Revista Pediatría Electrónica
Universidad de Chile
Facultad de Medicina
Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil
Servicio Salud Metropolitano Norte
Hospital Clínico de Niños
Roberto Del Río

ACTUALIZACION

Actualización en el manejo de convulsiones neonatales

Dra. Macarena Bertrán Faundez[1], Dra. Ximena Varela Estrada[2]
[1] Programa de formación de especialistas en Neuropediatría. Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Norte, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
[2] Profesor Instructor, Dpto. Pediatría y Cirugía Infantil, Campus Norte, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Dpto. de Pediatría, Clínica Las Condes.

Resumen
Las crisis epilépticas constituyen una de las manifestaciones más frecuentes y específicas de alteración neurológica en el período neonatal, y tienen la mayor incidencia en el primer mes de vida. El objetivo de este artículo es realizar una revisión de las alternativas terapéuticas disponibles actualmente para el manejo de convulsiones neonatales. Hasta la fecha, existe poco conocimiento sobre la farmacocinética y farmacodinamia de la mayoría de los fármacos antiepilépticos en población neonatal, por lo que no existen consensos de manejo que estén basados en la evidencia. A pesar de ello, en la práctica clínica existen diversas alternativas terapéuticas para el manejo de las convulsiones neonatales. A nivel mundial, pareciera haber consenso en que el fenobarbital es la droga de primera línea. La droga de segunda línea es actualmente tema de discusión, existiendo recomendaciones que sugieren el uso de levetiracetam, fenitoína o lidocaína, sin evidencia científica que demuestre claramente la superioridad de una sobre otra.

***Palabras clave*:** Convulsión, Neonatal, Tratamiento.

Abstract
Seizures represent one of the most frequent and distinctive signals of neurological disorder in the newborn period and they occur primarily during the first month of life. The aim of this article is to review the therapeutic options currently available for managing neonatal seizures. To date, little is known about the pharmacokinetics and pharmacodynamics of most antiepileptic drugs used in neonatal population; hence, there is no evidence-based consensus regarding such management. Notwithstanding the foregoing, there are many treatment options in clinical practice. There seems to be worldwide consensus that phenobarbital is the first line drug in neonatal seizures treatment. On the contrary, second-line drugs are the subject of current discussion within the field. There are recommendations suggesting the use of levetiracetam, phenytoin or lidocaine, but without any scientific evidence that clearly proves the superiority of one of them over the rest.
***Keywords*:** Seizure, Neonatal, Treatment.

Introducción
Las crisis epilépticas constituyen una de las manifestaciones más frecuentes y específicas de alteración neurológica en el período neonatal, y tienen la mayor incidencia en el primer mes de vida (1). Se estima una incidencia aproximada de 1 a 3 por cada 1.000 recién nacidos vivos de término, y se calcula que son 10 veces más frecuentes en prematuros (2). En éstos últimos, la incidencia aumenta en forma inversamente proporcional al peso de nacimiento, llegando hasta 57,5/1.000 en los recién nacidos vivos con peso inferior a 1.500 gramos (3).

El diagnóstico a veces puede ser difícil, ya que con frecuencia se presentan como crisis sutiles. Sin embargo, es necesario reconocerlas y tratarlas por tres motivos principales: pueden ser el síntoma de una patología que requiera tratamiento específico (como es el caso de una meningitis, por ejemplo); pueden interferir con otras medidas de soporte importantes, como son la alimentación y la ventilación; y en tercer lugar, porque existe evidencia de que, bajo ciertas circunstancias, la crisis epiléptica por sí misma puede ocasionar cierto grado de daño cerebral(1,4).

Las causas más frecuentes de convulsiones neonatales se enumeran en la Tabla 1. El objetivo de este artículo es realizar una revisión de las alternativas

terapéuticas disponibles actualmente para el manejo de las convulsiones neonatales, con el propósito de incorporar conocimientos actualizados a la práctica clínica diaria a la que se ven enfrentados médicos generales, pediatras y neurólogos.

En la Figura 1 se expone un algoritmo propuesto para el manejo de convulsiones neonatales en nuestro medio.

Bases generales del tratamiento

El primer paso para tratar apropiadamente las convulsiones neonatales, consiste en reconocerlas clínicamente. Es necesario recordar que los recién nacidos, a diferencia de los adultos y los niños mayores, no presentan convulsiones tónico clónico generalizadas. Las crisis epilépticas más frecuentes en los neonatos son las crisis focales clónicas, focales tónicas, mioclónicas, tónicas generalizadas y crisis sutiles. Éstas últimas pueden manifestarse con signos oculares (movimientos aleatorios o nistagmo), signos oro-buco-linguales (succionar, masticar o protruir la lengua), movimientos de pedaleo en las piernas o movimientos de remar o nadar en los brazos (5).

El manejo inicial de una crisis epiléptica neonatal debe incluir siempre las medidas generales, asegurando una vía aérea con ventilación adecuada, vía venosa permeable y monitoreo de funciones vitales con registro electroencefalográfico, idealmente permanente, cuando está disponible. Se debe tomar muestra para exámenes de laboratorio, realizar neuroimagen y evaluar la necesidad de una punción lumbar para descartar procesos infecciosos.

El manejo de las convulsiones neonatales debe incluir, además del tratamiento antiepiléptico, el tratamiento adecuado del o los factores etiológicos desencadenantes. Sin embargo, esto último a veces no es posible, ya sea porque no se identifica una etiología, o porque ésta no tiene un tratamiento específico conocido (5). Se deben buscar dirigidamente las alteraciones metabólicas corregibles que pueden ocasionar convulsiones (hipoglicemia, hipocalcemia e hipomagnesemia), y diagnosticar oportunamente patología infecciosa para iniciar el tratamiento antibiótico apropiado en forma precoz. El tratamiento de los trastornos metabólicos más frecuentes, de acuerdo a las recomendaciones de las guías nacionales de neonatología, se resume en la Tabla 2 (6). No se debe olvidar en esta etapa, la dependencia a la piridoxina, que si bien es una enfermedad infrecuente, se caracteriza por convulsiones neonatales precoces (incluso intrauterinas) y tiene una excelente respuesta al tratamiento. La administración de 50-100mg de piridoxina endovenosa provoca el cese de las convulsiones en minutos, tratamiento que se continúa con una dosis diaria similar por cinco días y luego con 10-20mg/día vía oral de por vida (7).Hay que tener presente que en algunos casos la respuesta puede observarse después de varios días de tratamiento. En relación a lo anterior, también deben considerarse otras enfermedades metabólicas tratables que pueden presentarse con convulsiones, como el déficit de piridoxal fosfato, el déficit de ácido folínico y el déficit de biotina.

Tratamiento anticonvulsivante

A diferencia de otros períodos de la vida, no existen consensos de manejo de las convulsiones en el período neonatal que estén basados en la evidencia. Esto principalmente porque se desconoce la farmacocinética y farmacodinamia de la mayoría de los fármacos antiepilépticos (FAE) en este grupo etario, y se suelen homologar los conocimientos que se han demostrado en niños mayores y/o adultos.

En el año 2004, el Grupo Colaborativo Cochrane realizó una revisión de los anticonvulsivantes en el período neonatal, concluyendo que hasta esa fecha había escasa información proveniente de estudios controlados aleatorizados como para respaldar el uso de cualquier FAE en el período neonatal (8).

A pesar de lo anterior, en la práctica clínica existen diversas alternativas terapéuticas para el manejo de las convulsiones neonatales. Podemos separar los FAE actualmente en uso en dos grupos: los fármacos clásicos (fenobarbital, fenitoína, benzodiacepinas y lidocaína) y los nuevos FAE (levetiracetam, vigabatrina, lamotrigina, topiramato y bumetanida).

FAE Clásicos:

a. Fenobarbital: En la práctica clínica, el fenobarbital sigue siendo considerado la droga de primera línea en el manejo de las convulsiones neonatales y ningún otro FAE ha demostrado ser superior a fenobarbital en población neonatal (9-11).Tiene un perfil seguro, aunque existe cierta evidencia experimental de que podría interferir en el neurodesarrollo a largo plazo y ocasionar apoptosis neuronal (12). Con una dosis de carga de 15-20mg/kg se logra el control de crisis en el 33-40% de los neonatos, cifra que aumenta hasta a un 77% tras una segunda carga que complete en total 40mg/kg (13). Luego se puede continuar con una dosis de mantención de 2.5-5mg/kg/día. La vida media del fenobarbital tiene un rango muy amplio y puede llegar hasta 140 horas en un recién nacido asfixiado. Se sugiere controlar niveles plasmáticos del fármaco si reaparecen crisis o si se sospecha intoxicación. Los niveles terapéuticos se encuentran entre 20-40mg/L. Con niveles sobre 50mg/L se puede observar sedación y dificultad en la succión (13).

b. Fenitoína: Posee una eficacia similar al fenobarbital si se administra como primera opción; y como droga de segunda línea después de fenobarbital aumenta el control de crisis en un 14-16% (11,14). Una de las desventajas del uso de fenitoína es el riesgo de hipotensión y arritmias severas. Además, es necesario considerar el riesgo de toxicidad en caso de enfermedad renal o hipoalbuminemia preexistente, ya que podría aumentar la fracción libre del fármaco. Por esos motivos, sigue siendo considerada una droga de segunda línea. La dosis de carga es de 20mg/kg vía endovenosa y la mantención 5mg/kg/día divididos en dos o tres tomas diarias. La velocidad de infusión no debe superar 1mg/kg/min, por lo que se requiere bomba de infusión para su administración. No se utiliza en forma oral porque tiene una biodisponibilidad oral errática y que se ve interferida con la alimentación.

Dada la necesidad de controlar en forma estricta los niveles plasmáticos del fármaco (cada 4-6 horas) para poder llevar un buen tratamiento, es que en nuestro medio se prefiere realizar la mantención con otra droga, que además permita continuar el tratamiento si es que se requiere en forma prolongada (11).

c. Benzodiacepinas: Se utilizan como droga de segunda o tercera línea en el manejo de convulsiones neonatales. La dosis de carga de midazolam, que tiene el inicio de acción más rápido, es de 0.05-0.15mg/kg ev a pasar en 10 minutos. La mantención se inicia con 0.15mg/kg/h y se puede ir incrementando en forma escalonada de a 0.05mg/kg/h hasta llegar a 0.5mg/kg/h. También puede usarse lorazepam 0.05-0.1mg/kg ev a pasar en 5 minutos, pero no como droga de mantención (9,11).

d. Lidocaína: Aunque se utiliza poco en nuestro medio, existen estudios pequeños que permiten catalogarla como una efectiva droga de segunda o tercera línea. La dosis de carga es de 2mg/kg endovenoso a pasar en 10 minutos. La infusión se mantiene con 5-7mg/kg/h durante 4 hrs y luego se comienza el descenso progresivo (10). Es necesario mantener al paciente estrictamente monitorizado por el riesgo de efectos adversos cardíacos y, por lo mismo, está contraindicada en pacientes cardiópatas, o en quienes se usó fenitoína previamente.

Nuevos FAE

a. Levetiracetam: Si bien el levetiracetam no tiene un perfil completamente evaluado en neonatos, su uso ha mostrado una amplia eficacia como medicamento de segunda línea en recién nacidos de término y pretérmino (15-17). Puede usarse en forma oral (por sonda nasogástrica) o endovenosa. Se sugiere una dosis de carga de 20-50mg/kg y una mantención de 15-40mg/kg/día en dos dosis diarias. Se considera un medicamento seguro y los efectos adversos son infrecuentes, pero pueden presentarse algunos graves, como shock anafiláctico, que se ha reportado recientemente en neonatos (18).

b. Vigabatrina: Medicamento aprobado para el tratamiento de espasmos infantiles en niños pequeños, siendo la primera elección en pacientes con esclerosis tuberosa. Sin embargo, falta evidencia de calidad que permita respaldar su uso en población neonatal. Existe un reporte de dos casos en el que fue útil en convulsiones neonatales refractarias en dosis de 100mg/kg/día (19). Además, dado que uno de sus efectos adversos es la pérdida de visión periférica, y que no es posible obtener un campo visual basal en neonatos, se sugiere utilizar con cautela en esta población (9).

c. Lamotrigina: No hay suficiente evidencia para el uso de lamotrigina en población neonatal. Existe un reporte de un caso refractario en que se logró el control de crisis con dosis de 4.4mg/kg/día de lamotrigina (20). Es importante conocer el riesgo de rash cutáneo de este fármaco, por lo que debe administrarse en forma escalonada, siendo una alternativa poco útil en el manejo agudo de convulsiones.
d. Topiramato: No hay evidencia de la dosis y la eficacia de topiramato en población neonatal. Pequeños estudios han reportado cierta eficacia como droga de segunda línea en convulsiones neonatales, pero con muestras de 3 a 6 pacientes, usando dosis progresivas que varían entre 3 hasta 10mg/kg/día (21,22). Una de las desventajas es que sólo existe presentación para administración vía oral.
e. Bumetanida: Este medicamento, que ha sido usado en neonatos por más de treinta años como diurético de asa, se encuentra actualmente en estudio como anticonvulsivante neonatal, por el efecto que produce al inhibir el cotransportador Na^{+}-K^{+}-$2CL^{-}$, NKCC1, en la célula piramidal inmadura (9). A pesar de estar en fase experimental, hay un reporte de uso en un recién nacido, en que dosis de 0,1mg/kg lograron reducir la frecuencia y duración de las crisis (23). Tiene los efectos adversos propios de un diurético (deshidratación, hipotensión, taquicardia, alteraciones hidroelectrolíticas) y además podría causar ototoxicidad, pero los estudios actualmente en curso hacen planteable que sea un medicamento útil en el futuro para el manejo de convulsiones neonatales (17).

Conclusión

Existe poca evidencia científica en el uso de FAE en población neonatal, lo que hace que ante crisis refractarias a los tratamientos clásicos debamos guiarnos por la experiencia de la práctica clínica y los escasos reportes publicados. Pareciera haber consenso a nivel mundial en que el fenobarbital es la droga de primera línea en el manejo de convulsiones neonatales, por su tolerancia y eficacia demostrada. Hasta ahora ningún otro fármaco ha demostrado ser más eficaz que fenobarbital, pero hay que tener presente que sólo se han hecho estudios comparativos con fenitoína. Así, resultaría de interés a futuro realizar estudios prospectivos que evalúen la eficacia de los demás FAE que hemos revisado, como primera línea de tratamiento. Particularmente resultaría de interés evaluar la eficacia de levetiracetam, que hasta ahora es un medicamento efectivo y relativamente seguro como droga de segunda línea.
Respecto de las drogas de segunda línea, no existe consenso ni se ha demostrado claramente que alguna sea superior a otra. Las recomendaciones actuales sugieren el uso de levetiracetam, fenitoína o lidocaína, sin que haya evidencia científica que permita discriminar entre ellas, por lo que la decisión queda a cargo del médico tratante, evaluando caso a caso.

Referencias

1) Volpe J. Neonatal seizures. En: Volpe J. Neurology of the newborn. 5° edición, Saunders Elsevier, 2008. Cap 5:203-244.
2) Vasudevan C, Levene M. Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. Seminars in fetal & neonatal medicine, Agosto 2013, vol 18, N°4:185-191.
3) Lanska MJ, Lanska D, Baumann R, Kryscio R. A population-based study of neonatal seizures in Fayette County, Kentucky. Neurology, Abril 1995, vol 45, N°4: 724-732.
4) Jensen F, Silverstein F. Neonatal seizures. En: Swaiman K. Pediatric Neurology. 5° edición, Saunders Elsevier, 2012. Cap 16:33-46.
5) Faúndez J. Convulsiones neonatales. Revista Pediatría Electrónica [en línea], vol 2, N°1. Abril 2005. Disponible en internet: www.revistapediatria.cl
6) Mena P, Mülhausen G, Novoa J, Vivanco G y cols. Guías Nacionales de Neonatología 2005. Gobierno de Chile. Ministerio de Salud. Disponible en internet: http://web.minsal.cl/
7) Troncoso L, Menéndez P, Hernández M. Convulsiones neonatales: Diagnóstico y manejo. Revista Chilena de Pediatría, Mayo 2001, vol 72, N°3:190-198.
8) Booth D, Evans D. Anticonvulsants for neonates with seizures. Cochrane database of systematic reviews, Octubre 2004, N°3, CD004218.

9) Van Rooij L, Van Den Broek M, Rademaker C, De Vries L. Clinical management of seizures in newborns: diagnosis and treatment. Pediatric drugs, Febrero 2013, vol 15, N°1:9-18

10) Van Rooij L, Hellström-Westas L, DeVries L. Treatment of neonatal seizures. Seminars in fetal & neonatal medicine, Agosto 2013, vol 18, N°4:209-215.

11) Slaughter L, Patel A, Slaughter J. Pharmacological treatment of neonatal seizures: A systematic review. Journal of Child Neurology, Marzo 2013, vol 28, N°3:351-364

12) Bittigau P, Sifringer M, Genz K, et al. Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America. Noviembre 2002, vol 99, N°23:15089-15094.

13) Gilman J, Gal P, Duchowny M, et al. Rapid sequential Phenobarbital treatment of neonatal seizures. Pediatrics, Mayo 1989, vol 83, N°5:674-678.

14) Painter M, Scher M, Stein A, et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. New England Journal of Medicine, Agosto 1999, vol 341, N°7:485-489.

15) Khan O, Chang E, Cripriani C, et al. Use of intravenous levetiracetam for management of acute seizures in neonates. Pediatric Neurology, Abril 2011, vol 44, N°4:265-269

16) Khan O, Cipriani C, Wright C, et al. Role of intravenous levetiracetam for acute seizure management in preterm neonates. Pediatric Neurology, Noviembre 2013, vol 49, N°5:340-343

17) Pressler R, Mangum B. Newly emerging therapies for neonatal seizures. Seminars in fetal & neonatal medicine, Agosto 2013, vol 18, N°4:216-223.

18) Koklu E, Ariquloqlu E, Koklu S. Levetiracetam-induced anaphylaxis in a neonate. Pediatric Neurology, Febrero 2014, vol 50, N°2:192-194.

19) Baxter P, Gardner-Medwin D, Barwick D, et al. Vigabatrin monotherapy in resistant neonatal seizures. Seizure, Marzo 1995, vol 4, N°1:57-59.

20) Barr P, Buettiker V, Antony J. Efficacy of lamotrigine in a refractory neonatal seizures. Pediatric Neurology, Febrero 1999, vol 20, N°2:161-163

21) Glass H, Poulin C, Shevell M. Topiramate for the treatment of neonatal seizures. Pediatric Neurology, Junio 2011, vol 44, N°6:439-442.

22) Riesgo R, Winckler M, Ohlweiler L, et al. Treatment of refractory neonatal seizures with topiramate. Neuropediatrics, Diciembre 2012, vol 43, N°6:353-356.

23) Kahle K, Barnett S, Sassower K, Staley K. Decreased seizure activity in a human neonate treated with bumetanide, an inhibitor of the Na^+-Ka^+-2CL- cotransporter NKCC1. Journal of Child Neurology, Mayo 2009, vol 24, N°5:572-576

24) .

Tabla 1. Etiologías más frecuentes de convulsiones neonatales (1,7).

Etiología	**Edad de inicio**	
	0-3 días	**> 3 días**
Encefalopatía hipóxico isquémica	+	
Hemorragia intracraneana	+	
Hipoglicemia	+	
Hipocalcemia	+	+
Infección SNC		+
Infección congénita	+	
Malformaciones SNC	+	+
Dependencia piridoxina	+	
Otros errores innatos del metabolismo	+	+
Síndromes epilépticos neonatales	+	+
Convulsiones neonatales benignas		+

Figura 1. Algoritmo propuesto para el manejo de convulsiones neonatales. Modificado de Slaughter L, et al. (11).

Tabla 2. Tratamiento inicial de trastornos metabólicos frecuentes causantes de convulsiones neonatales (6).

Trastorno	**Tratamiento**
Hipoglicemia	Solución glucosada al 10%: Bolo endovenoso de 200 mg/kg (2cc/kg) y luego mantener con carga de 4 a 6 mg/kg/min.
Hipocalcemia	Gluconato de calcio 10%: 100-200 mg/kg ev (1-2 ml/k/dosis) a pasar en 10 minutos y repetir cada 6 hrs.
Hipomagnesemia	Sulfato de magnesio 25%: 0,25-0,5 ml/kg/dosis ev y repetir cada 4 horas