

## ACTUALIZACIÓN

### Convulsiones neonatales

Dr. Juan Carlos Faúndez L.

Unidad de Neurología Pediátrica, Hospital Roberto del Río

#### Resumen

Las convulsiones neonatales son la evidencia más clara de una anomalía en el funcionamiento cerebral, teniendo una incidencia variable entre 1 a 5 por 1000 RN vivos, asociándose más frecuentemente a una patología subyacente, a diferencia de las condiciones genéticas o idiopáticas que se observan en otras edades. La fisiopatología involucrada incluye una descarga hipersincrónica de un grupo finito de neuronas corticales, a través de diferentes mecanismos que conducen a una despolarización de las membranas neuronales. La clasificación utilizada se fundamenta en una observación cuidadosa de los fenómenos clínicos, siendo los hallazgos motores de tipo tónico, clónico, mioclónico y automatismos los de mayor relevancia, agregándose los datos aportados por el electroencefalograma (EEG) y video-EEG para complementar las apreciaciones clínicas. En el diagnóstico diferencial hay fenómenos motores como el mioclonus benigno del sueño, temblores, movimientos del despertar, reflejos fisiológicos, movimientos conductuales, movimientos extrapiramidales entre otros. Se debe además reconocer si estas forman parte de uno de los síndromes específicos que se inician en el período neonatal. El tratamiento adecuado incluye el de la etiología subyacente así como los fármacos anticonvulsivantes, dentro de los cuales el Fenobarbital, Lorazepam y Fenitoína aún tienen una participación relevante.

**Palabras clave:** Convulsión, recién nacido.

Las crisis epilépticas neonatales ocurren con mucho mayor frecuencia que en cualquier otro período de la vida, teniendo una incidencia variable entre el 0,15 al 1,4% de los recién nacidos vivos, cifra que en los prematuros de 36 semanas o menos aumenta a cerca del 6% (1, 2)

Lanska y colegas han encontrado una incidencia que varía inversamente con el peso de nacimiento. Así, en los menores de 1.500 grs. es de

57,5/1000 RN vivos, 4,4/1000 RN para aquellos con peso entre 1500-2499 grs., 2,8/1000 para los con peso entre 2500 y 3999 grs. y 2/1000 RN vivos para aquellos con más de 4000 grs. (3)

Históricamente se han considerado como crisis a la actividad motora estereotipada, conductas atípicas o anárquicas, o fenómenos secundarios a la activación del sistema nervioso autónomo.

#### Definición

El término crisis epiléptica define a cualquier evento clínico paroxístico en el cual se sospeche o se haya comprobado la relación con una crisis electroencefalográfica, habitualmente registrada con electrodos colocados en el cuero cabelludo. En otras palabras corresponde a una descarga paroxística, hipersincrónica de un grupo de neuronas corticales. Entre éstas estarían incluidas las crisis clónicas focales y multifocales, las tónicas focales y asimétricas y algunas mioclónicas (4)

Esta denominación no es apropiada para los eventos en los cuales no hay una concomitancia con las crisis electroencefalográficas, en las cuales puede haber involucrado un mecanismo no epiléptico en su origen y propagación. Acorde a Mizrahi y Kellaway (5), en este grupo se pueden incluir las posturas tónicas simétricas generalizadas, algunas mioclónicas y automatismos motores de progresión, movimientos oculares y algunos oro-buco-linguales.

#### Fisiopatología

Hay conceptos básicos que no han variado en el tiempo, y entre estos, el que la actividad focal clónica es consecuencia de la descarga hipersincrónica de un grupo finito de neuronas corticales. Esta puede permanecer confinada a un sitio altamente específico o esparcirse rápidamente a otras áreas. A su vez, el sistema límbico y las conexiones diencefálicas están más desarrolladas en el niño que en el adulto, lo que explica que estas

crisis neonatales se manifiesten frecuentemente como movimientos oculares, cambios en la coloración de la piel especialmente la cara, movimientos bucolinguales, midriasis, apneas.

La despolarización, que implica la rápida introducción del sodio extracelular al interior de la neurona, puede ser afectada por diferentes mecanismos (6), resultando en un fenómeno excesivo. Entre las etiologías encontramos:

- Alteraciones en la producción de energía, que pueden resultar en falla de la bomba de sodio-potasio ATP dependiente, como consecuencia de hipoxemia, isquemia, e hipoglicemia.
- Alteraciones de la membrana celular, que pueden producir cambios en la permeabilidad al sodio. Esto ocurre cuando el calcio y el magnesio interactúan sobre la membrana

neuronal, causando la inhibición de los movimientos del sodio. De este modo la hipocalcemia o hipomagnesemia pueden conducir a un aumento en la entrada de sodio y un exceso en la salida de potasio, resultando en una excesiva despolarización.

- Probablemente, una relación anormal entre los neurotransmisores excitatorios e inhibitorios conduzca a una excesiva despolarización, como ocurriría en la dependencia de piridoxina y también en los fenómenos hipóxico-isquémicos.
- Probablemente la cantidad y sensibilidad de los receptores de neurotransmisores, especialmente para neurotransmisores excitatorios, tiene gran influencia en producir una despolarización anormal.

**Tabla 1. Clasificación clínica de las convulsiones neonatales**

Focal clónica	Contracciones rítmicas repetitivas de grupos musculares de extremidades, cara, tronco. Pueden ser unifocales o multifocales. Pueden ser sincrónicas o asincrónicas en varias regiones corporales. No pueden ser suprimidas por restricción.
Focal tónica	Postura sostenida de una extremidad individual. Postura sostenida asimétrica del tronco. Desviación ocular sostenida. No debe ser provocada por estimulación o inhibida por restricción.
Mioclónica	Contracciones arrítmicas de grupos musculares de las extremidades, cara o tronco. Típicamente no repetitiva o puede recurrir a una baja frecuencia. Puede ser generalizada, focal o fragmentaria. Puede ser provocada por estimulación.
Tónica generalizada	Postura simétrica sostenida de las extremidades, tronco y cuello. Puede ser flexora, extensora o mixta: extenso/flexora. Puede ser provocada por estimulación. Puede ser suprimida por restricción o reposicionamiento.
Signos oculares	Movimientos oculares aleatorios o giratorios, o nistagmo. Diferentes de la desviación tónica ocular.
Movimientos oro-buco-linguales	Succionar, masticar o protrusión de lengua. Pueden ser provocados por estimulación.
Movimientos de progresión	Movimientos de remar o nadar de los brazos. Pedaleo de las piernas. Pueden ser provocados por estimulación. Pueden ser suprimidos por restricción o reposicionamiento.

**Clasificación**

La clasificación clínica (Tabla 1) se ha desarrollado en base a una observación cuidadosa de los fenómenos clínicos observados en los recién nacidos (5), siendo la primera en utilizarse ampliamente.

En esa tabla hay que considerar que los tres últimos grupos de trastornos clínicos son las llamadas crisis neonatales sutiles. A medida que estas observaciones clínicas se complementaron con EEG, y más recientemente con monitoreo poligráfico-video-EEG, se ha logrado precisar con mayores detalles esta consideración clínica (7, 8) para la cual Volpe (9, 10) ha propuesto la clasificación de la tabla 2.

**Tabla 2. Clasificación de las crisis neonatales**

Crisis Clínica	Crisis Electroencefalográfica	
	Común	Poco común
Sutil	+*	
Clónica		
Focal	+	
Multifocal	+	
Tónica		
Focal	+	
Generalizada		+
Mioclónica		
Focal, multifocal		+
Generalizada	+	

\*"Sólo variedades específicas de crisis sutiles están comúnmente asociadas con actividad convulsiva EEG simultánea". Volpe, 1985.

Otro sistema de clasificación ha sido propuesto por Mizrahi y Kellaway (11), desarrollado a partir de sus hallazgos en los estudios de monitoreo con video-EEG y la presencia o ausencia de actividad epileptiforme electroencefalográfica (Tabla 3).

Cada esquema clasificatorio tiene algunas limitaciones, por lo cual hay una constante revisión y actualización acorde a los avances en el campo.

Con relación al período postictal clínico, a menudo hay un mínimo (si es que hay) estado postictal, que sigue posterior a una crisis neonatal focal o localizada. El estado del recién nacido es habitualmente el previo a la crisis, o interictal. Entonces en aquellos que estaban alerta siguen estando alerta, o los que estaban letárgicos o

comatosos no modificarán su condición. Alternativamente, aquellos que estaban durmiendo pudieran ser despertados por la crisis. Sin embargo, en aquellas crisis prolongadas o extensas, los neonatos pueden presentar una disminución transitoria en la respuesta a los estímulos.

**Tabla 3. Clasificación de crisis neonatales basada en hallazgos electroclínicos y su presunta fisiopatología.**

<p><b>Crisis clínica con sello electrocortical consistente:</b> Fisiopatología —epiléptica</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Focal clónica                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Unifocal</li> <li>Multifocal</li> </ul> </li> <li>Hemiconvulsiva                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Axial</li> </ul> </li> <li>Focal tónica                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Postura troncal asimétrica</li> <li>Postura de extremidades</li> <li>Desviación ocular sostenida</li> </ul> </li> <li>Mioclónica                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Generalizada</li> <li>Focal</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Crisis clínica sin un sello electrocortical consistente:</b> Fisiopatología —presumiblemente no epiléptica</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mioclónica                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Generalizada</li> <li>Focal</li> </ul> </li> <li>Fragmentaria</li> <li>Generalizada tónica</li> <li>Automatismos Motores                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Movimientos Oro-buco-linguales</li> <li>Signos oculares</li> <li>Movimientos de progresión</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Crisis eléctrica sin actividad crítica clínica:</b> Fisiopatología—epiléptica</p>

**Actividad eléctrica cerebral**

**Interictal**

A diferencia de lo que ocurre en los niños mayores y en los adultos, en los neonatos no hay marcadores EEG confiables de una epileptogénesis potencial. La actividad de puntas lentas focales puede estar presente en el neonato como una

característica del desarrollo normal, o como un hallazgo anormal, sin parecer necesariamente descargas epileptiformes interictales (12).

El análisis del trazado de base del EEG puede ser útil en la evaluación, ya que puede aportar una medida objetiva del grado y severidad de la disfunción neurológica. Así, los EEGs seriados, con el registro inicial obtenido en el período agudo, son los más exactos en caracterizar la evolución del daño cerebral y aportar con información pronóstica. (13, 14)

Existen además anormalidades EEG continuas o periódicas, que pueden tener significado diagnóstico o etiológico específico. Entre ellas están: la actividad estallido-supresión, asociada con la epilepsia precoz mioclónica (incluyendo el síndrome de Ohtahara); el patrón de paroxismos de ritmos theta predominantemente en regiones rolándicas ("*theta pointu alternant*"), asociado con las convulsiones neonatales benignas (15) el patrón cuasi-periódico focal o multifocal, en encefalitis neonatal por herpes simples (16); y los complejos periódicos de la encefalopatía por glicina (17).

## Ictal

La actividad eléctrica crítica es comúnmente focal y bien localizada a una región cerebral relativamente circunscrita, excepto en aquellas descargas asociadas con algunas muecas mioclónicas y con espasmos, que son generalizados. A menudo surgen en el área centrotemporal de un hemisferio y el siguiente sitio en frecuencia es la región occipital. Descargas de la región frontal son relativamente raras (quizás porque se desarrollan más tardíamente). También pueden surgir desde la región medial (Cz) y ser tan confinadas que no se registran en otros sitios.

En un neonato esta actividad eléctrica puede ser unifocal o multifocal. También puede ser simultánea pero independiente, en diferentes regiones cerebrales.

La morfología, frecuencia, y voltaje de la actividad eléctrica varía enormemente en una sola crisis, en tiempos diferentes y en regiones diferentes, y de una crisis a la siguiente. La frecuencia predominante puede estar en el rango de actividad alfa, theta o delta. El voltaje puede ser extremadamente bajo o muy alto. Las descargas en sí mismas pueden ser muy agudas o polimorfas en su configuración, así como sinusoidales. Algunas descargas, ya iniciadas, pueden cambiar gradualmente en voltaje, frecuencia y morfología.

En otras ocasiones comienza y termina abruptamente, virtualmente sin cambios en el carácter (12).

Hay además otros dos patrones eléctricos de crisis que pueden ocurrir en los neonatos, que ocurren típicamente con encefalopatías severas:

- En el cerebro comprometido, la actividad crítica eléctrica es de bajo voltaje y larga duración, altamente localizada, y muestra poca tendencia a difundir o evolucionar. Puede surgir independientemente de múltiples sitios y puede no ser acompañada por signos clínicos, involucrando habitualmente un mal pronóstico.
- En el otro patrón, las descargas críticas están en el rango alfa, son sostenidas y rítmicas, 8 a 12 Hz, 20 a 70 mV en la región centro-temporal de un lado. Ellas se han descrito en neonatos con encefalopatía difusa de etiología diversa, y también en algunos con malformaciones cerebrales. (18, 19)

## Postictal

Probablemente no existe un estado postictal con características típicas en el EEG. Este puede revertir a su actividad de base previa, sin enlentecimiento postictal como se observa en niños mayores. Sin embargo hay circunstancias, cuando las crisis son frecuentes y prolongadas, en las cuales la actividad EEG postictal se altera, variando de enlentecimiento transitorio a depresión de voltaje, y enlentecimiento a tal grado que el significado clínico no está determinado.

## Manejo

El reconocimiento de las crisis clínicas debe iniciar una secuencia de acciones dirigida a confirmar el diagnóstico, evaluación de laboratorio, aproximación etiológica y determinación del pronóstico.

### 1.-Reconocimiento clínico

El episodio clínico debe ser descrito lo más exacto posible, según lo observado. En base a esto, los fenómenos clínicos pueden clasificarse, y realizarse una determinación de la fisiopatología involucrada. En una circunstancia aguda, esto significará hospitalización y manejo acorde a la condición.

### 2.-Estudio EEG

El EEG es esencial en la sospecha de crisis neonatales. Debido a que descargas interictales no

son absolutamente concluyentes en este grupo etario, lo único que confirma es la presencia de crisis con registro EEG alterado durante el episodio, por lo cual el registro “agudo o crítico” es lo ideal. En algunas circunstancias el registro poligráfico-EEG prolongado es útil, o la detección automática de la actividad crítica EEG, y en otros centros se ha utilizado el monitoreo con video-EEG-poligrafía.

**3.-Etiología**

Su estudio es esencial, ya que en el neonato las crisis epilépticas pueden ser debidas a una etiología potencialmente tratable. Así debe realizarse una evaluación organizada y pronta, en los aspectos clínicos y de laboratorio, independiente del tipo de crisis y de la presunta fisiopatología.

Los principales factores etiológicos se detallan en la tabla 4.

**Tabla 4. Principales factores etiológicos para las crisis neonatales**

Hipoxia-isquemia
Infección
Meningitis postnatal
Encefalitis postnatal
Intrauterina
Hemorragia Intracranial
Intraventricular
Intracerebral
Subdural
Subaracnoidea
Infarto
Malformaciones congénitas del cerebro
Metabólicas
Hipoglicemia
Hipocalcemia
Hipomagnesemia
Errores congénitos del metabolismo
Familiar

Esta lista señala los principales factores, pero no están en extenso. Ver Goddard et al. (20), y Painter and Gaus (21).

La evaluación de un neonato con crisis debe incluir estudios que de alguna manera estén confirmando o descartando estas etiologías, por lo cual sin duda que requiere: neuroimagen, estudios bioquímicos del líquido cefalorraquídeo, bacteriológicos y virales, entre otros.

Estos factores etiológicos y su importancia, han ido evolucionando acorde ha cambiado la

práctica clínica, lo que ha permitido hacer diagnósticos más exactos, por ejemplo en las etiologías infecciosas virales, o en los fenómenos de tipo vascular como los infartos o las hemorragias. También se ha logrado una mayor precisión en las alteraciones anatómicas y el manejo de éstas, así como aquellas relacionadas con trastornos genéticos.

La deficiencia de piridoxina, aunque es citada a menudo, es un hallazgo extremadamente raro.

**4.-Pronóstico**

El determinante mayor en el pronóstico es la etiología de las convulsiones. Aún no existe consenso en que las convulsiones *per se* determinen secuelas neurológicas o cognitivas a largo plazo (22).

Entre las secuelas se incluyen el fallecimiento, anormalidades en el examen neurológico, retardo mental y epilepsia postnatal. Las mayores anormalidades ocurren en relación a encefalopatía hipóxico-isquémica, infecciones del sistema nervioso central, y hemorragia cerebral (dependiendo de la extensión y localización). Por otro lado, aquellos con etiología de hipoglicemia e hipocalcemia evolucionaron relativamente normales, en ausencia de otros factores asociados.

Globalmente, impresiona que el determinante más importante de evolución, ya sea fallecimiento o secuela neurológica, es el grado de daño cerebral ocasionado por el agente etiológico (23, 24, 25). Este grado de daño a su vez, puede ser el determinante de otros factores secundarios, tales como el tiempo de inicio de las crisis, tipo de crisis, duración de ellas, patrón EEG ictal e interictal, y dosis y número de fármacos anticonvulsivantes requeridos para el tratamiento.

Los factores de riesgo que aumentan la probabilidad para desarrollar una epilepsia postnatal incluyeron coma y anormalidades significativas de la base del EEG durante el período neonatal, el desarrollo de parálisis cerebral o retardo mental, espigas y puntas lentas, y ondas lentas en los EEG de seguimiento.

**Diagnóstico diferencial**

Estos episodios paroxísticos deben diferenciarse de las conductas normales observadas en el recién nacido, así como de otros fenómenos paroxísticos.

**Tabla 5. Eventos motores paroxísticos**

Normales	Anormales
Mioclono benigno del sueño	Convulsiones
Movimientos conductuales	Reflejos patológicos
Reflejos fisiológicos	Enfermedad de sobresalto
Temblores benignos	Movimientos extrapiramidales
Movimientos de despertar	Fenómeno de Marcus Gunn

Muchos fenómenos paroxísticos pueden ser interpretados como anormales por observadores sin experiencia. Así también, otros trastornos pueden considerarse como normales aunque tengan carácter patológico. La Tabla 5 presenta un resumen de los principales, radicando el diagnóstico en las características clínicas de los episodios. En ese contexto es útil diferenciar semiológicamente las convulsiones de los temblores, que se resumen en la tabla 6.

**Síndromes específicos que incorporan las crisis como característica esencial**

Reconocidos por la Liga Internacional Contra la Epilepsia (*International League Against Epilepsy*)

La Comisión sobre Clasificación de la ILAE, ha incluido en su Clasificación de Epilepsias y Síndromes Epilépticos (26), síndromes específicos que ocurren en el período neonatal. Las convulsiones neonatales, como una categoría individual de las epilepsias o síndromes epilépticos, están incluidas en la clasificación bajo la categoría (3): Epilepsias y síndromes no determinados que sean focales o generalizados, subtítulos (3.1): con ambas crisis generalizadas y focales.

Otras epilepsias específicas o síndromes con crisis neonatales se listan a continuación:

**Convulsiones Neonatales Familiares Benignas**

Se presentan al segundo y tercer día de vida (80%). Son crisis clónicas multifocales, a veces con apnea, excepcionalmente tónicas. La duración oscila entre uno a tres minutos, son repetitivas y con una frecuencia de 10 a 20 por día. Pueden presentarse hasta el décimo segundo a decimoquinto día de vida, y aparecer aisladamente

durante algunas semanas más. Se piensa que tienen un patrón de transmisión autonómico, basado en el locus en el cromosoma 20 (27), aunque informes recientes sugieren heterogeneidad genética (28). Se considera benigno porque las descripciones clínicas iniciales no informan de secuelas neurológicas en los neonatos afectados. Sin embargo, no todos los niños evolucionan normalmente (29). Se ha clasificado por la ILAE, bajo el título (2): Epilepsias y Síndromes generalizados; subtítulo (2.1): Idiopático, con inicio relacionado a la edad; sin embargo, las crisis clínicas han mostrado ser focales en su carácter (30).

**Convulsiones Neonatales Benignas**

Sucedan en lactantes sin historia familiar de crisis neonatales. Típicamente son recién nacidos de término y con embarazo y parto normal. Las crisis son habitualmente breves, a menudo son clónicas, pueden presentarse en un hemicuerpo o en otro en forma alternante, rara vez son generalizadas, y ocurren entre el cuarto y sexto día de vida. No se logra identificar etiología. Los neonatos son neurológicamente normales antes, durante y después de las crisis (15). Es caracterizado más exactamente como convulsiones neonatales idiopáticas benignas. Debido al período en que se presentan, se referían a ellas inicialmente como las crisis del quinto día (31). También se ha clasificado por la Comisión de clasificación ILAE bajo el título (2): Epilepsias y Síndromes generalizados; subtítulo (2.1): Idiopático, con inicio relacionado a la edad, pero estas crisis también son focales en carácter.

**Tabla 6. Diagnóstico diferencial de temblores y convulsiones**

Características clínicas	Temblores	Convulsiones
Anormalidad en la mirada y movimiento de los ojos	0	+
Sensible a estímulos	+	0
Movimiento predominante	Temblores	Espasmo clónico
Movimientos suspendidos por flexión pasiva	+	0

## Encefalopatía Mioclónica Temprana o Precoz

Está clasificada por la ILAE bajo la categoría (2): Epilepsias y Síndromes generalizados; subtítulo (2.3): Sintomático; (2.3.1): etiología no específica. Es una constelación de crisis clínicas caracterizadas por la ocurrencia de mioclonus fragmentario, errático, crisis parciales motoras, y espasmos infantiles. Fue descrita en el neonato primero por Aicardi y Goutieres Goutières. El EEG en todos los casos mostraba un patrón de estallido-supresión similar al descrito por Maheshwari y Jeavons (32).

Este patrón electroclínico tiene un significado pronóstico ominoso, y muchos lactantes mueren antes de su primer cumpleaños. La encefalopatía por Glicina es una de las principales causas. Además de la hiperglicinemia no cetótica, hallazgos similares se han reportado en la acidemia D-glicina (33) y en un caso de acidemia propiónica (34).

## Encefalopatía Epiléptica Infantil Precoz (Síndrome de Ohtahara)

Ohtahara (35) describió un síndrome caracterizado por espasmos tónicos que ocurrían antes de los 20 días, generalmente en los primeros cinco días, y que carecían de los mioclonus fragmentarios o crisis clónicas descritas por Aicardi y Goutieres Goutières, pero que mostraba el mismo tipo de patrón EEG de estallido supresión. Evolucionan hacia un EEG de tipo hipsarrítmico. Parece probable que sea una variante de la encefalopatía mioclónica precoz. En todos los casos el estado neurológico es grave y evoluciona hacia la muerte o deja secuelas severas. Las causas de este síndrome son múltiples: disgenesias cerebrales, hipoxia isquemia, trastornos congénitos del metabolismo, entre otros.

## Tratamiento

El objetivo primario en el manejo de las crisis neonatales es el tratamiento adecuado de los factores etiológicos subyacentes. Consecuentemente, las crisis convulsivas son tratadas con fármacos antiepilépticos y con terapia específica para la etiología.

Sin embargo, estas metas en muchas ocasiones no se logran, ya sea porque no se identifican las etiologías o porque no hay tratamiento efectivo o conocido.

Al enfrentarse a una crisis epiléptica neonatal, se deben considerar siempre los fundamentos básicos de tratamiento que involucran

una situación de este tipo, asegurando una vía aérea despejada, con respiración adecuada, y circulación estable, junto a corrección y mantención de los factores metabólicos.

## Fármacos antiepilépticos (FAE)

Aunque la elección del fármaco de primera línea es actualmente controvertida, hay consenso en la preferencia de algunos fármacos. Los FAE que se han usado tradicionalmente incluyen el Fenobarbital, Fenitoína, Lorazepam y Diazepam (36, 37).

## Fenobarbital

Es el más usado como FAE inicial. La selección del FAE de segunda y tercera línea varía según los centros (38). Hay informes de la eficacia del Fenobarbital para controlar las crisis neonatales después de una dosis de carga inicial (15–20 mg/kg) para alcanzar niveles terapéuticos, en que demuestran una respuesta favorable entre 32% y 36% (39). Un informe adicional de Gal y colaboradores (40), utilizando dosis hasta 40 mg/kg, revela una respuesta de 85%.

Entre los esquemas propuestos, se recomienda Fenobarbital: dosis de carga 20 mg/kg; si las crisis persisten, 5 – 10 mg/kg hasta alcanzar un nivel sanguíneo de 30 – 40 ug/mL. La dosis de mantención fluctúa entre los 3 a 8 mg/kg/día.

## Fenitoína

Painter y colaboradores informan que no existe diferencia significativa entre la administración de Fenobarbital y Fenitoína para controlar las crisis. Se recomienda actualmente Fosfenitoína, 20 mg/kg; y luego 5 – 10 mg/kg para alcanzar un nivel sérico de 15 – 25 ug/ml (41).

## Lorazepam

La dosis recomendada es de 0,05 – 0,1 mg/kg (hasta 0,15 mg/kg en situación aguda), que puede ser repetida.

## Diazepam

La dosis recomendada es de 0,25 mg/kg endovenoso o 0,5mg/kg rectal, aunque en los esquemas actuales tiene un lugar secundario.

Se han utilizado además otros FAE para tratar las crisis epilépticas neonatales, cuando han fallado los fármacos de primera y segunda línea, incluyendo entre estos Midazolam, Valproato endovenoso, Lidocaína, y más raramente Primidona, Carbamazepina y Vigabatrina. (Tabla 7).

Tabla 7. Tratamiento para las Crisis convulsivas neonatales

<b>FAE endovenoso</b>	
Al inicio	
Fenobarbital	20 mg/kg, dar dosis adicional hasta alcanzar nivel 40-45 ug/ml
Fosfenitoína	20 mg/kg, dar dosis adicional hasta alcanzar nivel >30 ug/ml
Lorazepam	0.05-0,1 mg/kg, seguido de dosis repetidas o infusión continua a 0,1-0,4 mg/kg/hora
<b>Convulsiones neonatales refractarias</b>	
Fenobarbital en altas dosis	30 mg/kg
Pentobarbital	10 mg/kg, luego 1 mg/kg/hora
Tiopental	10 mg/kg, luego 2-4 mg/kg/hora
Midazolam	0,2 mg/kg, luego 0,1-0,4 mg/kg/hora
Lidocaína	2 mg/kg, luego 6 mg/kg/hora
Ácido Valproico	10-25 mg/kg, entonces 20 mg/kg/día en 3 dosis
Piridoxina (Vitamina B6)	50 a 100 mg, luego 100 mg cada 10 minutos (hasta 500 mg)
<b>FAE orales</b>	
Primidona	15-25 mg/kg/día en 3 dosis
Carbamazepina	10 mg/kg, luego 15-20 mg/kg/día en 2 dosis
Ácido fólico	2,5 mg bid hasta 4 mg/kg/día

El uso de los FAE se realiza para detener las crisis neonatales, prevenir su recurrencia y minimizar las secuelas que pudieran ocurrir, pero desafortunadamente en muchas ocasiones estos objetivos no se logran.

En múltiples casos la actividad eléctrica epileptiforme puede persistir, planteando la duda de cuál debiera ser el objetivo del tratamiento: cese de las crisis clínicas o de las crisis eléctricas. Aún no hay una respuesta clara de cual debiera ser la meta, y la utilización de altas dosis de FAE para tratar las crisis eléctricas no está exenta de dificultades, como hipotensión sistémica, depresión respiratoria y depresión del sistema nervioso central, entre otras, haciendo la tarea más difícil y a menudo no lograda.

La necesidad de tratamiento crónico con FAE también es materia de controversia, ya que muchos neonatos no tendrán crisis después del período agudo. Habitualmente se les indica tratamiento de mantención con Fenobarbital, y la suspensión de éste es una decisión altamente individualizada, ya que no hay guías prácticas específicas, y la respuesta a los diferentes esquemas no tiene apoyo científico suficiente.

#### Referencias

1. Scher M., Aso K., Beggarly M., et al. Electrographic seizures in pre-term and full-term neonates: clinical correlates, associated brain lesions, and risk for neurologic sequelae. *Pediatrics* 1993; 91: 128-134.
2. Ronen G., Penney S. The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland, Canada: a five-year cohort. *Ann Neurol* 1995; 38: 518-519.
3. Lanska M., Lanska D., Baumann R., et al. A population-based study of neonatal seizures in Fayette County, Kentucky. *Neurology* 1995; 45: 724-732.
4. Mizrahi E. Consensus and controversy in the clinical management of neonatal seizures. *Clin Perinatol* 1989; 16:485-500.
5. Mizrahi E., Plouin P., and Kellaway P. Neonatal Seizures. In Eds. Engel J., and Pedley T. *EPILEPSY: The Comprehensive CD-ROM*. Lippincot, Williams and Wilkins, 1999.
6. Sfaello Z., Bulacio J., Sfaello I., Aicardi J. Crisis epilépticas neonatales. En Campos M.G., Kanner A., eds. *Epilepsias. Diagnóstico y tratamiento*. Santiago: Mediterráneo, 2004; 185-195.



7. Kellaway P., Mizrahi E. Clinical, electroencephalographic, therapeutic, and pathophysiologic studies of neonatal seizures. In: Wasterlain C., Vert P., eds. Neonatal Seizures: Pathophysiology and Pharmacologic Management. New York: Raven Press, 1990; 1–13.
8. Mizrahi E., Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures. *Neurology* 1987; 37: 1837–1844.
9. Volpe J. Neonatal seizures. *New Eng J Med* 1973; 289: 413–415.
10. Volpe J. Neonatal seizures. *Pediatrics* 1989; 84: 422–428
11. Mizrahi E., Kellaway P. Characterization of seizures in neonates and young infants by time-synchronized electroencephalographic-polygraphic-video monitoring. *Ann Neurol* 1984; 16: 383.
12. Hrachovy R., Mizrahi E., Kellaway P. Electroencephalography of the newborn. In: Daly D., Pedley T.A., eds. *Current Practice of Clinical Electroencephalography*, 2nd ed. New York: Raven Press, 1990; 201–242.
13. Tharp B., Scher M., Clancy R. Serial EEGs in normal and abnormal infants with birthweights less than 1200 grams—a prospective study with long term follow-up. *Neuropediatrics* 1989; 20: 64–72.
14. Allan W., Sobel D. Neonatal Intensive Care Neurology. *Seminars in Pediatric Neurology*, 2004; 11: 119–128.
15. Plouin P. Benign neonatal convulsions. In: CG Wasterlain, P Vert, eds. *Neonatal Seizures*. New York: Raven Press, 1990; 51–59.
16. Mizrahi E., Tharp B. A characteristic EEG pattern in neonatal herpes simplex encephalitis. *Neurology* 1982; 32: 1215–1220.
17. Aicardi J., Gotières F. Encephalopathie myoclonique néonatale. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1978; 8: 99–101.
18. Dulac O., Aubourg P., Plouin P. Other epileptic syndromes in neonates. In: Rogers J., Dravet C., Bureau M., Dreyfuss F.E., Wolf P., eds. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. London: John Libbey, 12–21.
19. Willis, G. Periodic alpha seizures with apnea in a newborn. *Dev Med Child Neurol* 1980; 22: 214–222.
20. Goddard J., Glaze D., Fishman M. Neurological disorders of the neonate. *Curr Neurol* 1982; 4: 241–261.
21. Painter M., Gaus L. Neonatal seizures: diagnosis and treatment. *J Child Neurol* 1991; 6: 101–108.
22. Holmes G. Do seizures cause brain damage? *Epilepsia* 1991; 32(Suppl 5): S14–S28.
23. Bergman I., Painter M., Hirsch R., et al. Outcome in neonates with convulsions treated in an intensive care unit. *Ann Neurol* 1983; 14: 642–647.
24. Holden K., Mellits E., Freeman J. Neonatal seizures. I. Correlation of prenatal and perinatal events with outcomes. *Pediatrics* 1982; 70: 165–176.
25. Kellaway P., Mizrahi E. Neonatal seizures. In: H. Lüders Lüders, RP Lesser, eds. *Epilepsy: Electroclinical Syndromes*. New York: Springer-Verlag, 1987; 13–47.
26. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389–399.
27. Leppert M., Anderson V., Quattlebaum T., et al. Benign familial neonatal convulsions linked to genetic markers on chromosome 20. *Nature* 1989; 337: 647–648.
28. Lewis T., Leach R., Ward K. et al. Genetic heterogeneity in benign familial neonatal convulsions: identification of a new locus on chromosome-8q. *Am J Human Genet* 1993; 53: 670–675.
29. Ronen G., Rosales T., Connolly M. et al. Seizure characteristics in chromosome 20 benign familial neonatal convulsions. *Neurology* 1993; 43: 1355–1360.
30. Hirsch E., Velez A., Sellal F., Maton B., Grinspan A., Malafosse A., Marescaux C. Electroclinical signs of benign neonatal familial convulsions. *Ann Neurol* 1993; 34: 835–841.
31. Dehan M., Quileron D., Navelet Y. et al. Les convulsions du 5e jour. *Arch Fr Pediatr* 1977; 34: 730–742.
32. Maheshwari M., Jeavons P. The prognostic implications of suppression-burst activity in the EEG in infancy. *Epilepsia* 1975; 16: 127–131.
33. Brandt N., Rasmussen K., Brandt S., Schonheyder F. D-glyceric acidemia with hyperglycinemia. A new inborn error of metabolism. *Br Med J* 1974; 4: 334–336.
34. Vigeveno F., Bosman C., Giscondi A., Maccagnani F., Sevanti G., Sergio M. Neonatal myoclonic epileptic encephalopathy without hyperglycinemia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1981; 52: 52P–53P.

35. Ohtahara S. Clinico-electrical delineation of the epileptic encephalopathies in childhood. *Asian Med J* 1978; 21: -17.
36. Maytal J., Novak G., King K. Lorazepam in the treatment of refractory neonatal seizures. *J Child Neurol* 1991; 6: 319-323.
37. Painter M., Alvin J. Choice of anticonvulsants in the treatment of neonatal seizures. In: Wasterlain C.G., Vert P., eds. *Neonatal Seizures*. New York: Raven Press, 1990; 243-256.
38. André M., Vert P., Wasterlain C. To treat or not to treat: A survey of current medical practice toward neonatal seizures. In: Wasterlain C., Vert P., eds. *Neonatal Seizures*. New York: Raven Press, 1990; 303-307.
39. Lockman L., Kriel R., Zaske D. Phenobarbital dosage for control of neonatal seizures. *Neurology* 1979; 29: 1445-1449.
40. Gal P., Tobock J., Boer H., Erkan N., Wells T. Efficacy of phenobarbital monotherapy in treatment of neonatal seizures—relationship to blood levels. *Neurology* 1982; 32: 1401-1404.
41. Sfaello Z., Bulacio J., Sfaello I., Aicardi J. Crisis epilépticas neonatales. En Campos M.G., Kanner A.M., eds. *Epilepsias. Diagnóstico y tratamiento*. Santiago: Mediterráneo, 2004; 185-195.
42. Riviello J., Holmes G. The treatment of Status Epilepticus. *Seminars in Pediatric Neurology*, 11: 129-138, 2004.