

Crisis neonatales

Salvador Ibáñez⁽¹⁾, Julián Lara Herguedas⁽²⁾

⁽¹⁾Sección de Neuropediatría. Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia

⁽²⁾Unidad de Neuropediatría. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda

Ibáñez S, Lara Herguedas J. Crisis neonatales. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:387-397.



1. INTRODUCCIÓN

Las convulsiones neonatales (CN) son el signo más frecuente y distintivo de disfunción neurológica en los primeros años de vida. Reconocerlas puede ser un desafío debido a la variabilidad en la forma de presentación, pero las características clínicas a menudo pueden proporcionar pistas valiosas sobre la etiología. Sin embargo, la mayoría de las convulsiones neonatales son subclínicas.

Si bien la mayoría de las convulsiones neonatales son causadas por eventos hipóxicos-isquémicos, accidentes cerebrovasculares, hemorragias o infecciones, aproximadamente el 15% de los pacientes requerirán algoritmos más sofisticados para el diagnóstico, incluido el cribado metabólico y genético.

Muchos recién nacidos tienen episodios clínicos paroxísticos anormales; sin embargo, la mayoría de estos eventos no son convulsiones. Se deben diferenciar las crisis convulsivas de los episodios paroxísticos no epilépticos (EPNE) por el cese del movimiento a la flexión pasiva de la extremidad o con la inmovilización o porque los EPNE se desencadenan con la estimulación y estos no se acompañan de desviación de la mirada ni de cambios autonómicos.

La incidencia global de las crisis neonatales varía de 0,7 a 2,7 por cada 1000 nacidos vivos, con tasas más elevadas en recién nacidos prematuros. La mortalidad en el periodo neonatal es de aproximadamente del 15-20%. La morbilidad neurológica incluye epilepsia, parálisis cerebral, retraso global del desarrollo y discapacidad intelectual, que pueden ocurrir juntas en los niños afectados más gravemente. En buena parte de los estudios, el mayor riesgo de aparición de epilepsia posnatal se da en el primer año de vida. El riesgo de parálisis cerebral ocurre en el 15-30% de los niños con convulsiones neonatales.

2. ETIOLOGÍA

La determinación de la etiología de las crisis neonatales es fundamental, ya que la causa de las convulsiones determina el pronóstico y el tratamiento, y muchas de las etiologías requieren un tratamiento urgente específico.

- La **encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI)** debida a un episodio de asfisia perinatal aguda o parcial prolongada es la causa más común de convulsiones neonatales y representa aproximadamente el 40-45%.

- El **accidente cerebrovascular isquémico** es la segunda causa más común de convulsiones neonatales y puede deberse a un accidente cerebrovascular isquémico arterial perinatal (PAIS, por sus siglas en inglés) o una trombosis venosa.
 - El PAIS ocurre en el territorio de la arteria cerebral media izquierda en aproximadamente 2/3 de los casos. El riesgo de PAIS es multifactorial.
 - La trombosis de un seno venoso cerebral (TSVC) con mayor frecuencia afecta el seno sagital superior o al seno transverso.
 - La ubicación de la hemorragia intracranial varía según la edad gestacional. La hemorragia intraventricular (HIV) o los infartos hemorrágicos periventriculares son las causas más comunes de convulsiones en los recién nacidos prematuros. Las hemorragias subaracnoideas y parenquimatosas también pueden causar convulsiones, mientras que las hemorragias subdurales son más comúnmente asintomáticas en los recién nacidos. Pueden ser espontáneas sin factores de riesgo identificables o estar relacionadas con TSVC, trauma del parto o malformaciones vasculares (más comúnmente malformación de la vena de Galeno). También se relacionan con mutaciones en *COL4A*, diátesis hemorrágica por deficiencia de vitamina K, oxigenación por membrana extracorpórea, trombofilias, infección o enfermedad crítica.
- La **infección del sistema nervioso central (SNC)** es una causa importante de convulsiones neonatales. Se recomienda la punción lumbar en todos los recién nacidos con convulsiones y sospecha de infección. Si el lactante está inestable hemodinámicamente, puede estar indicado el tratamiento empírico inicial para las meningitis bacterianas y virales más frecuentes. Las etiologías bacterianas comunes incluyen estreptococos del grupo B y *Escherichia coli*. Las causas virales incluyen virus del herpes simple, citomegalovirus, echovirus, virus de la coriomeningitis linfocítica, enterovirus diseminado y parvovirus.
- Las **alteraciones metabólicas transitorias** incluyen hipoglucemia y alteración de electrolitos (más comúnmente, niveles anormalmente altos o bajos de sodio o calcio). En los casos más leves, la reversión de esta alteración conduce a la resolución de las convulsiones y no se requieren medicamentos anticonvulsivos. Sin embargo, la hipoglucemia grave puede provocar una lesión cerebral permanente en las regiones parietal y occipital y dar lugar a convulsiones neonatales difíciles de tratar.
- Las **síndromes epilépticos neonatales genéticamente determinados** representan aproximadamente 1 de cada 8 recién nacidos con convulsiones. Estos síndromes de epilepsia pueden estar relacionados con malformaciones cerebrales o con etiologías genéticas. Las causas genéticas más comunes de la epilepsia neonatal son las canalopatías, especialmente en el gen *KCNQ2*.
- **Convulsiones neonatales en prematuros.** Se sabe que el cerebro neonatal es más propenso a las convulsiones y su prevalencia aumenta en los prematuros. Las etiologías más frecuentes son la EHI en el 47,3%, la

hemorragia cerebral en el 32,9%, los trastornos metabólicos transitorios en el 9,2% y la infección en el 3,9%.

- En algunos **errores congénitos del metabolismo (ECM)**, las crisis son un síntoma destacado; en otros, son un hallazgo más en un niño con enfermedad neurológica crónica. Debemos pensar en aquellos que son tratables, como las convulsiones sensibles a piridoxina, biotina, ácido folínico y piridoxal fosfato, el déficit de proteína transportadora de glucosa cerebral, el déficit de serina y el déficit de creatina cerebral.
- Hay que preguntar por los **antecedentes familiares** de convulsiones y epilepsia. También hay que preguntar por el uso de medicación materna; los inhibidores selectivos de la captación de serotonina o inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina durante el embarazo puede producir un síndrome de abstinencia con convulsiones de inicio temprano, junto con nerviosismo y mala alimentación.

3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las crisis convulsivas clínicamente evidentes más fiables son las convulsiones focales clónicas o focales tónicas. Las convulsiones neonatales sintomáticas agudas no se generalizan en el inicio clínico o electrográfico. Los recién nacidos pueden tener convulsiones clónicas multifocales, en las que hay movimientos clónicos simultáneamente en todas las extremidades. Los cambios paroxísmicos autonómicos a veces pueden asociarse con convulsiones. Se requiere la monitorización EEG para el diagnóstico y la cuantificación precisos de las convulsiones neonatales.

4. CLASIFICACION DE LAS CRISIS NEONATALES

La clasificación de Mizrahi sobre convulsiones neonatales y la clasificación de convulsiones ILAE 2017 constan de cuatro dominios: **presentación clínica** (eventos de alto riesgo o sospechosos clínicos), **diagnóstico** (con EEG), **manifestación** (con o sin manifestación clínica) y **tipos de crisis con signos clínicos** (motores: automatismos, clónicos, espasmos epilépticos, mioclónicos, secuenciales y tónicos; no motores: paro autonómico y conductual; y no clasificados) o sin signos clínicos (solo electrográfico).

4.1. Según el momento de inicio de las convulsiones

- Las crisis convulsivas asociadas a la **EHI** ocurren en el **primer día de vida**.
- Las convulsiones neonatales que ocurren **hasta 72 horas después del nacimiento** son predominantemente sintomáticas agudas y pueden estar asociadas con accidente cerebrovascular o malformaciones cerebrales, meningitis bacteriana, infección intrauterina, VIH en recién nacidos prematuros, abstinencia de fármacos y ECM.
- Las convulsiones neonatales que ocurren **hacia el final de la primera semana de vida** en neonatos por lo demás sanos pueden indicar un trastorno genético.
- **Síndromes epilépticos neonatales** (The International League Against Epilepsy, ILAE):
 - Epilepsia neonatal familiar benigna.
 - Encefalopatía mioclónica temprana.
 - Encefalopatía epiléptica infantil temprana (síndrome de Ohtahara).

- Epilepsias genéticas adicionales.
- Epilepsias relacionadas con malformaciones congénitas del cerebro.

4.2. Según la semiología de las convulsiones

- Las verdaderas convulsiones **mioclónicas** deben suscitar sospechas de un trastorno metabólico como hiperglicinemia no cetósica (HNC), deficiencia de sulfito oxidasa (SOD), acidemia propiónica y epilepsia dependiente de vitamina B₆.
- Las convulsiones **clónicas focales** apuntan a una lesión cortical focal, como accidente cerebrovascular, hemorragia intracraneal y displasia cortical.
- Se debe sospechar que los lactantes con **convulsiones tónicas** tienen un síndrome de epilepsia genética (*KCNQ2*, *PEX*, *ARX*, *CDKL5*, *SPTAN*, etc.).
- Los **espasmos epilépticos** en los recién nacidos son raros; en su mayoría se encuentran en ECM, malformaciones corticales o encefalopatía de inicio temprano.
- Se han descrito casi todos los tipos de convulsiones en neonatos con EHI, pero una gran proporción será solo electrográfica.

4.3. Errores congénitos del metabolismo (ECM) que cursan con crisis neonatales (Tabla 1)

Los ECM se manifiestan en este periodo de forma bastante inespecífica. En la **Tabla 2** se encuentran signos y síntomas acompañantes de la CN que ayudan a la sospecha de un ECM.

El **HNC** se caracteriza por coma, hipotonía y sacudidas mioclónicas, en ocasiones en las primeras horas de vida. El EEG inicial muestra un patrón de brote-supresión y el índice de glicina LCR/suero está elevado.

La **SOD** aislada o combinada con déficit de xantina oxidasa (déficit de cofactor molibdeno) produce hipotonía, crisis, sacudidas mioclónicas, microcefalia y dismorfia. El sulfittest en orina fresca detecta sulfituria, y si asocia déficit de xantina oxidasa, habrá además hipouricemia.

Los **trastornos peroxisomales generalizados** presentan al nacer hipotonía severa, dismorfia facial y crisis precoces, y los ácidos grasos de cadena muy larga están elevados.

Diversas **enfermedades mitocondriales** (déficit de piruvato deshidrogenasa, depleción de ADN mitocondrial, aciduria glutárica tipo II) pueden presentar crisis neonatales, además de otros síntomas propios del déficit energético.

Las crisis son la manifestación más importante de la **dependencia de piridoxina y de ácido folínico**, y ambas deben considerarse en niños < 1 año con crisis refractarias.

También pueden ser causa de crisis neonatales algunos **defectos de neurotransmisión** (alteraciones del tono y de la postura, movimientos oculares anormales y síntomas autonómicos), los **trastornos del metabolismo de la biotina** y algún caso de **déficit de adenilosuccinasa**. También pueden observarse crisis sintomáticas agudas por **hipoglucemia** (defectos de betaoxidación, glucogenosis, defectos de gluconeogénesis e hiperinsulinismo).

Otros ECM con crisis menos destacadas son: la deficiencia de metilentetrahidrofolato re-

Tabla 1. Algoritmo de despistaje de errores congénitos del metabolismo.

Enfermedad	Clínica	Orina	Plasma	LCR	Imagen	Gen
Deficiencia de antiqitina	Multitud de crisis (mioclónicas)	↑AASA, ↑PA	↑PA	↑AASA, P6C, ↓PLP ↑PA, sec NT abn		ALDH7A1
Deficiencia de PNPO	Multitud de crisis (mioclónicas)	vanillactato	B ₆ perfil ↓piridoxamina	↓PLP, sec NT abn		PNPO
Hipofosfatasa			↓AP, B ₆ perfil, ↑PLP	¿↓PLP?		TNSALP
MOCOD, ISOD	Crisis tónicas, clónicas, mala alimentación, dismorfia	Sulfocisteina ↑AAS, ↑P6C	↓ácido úrico	↑AASA, P6C ↓PLP, ↑PA	Edema cerebral Leucomalacia quística	MOCS1, MOCS2, GPNH
HNC	Coma, hipotonía, crisis mioclónicas		Aminoácidos (glicina)	Aminoác. (glicina) LCR/pl > 0,004		4-sistema de descenso enzimático
Aciduria orgánica		Perfil de ácidos orgánicos	Aminoácidos			...
Síndromes CDG			Enfoque isoelectrónico transferrina			Frecuente en CDG tipo II
Síndrome de Zellweger	Hipotonía severa, dismorfia		VLCFA, PA, ácido fitánico, ácido pristánico			gen PEX 1-13
Deficiencia de adenilsuccinato liasa		Purinas				ADSL

LCR: líquido cefalorraquídeo; **HNC:** hiperglicemia no cetósica; **PLP:** piridoxal 5'-fosfato; **CDG:** trastornos congénitos de la glicosilación; **MOCOD:** deficiencia de cofactor de molibdeno; **ISOD:** deficiencia aislada de sulfito oxidasa; Aciduria **D2HGA-2:** D-2-hidroxi glutámico; **AASA:** α-amino adípico semialdehído; **PA:** ácido propiónico; **P6C:** ácido Δ1-piperidein 6-carboxílico; **AP:** fosfatasa alcalina; **VLCFA:** ácidos grasos de cadena muy larga; sec: secundario; **NT:** neurotransmisor.

ductasa (encefalopatía progresiva, apneas, microcefalia y homocistinuria), los trastornos del metabolismo del ácido fólico y de la vitamina B₁₂, algunas enfermedades lisosomales (enfermedad de Gaucher tipo II, enfermedad de Niemann-Pick tipos A y C) y otras aminoacidopatías, acidurias orgánicas y trastornos del ciclo de la urea.

5. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La historia clínica y el examen físico minuciosos, junto con las pruebas rápidas de laboratorio, como la prueba de glucosa en el lugar de atención, la evaluación sistemática de infecciones y la neuroimagen urgente pueden identificar con precisión la etiología de la mayoría de

Tabla 2. Cuándo sospechamos que existe un error congénito del metabolismo (ECM).

Convulsiones o encefalopatía comienzan varios días después del parto
Antecedentes familiares de consanguinidad o muerte temprana de hermanos
Visceromegalias, miocardiopatía o anomalías hematológicas
Dificultades para la alimentación, letargo y dificultad respiratoria después de un periodo inicial sin síntomas de unos pocos a varios días
Convulsiones antes del parto
Semiología de las crisis mioclónicas
Convulsiones refractarias al tratamiento convencional
Hallazgos de imagen de atrofia cerebral prominente, lesión isquémica hipóxica aparente sin antecedentes de agresión o edema cerebral difuso

los casos. Las pruebas complementarias deben de ir orientadas; hay un primer nivel de pruebas complementarias que incluye pruebas analíticas, despistaje de infección, estudio metabólico

de primera línea, EEG y pruebas de neuroimagen; y un segundo nivel de pruebas en función de la orientación diagnóstica (Tabla 3).

El *gold standard* para el diagnóstico de convulsiones neonatales es la monitorización prolongada con **EEG multicanal (EEGc)**.

Una convulsión de EEG se define como un patrón anormal de amplitud >2 mV, clara evolución de la morfología o ubicación y una duración > 10 s. Las convulsiones individuales deben estar separadas por al menos 10 s de EEG interictal. Dado que las convulsiones neonatales individuales rara vez se prolongan, pero suelen ser frecuentes, la definición de estado epiléptico es > 30 min acumulativos de convulsiones en un periodo de 1 h.

El EEG de montaje reducido más común, **EEG de amplitud integrada (EEG_a)**, combina canales de EEG simples o dobles con procesamien-

Tabla 3. Exámenes complementarios.

	Primera línea	Segunda línea
Clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Historia clínica • Exámenes neurológicos 	<ul style="list-style-type: none"> • Valoración por Oftalmología • Ensayo piridoxina, piridoxal-P, biotina, ácido fólico (recogida previa de muestras)
Sangre	<ul style="list-style-type: none"> • Sodio, potasio, glucosa, calcio, magnesio, función hepática, amonio, lactato, piruvato, gasometría, aminoácidos • Screening metabólico neonatal • Serología TORCH 	<ul style="list-style-type: none"> • Carnitina, acilcarnitinas, biotinidasa, CDG, ácidos grasos de cadena larga, hidrolasas acidas • Test genéticos de epilepsia
Orina	<ul style="list-style-type: none"> • Cultivo de orina • Tóxicos 	Cuerpos reductores, sulfitos, ácidos orgánicos, guanidinoacetato, creatina, alfa-AASA
LCR	<ul style="list-style-type: none"> • Glucosa, proteínas, células, lactato, amonio • Tinción Gram, cultivo • PCR herpes y otros virus 	<ul style="list-style-type: none"> • Aminoácidos • Neurotransmisores
Imagen	<ul style="list-style-type: none"> • RM craneal / Angio-RM • Ecografía cerebral 	RM espectroscopia

to de señales para generar una visualización simplificada en un monitor de cabecera. Las principales ventajas del EEGa son la facilidad de aplicación de los electrodos y la disponibilidad de interpretación de la traza junto a la cama en tiempo real. Aunque el EEGa puede ser una herramienta complementaria muy útil, no puede considerarse equivalente a la monitorización de EEGc. La sensibilidad del EEGa para la detección de crisis epilépticas neonatales depende del nivel de experiencia del usuario, la posición de los electrodos y la duración, amplitud, carga y localización de las crisis.

Un patrón de fondo normal en un bebé con un examen neurológico sin complicaciones y convulsiones motoras puede sugerir una epilepsia neonatal familiar autolimitada.

Se recomienda monitorización EEG durante la hipotermia, y si es posible, durante el período de recalentamiento.

En los recién nacidos con convulsiones sintomáticas agudas, la **resonancia magnética (RM)** es importante para identificar la causa de las convulsiones y es útil para comprender el pronóstico y el resultado del desarrollo. La **espectroscopia de resonancia magnética (ERM)** puede aportar información adicional midiendo de manera no invasiva los niveles de metabolitos del SNC como N-acetilaspártato (NAA), colina, creatina y lactato. Los picos anormales de lactato, piruvato o aminoácidos pueden indicar errores congénitos del metabolismo y la ERM puede guiar la detección de enfermedad mitocondrial en recién nacidos con RM normal. Además, la ERM tiene el potencial de aportar información relevante para el pronóstico en la EHI.

6. CLAVES DIAGNÓSTICAS

Las CN son especialmente difíciles de identificar únicamente mediante observación clínica. De hecho, se sabe que más de la mitad de ellas son subclínicas. Los patrones de movimiento de los recién nacidos están condicionados por estructuras subcorticales, por lo que las descargas eléctricas corticales no producirán un movimiento o un cambio en la conducta que sea fácilmente reconocible. Es conocido que incluso neonatólogos experimentados pueden confundir las CN con otro tipo de movimientos no convulsivos en los neonatos, lo que puede ocasionar retraso en el inicio de tratamiento o sobret ratamiento con fármacos que no están exentos de efectos secundarios.

Algunos movimientos paroxísticos que pueden ser sugestivos de CN son: movimientos focales tónicos o clónicos, *mioclonus*, posturas tónicas, desviación intermitente y forzada de la mirada, movimientos orales estereotipados (“chupeteo”), movimientos de pedaleo o natación y episodios paroxísticos de alteración autonómica (apnea, rubefacción, taquicardia...). Los pacientes con episodios sugestivos deben ser evaluados mediante monitorización EEG hasta que se recojan varios de estos episodios, por lo que, en ocasiones, será recomendable realizar un registro EEG prolongado o continuo.

Las mioclonías neonatales benignas del sueño constituyen una entidad clínica bien definida, que afecta a neonatos con examen neurológico y desarrollo psicomotor normales, y que se caracterizan por mioclonías repetitivas presentes únicamente durante el sueño, con EEG normal y de curso benigno, desapareciendo los episodios antes de los seis meses de vida. Las mioclonías pueden ser bilaterales o localizadas, rítmicas o

arrítmicas, e incluso migratorias o multifocales. Ocurren frecuentemente en racimo (clúster) de varias sacudidas, que se repiten a una frecuencia de 1 a 5 por segundo, durante varios segundos. Estas mioclonías desaparecen siempre al despertar y no alteran las etapas del sueño.

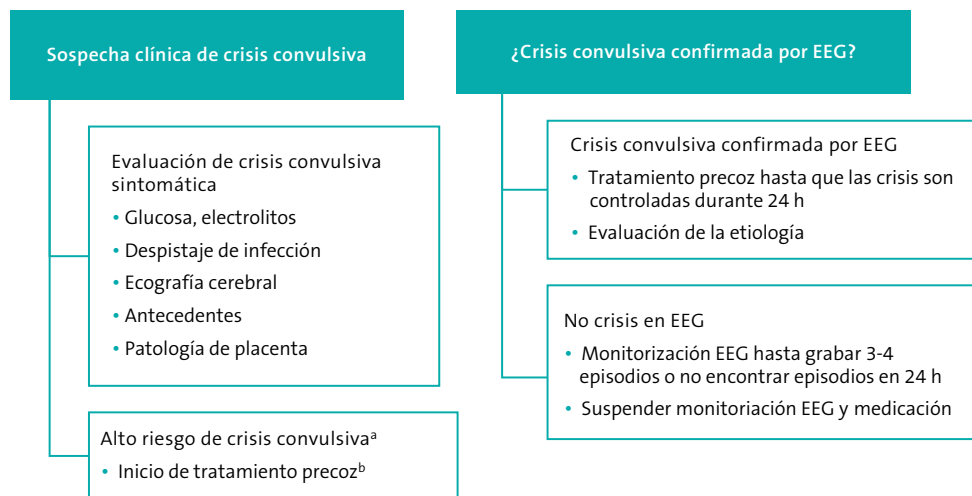
7. TRATAMIENTO

En primer lugar, cabe señalar que las CN serán, en muchas ocasiones, secundarias a trastornos metabólicos, hidroelectrolíticos o a infecciones, por lo que debemos ser capaces de identificar correctamente estas causas y corregirlas o abordarlas. La hipoglucemia transitoria o persistente se considera con niveles por debajo de 40 mg/dl en las primeras 72 horas de vida y por debajo de 60 mg/dl posteriormente. Las alteraciones electrolíticas, como la hipocalce-

mia precoz y tardía, con cifras de calcio total inferior a 7 mg/dl o 1 mg/dl de calcio iónico. La hipomagnesemia, con cifras inferiores a 1 mEq/l; la hipo o hipernatremia, con niveles < 120 o > 150 mEq/l, respectivamente. Entre las causas infecciosas, están las bacterias como el estreptococo del grupo B y *E. coli*; infecciones por toxoplasmosis y encefalitis virales causadas por herpes simple, coxsackie o citomegalovirus (**Figura 1**).

Aunque la actitud recomendada ante un neonato con CN es esperar a la confirmación mediante EEG antes de iniciar el tratamiento, en ciertos pacientes, como en aquellos en los que se sospeche una encefalopatía o en los que las crisis son muy persistentes (por ejemplo, focales muy repetitivas), el tratamiento con antiepilépticos se debe iniciar sin demora, sin esperar a realizar EEG (**Tabla 4 y Figura 2**).

Figura 1. Evaluación y manejo inicial de las crisis neonatales.



^a Sospecha o confirmación de daño cerebral, encefalopatía, crisis convulsivas en EEG, primeras 72 h de vida.

^b Corrección de las alteraciones electrolíticas y de la glucosa. Inicio de tratamiento con fármacos antiepilépticos, según protocolo.

Tabla 4. Secuencia de tratamiento en las crisis neonatales.

1. Fenobarbital (IV) (Luminal®, amp. 200 mg/1 ml) 20 mg/kg/dosis única de carga y 5 mg/kg/día en 2 dosis de mantenimiento (para administrarlo IV efectuar dilución 1 ml Luminal® + 9 ml agua bidestilada, pasar lento < 60 mg/min)
2. Levetiracetam (IV) (Keppra®, amp. 500 mg) 60 mg/kg dosis única de carga y seguir a dosis de 40-80 mg/kg/día (oral o IV) en 2 o 3 dosis diarias
3. En estatus refractario o EEG interictal gravemente alterado, se deberá siempre intentar piridoxina IV (Benadón®, amp. 300 mg/2 ml), 100 mg, aunque se podría repetir la dosis hasta 500 mg. Administrar bajo monitorización y con el material de ventilación preparado, ya que la apnea es frecuente en respondedores Si no se obtiene respuesta, en 12-24 horas intentar sucesivamente (recoger previamente muestras de sangre/orina para estudios metabólicos): <ul style="list-style-type: none">• Piridoxal 5-P (30-50 mg/kg/día oral o IV)• Biotina 20 mg IM/oral (Medebiotin Forte® amp. 5 mg/1 ml)• Ácido folínico 0,5-1 mg/kg/día en 2 dosis (oral)
4. De no responder se cambia a fenitoína sódica (EV) (Fenitoína Rubió®, vial 250 mg) 20 mg/kg/dosis con una velocidad de inyección de 10 mg/min y dosis de mantenimiento 7 mg/kg/día en 2 dosis IV o en 3-4 dosis oral (solución)
5. Si no ceden las convulsiones y son muy persistentes (estatus convulsivo), se pueden plantear dos alternativas: <ul style="list-style-type: none">• Midazolam IV (Midazolam Braun®, amp. 50 mg, dosis de carga de 0,2 mg/kg, seguido de perfusión continua de 0,05 mg/kg/h). Es probable que sea necesaria ventilación asistida• Lidocaína IV (Lidocaína®, vial 1% 5 ml, 2% 2 ml, 5% 10 ml), 2 mg/kg en dosis única de entrada y mantenimiento 1-6 mg/kg/h junto a fenobarbital EV (7 mg/kg/día, en 2 dosis). No se recomienda el uso de lidocaína en pacientes con cardiopatía o si han recibido fenitoína, debido al riesgo de arritmia. No se recomienda mantener lidocaína más de 48 horas
6. Si finalmente no cede el estado de mal, iniciaremos tiopental IV (Tiobarbital®, vial 0,5 g), 3 mg/kg de entrada y mantenimiento 1-6 mg/kg/h, junto a las medidas habituales de soporte vital y cerebral. Las dosis se titularán para obtener trazado de paroxismo-supresión, que se mantendrá al menos 24 horas. Monitorizar bradicardia, hipotensión, íleo paralítico

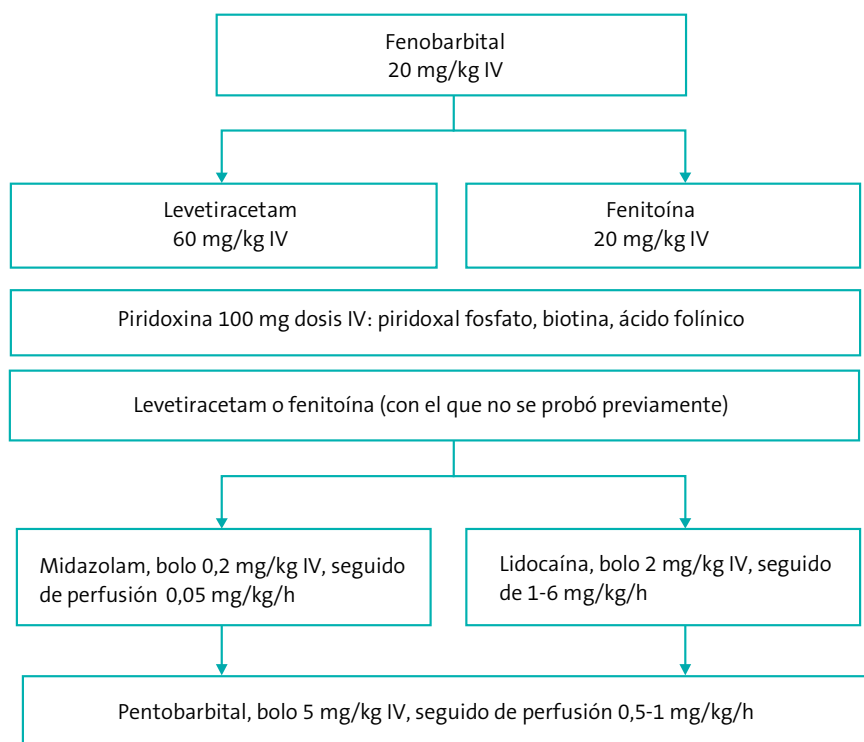
El **fenobarbital** sigue siendo el fármaco de primera línea más utilizado en CN en la actualidad. Pese a ello, existe gran controversia debido a los potenciales efectos secundarios que provoca, como sedación, apoptosis neuronal en modelos de ratón y trastornos de memoria a largo plazo. Es eficaz en un 50% de los casos, tras administrar una dosis de 20 mg/kg. Algunos factores, como las CN secundarias a ictus hemorrágico o aquellas que ocurren en grandes prematuros, se han asociado con peor respuesta a fenobarbital. Los pacientes con encefalopatía hipóxico-isquémica que no responden a fenobarbital tienden a presentar peor pronóstico neurológico, peor control de crisis y alteraciones más graves en la RM cerebral.

El **levetiracetam** se ha postulado como una buena alternativa al fenobarbital, pero siguen siendo necesarios más estudios que avalen su eficacia y su seguridad en este rango de edad. Como ventajas, tiene presentación oral e intravenosa y ha demostrado ser seguro y eficaz en niños más mayores.

En estatus refractario o EEG muy alterado se recomienda en este paso administrar piridoxal 5 fosfato, biotina y ácido folínico.

La **fenitoína** intravenosa tiene una eficacia similar al fenobarbital, pero su farmacocinética es muy impredecible en neonatos. Algunos efectos secundarios característicos, como la

Figura 2. Algoritmo de tratamiento de crisis epilépticas neonatales.



hipotensión y las arritmias cardíacas, han relegado a este fármaco a una posición de segunda o tercera línea.

El 66% de los pacientes con CN presentará una respuesta incompleta a los fármacos mencionados. No existen suficientes estudios que avalen la superioridad de unos tratamientos respecto a otros, y existen importantes diferencias según los centros. Una opción muy extendida en pacientes con CN resistentes a fármacos o en caso de estatus convulsivo es el uso de perfusión continua de **midazolam**.

Respecto a la duración del tratamiento, si las crisis han sido agudas sintomáticas, no existe

un claro consenso actualmente, aunque lo más habitual es simplificar al máximo el tratamiento al alta (idealmente, 1 o 2 fármacos) y retirar tras un periodo de días o semanas.

En pacientes con epilepsia de causa metabólica, puede ser necesario el uso de cofactores. Habitualmente, en caso de crisis refractarias en las que se desconoce la causa, se realiza una prueba con vitaminas que incluye piridoxina o piridoxal fosfato, biotina y ácido folínico. Algunos pacientes se pueden beneficiar de un tratamiento dietético, como en la NKH.

En los niños con epilepsia relacionada con los genes *KCNQ2* y *KCNQ3* se recomienda un

manejo precoz con fármacos bloqueantes del calcio, como carbamazepina u oxcarbazepina. Estos pacientes presentan un cuadro sugestivo, con crisis tónicas, clonías de miembros y cambios en el patrón respiratorio o en la frecuencia cardíaca. Pueden tener un registro EEG de paroxismo-supresión o presentar registro intercrítico normal.

BIBLIOGRAFÍA

- Glass HC, Shellhaas RA, Tsuchida TN, Chang T, Wusthoff CJ; Neonatal Seizure Registry study group. Seizures in preterm neonates: a multi-center observational cohort study. *Pediatr Neurol* 2017;72:19-24.
- Hart AR, Pilling EL, Alix JJP. Neonatal seizures-part 2: aetiology of acute symptomatic seizures, treatments and the neonatal epilepsy syndromes. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2015;100:226-32.
- Hellström-Westas L, Boylan G, Ågren J. Systematic review of neonatal seizure management strategies provides guidance on anti-epileptic treatment. *Acta Paediatr*. 2015;104:123-9.
- Pisani F, Spagnoli C. Acute symptomatic neonatal seizures in preterm neonates: etiologies and treatments. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018;23:191-6.
- Ramantani G, Schmitt B, Plecko B, Pressler RM, Wohlrab G, Klebermass-Schrehof K, *et al*. Neonatal seizures-Are we there yet? *Neuropediatrics*. 2019;50:280-93.
- Sharpe C, Reiner GE, Davis SL; NEOLEV2 investigators. Levetiracetam versus phenobarbital for neonatal seizures: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2020;145:e20193182.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, *et al*. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58:512-21.
- Soul JS. Acute symptomatic seizures in term neonates: Etiologies and treatments. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018;23:183-90.
- Vasudevan C, Levene M. Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2013;18:185-91.
- Ziobro J, Shellhaas RA. Neonatal seizures: diagnosis, etiologies, and management. *Semin Neurol*. 2020;40:246-56.

