, de la naturaleza del proceso neuropatológico subyacente, los posibles efectos adversos de la actividad epiléptica en el cerebro en desarrollo, los efectos secundarios de las convulsiones (hipoventilación, hipoperfusión) y los potenciales efectos adversos de los fármacos antiepilépticos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Volpe JJ. Neonatal Seizures. Current Concepts and Revised Classification. *Pediatrics* 1989; 84: 422-428.
2. Campistol J. Convulsiones y síndromes epilépticos del recién nacido. Formas de presentación, protocolo de estudio y tratamiento. *Rev Neurolog* 2000; 31: 624-631
3. Mizrahi EM. Neonatal Seizures and Neonatal Epileptic Syndromes. *Neurologic Clinics* 2001; 427-434.
4. Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*. St Louis, WB Saunders; 4th edition, 2001.
5. Toet MC, et al. Comparison between simultaneously recorded amplitude integrated electroencephalogram (cerebral function monitor) and standard electroencephalogram in neonates. *Pediatrics* 2002; 109: 772-779.
6. Rennie JM, et al. Non-expert use of the cerebral function monitor for neonatal seizure detection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004; 89: 73-40.
7. Burdjalov VF, et al. Cerebral function monitoring: a new scoring system for the evaluation of brain maturation in neonates. *Pediatrics* 2003; 112: 855-861
8. Brunquell PJ, et al. Prediction of outcome based on clinical seizure type in newborn infants. *J Pediatrics* 2002; 140: 707-712.
9. Booth D, Evans DJ. Anticonvulsants for neonates with seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 Oct 18; (4): CD004218
10. Bittigau P, et al. Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *PNAS* 2002; 99: 15089-94.
11. L Arruza, G Villar, M Moro, J Campos. Convulsiones en el periodo neonatal. De guardia en Neonatología. Máximo Vento-Manuel Moro. 2ª edición. 2008 Ergon.