

Convulsiones neonatales

Dr. Oscar Papazian,* Dr. Israel Alfonso**

* Director, División de Neurofisiología Clínica.

** Director, División de Neurología Neonatal, Departamento de Neurología, Miami Children's Hospital, Miami, Florida, EUA.

RESUMEN

Los recién nacidos presentan eventos clínicos paroxísmicos de etiología diversa, que se manifiestan por cambios en la actividad motora, del sistema nervioso autónomo y del estado sueño-vigilia aislados o combinados. Por su naturaleza son también conocidos como convulsiones neonatales. La mayoría de estos eventos son fisiológicos con electroencefalograma y sin cambios fisiológicos concomitantes, sin embargo, una minoría es de origen patológico con examen neurológico, electroencefalograma y examen de fondo de ojo anormales. Existen dos subgrupos, el primero cuya etiología se asocia a encefalopatías difusas que afectan la corteza cerebral y sin alteraciones electroencefalográficas concomitantes; el segundo con o sin lesiones focales de la corteza cerebral, pero con alteraciones electroencefalográficas paroxísticas concomitantes que los clasifican como de origen epiléptico.

El propósito de este trabajo es establecer criterios clínicos y electroencefalográficos para el abordaje integral de las convulsiones neonatales, formulando para ello su definición, la revisión de su clasificación y aspectos epidemiológicos, etiológicos, así como la discusión de su abordaje y el establecimiento del diagnóstico, el tratamiento y los factores pronósticos.

Palabras clave: Eventos, clínicos, paroxísticos, convulsiones, neonatales, neonatos, electroencefalograma, corteza cerebral.

INTRODUCCIÓN

Los recién nacidos tanto prematuros como a término presentan eventos clínicos paroxísticos (ECP) que por su rara ocurrencia, comienzo y terminación abruptos hacen pensar en un origen patológico. Estos ECP se manifiestan por cambios en la actividad motora, del sistema nervioso autónomo y del estado sueño-vigilia aislados o combinados.¹ El estudio clínico y video-poligráfico continuado del electroencefalograma, electrocardiograma, respirograma, electro-

Neonatal seizures

ABSTRACT

Neonates presents clinical paroxysmal events of diverse etiology, which includes motore activity changes of the autonomus nervous system and of the dream awake cicle combined or isolat. Due to their nature are also known as neonatal seizures: Most of them are events physiologic and electroencephalographic normal events, however, a minority have a pathologic origin with abnormal neurological exam, electroencephalogram and eye ground. There are two subgroups; the first one is associated with diffuse encephalopathies affecting cerebral cortex but without electroencephalographic concomitant alterations; the second one with or without focal damage affecting cerebral cortex but associated with paroxystic electroencephalographic changes which made the to be classified as of epileptic etiology.

The purpose of this paper is to stablish clinical and electroencephalographic criteria for the integral approach of neonatal seizures, formulating its definition, reviewing its classification, epidemiologic and etiologic issues, as well as discussing its approach and stablishing diagnostic, treatment and prognosis factors.

Key words: Events, clinical, paroxysmal, convulsions, neonatal, neonates, electroencephalography, cerebral cortex.

miograma y oculograma nos ha permitido diferenciar los ECP fisiológicos de los patológicos y dentro de cada uno de ellos, los que se acompañan o no de cambios concomitantes en los parámetros registrados.¹⁻⁶

La mayoría de los ECP son fisiológicos, el examen neurológico y el EEG entre los ECP es generalmente normal y el EEG durante estos eventos puede o no mostrar cambios fisiológicos concomitantes.^{1,2} Una minoría son patológicos, el examen neurológico y EEG de fondo son generalmente anormales entre los

eventos y el EEG durante los mismos puede acompañarse o no de alteraciones concomitantes.^{1,2} Dentro de este último grupo se encuentran dos subgrupos, uno está compuesto de recién nacidos con ECP asociados a encefalopatías difusamente afectando la corteza cerebral y sin alteraciones EEG paroxísticas concomitantes, que se consideran reflejos patológicos por liberación de las estructuras subcorticales y no de origen epilépticos.⁷ El otro subgrupo está constituido por recién nacidos con o sin lesiones focales de la corteza cerebral, pero con alteraciones concomitantes EEG paroxísticas durante los ECP que se clasifican como de origen epilépticos.⁸

Por último existe un grupo de recién nacidos con manifestaciones EEG paroxísticas sin ECP concomitantes, ya sea porque están bajo la influencia de bloqueadores de la transmisión neuromuscular⁹ o antiepilépticos tales como el fenobarbital,¹⁰ daño cerebral severo¹¹ o por razones desconocidas.¹²

El propósito de este trabajo es establecer criterios clínico-EEG que nos sirvan para el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los ECP con correlación EEG paroxística o alteraciones EEG ictales sin manifestaciones clínicas. Estos ECP son conocidos también como convulsiones neonatales. Utilizaremos el término convulsiones neonatales (CN), ya que este término es universalmente reconocido, a pesar de que no todos los FCP de origen epiléptico se manifiestan clínicamente por convulsiones.¹³

DEFINICIÓN

Las crisis neonatales (CN) se producen por la descarga hipsincrónica de un conjunto de neuronas corticales que por lo general están confinadas a una o más regiones de la corteza cerebral, principalmente de la neocorteza, y más raramente se pueden propagar a otras regiones del mismo hemisferio o al contralateral, detectadas EEG como cambios paroxísticos (ondas agudas-lentas rítmicas, ondas agudas y puntas rítmicas de alta frecuencia y/o alto voltaje y/o ondas lentas rítmicas) de la actividad de fondo. En la mayoría de los casos se manifiestan clínicamente por crisis parciales clónicas, unifocales y multifocales, tónicas focales y mioclónicas focales y multifocales y más raramente por automatismos motores.

FISIOPATOLOGÍA

Las crisis epilépticas constituyen la manifestación clínica de una descarga hipsincrónica de un conjunto de neuronas corticales que puede estar confinado a una región específica de la corteza cerebral o puede propagarse rápidamente a otras áreas.¹⁴ Estas crisis epilépticas son con mayor fre-

cuencia reactivas a cambios bruscos en la oxigenación (asfixia perinatal), perfusión (infarto cerebral), abastecimiento de energía (hipoglucemia) y alteraciones del balance electrolítico (hipocalcemia) de estos conjuntos neuronales. Las formas idiopáticas son raras (convulsiones benignas neonatales del quinto día y las convulsiones neonatales benignas familiares con o sin alteraciones en el cromosoma 20).¹⁴⁻¹⁸

Mientras más rápido se corrige la causa de las CN menor es el riesgo de recurrencia en este primer grupo de crisis reactivas y el desarrollo posterior de epilepsia. Sin embargo, el grupo genético, que carece de tratamiento etiopatogénico, tiene mayor incidencia de recurrencias y son en realidad síndromes epilépticos.¹⁹ Gracias al diagnóstico rápido y tratamiento etiopatogénico correcto, afortunadamente sólo una minoría recurre pasada la etapa de agresión neuronal inicial. Solamente aquellas que no se pueden corregir mediante el tratamiento adecuado y rápido del trastorno de base dejarán lesiones permanentes.

CLASIFICACIÓN

Las convulsiones neonatales son clasificadas de acuerdo con las características clínicas y electroencefalográficas en dos tipos. En el primero existe correlación entre el evento clínico y el EEG, mientras que en el segundo hay ausencia de las manifestaciones clínicas, pero se observan descargas paroxísticas ictales EEG que acompañan a los ECP. En el primer grupo los tipos de crisis epilépticas son clónicas (focales o multifocales), tónicas (focales) y mioclónicas (generalizadas, focales o fragmentarias) asociadas a alteraciones paroxísticas EEG concomitantes. En el segundo grupo las descargas paroxísticas ictales son semejantes a las que se observan asociadas a los ECP de origen epiléptico. Esta disociación se encuentra en casos bajo la influencia de agentes bloqueadores de la transmisión neuromuscular, antiepilépticos tales como el fenobarbital, daño cerebral severo o por razones desconocidas.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia exacta de CN es desconocida debido a la falta de un consenso universal sobre el criterio diagnóstico. Existe cierta predilección por el sexo masculino, pero no racial. La historia familiar es positiva en los pacientes con convulsión neonatal benigna familiar.

ETIOLOGÍA

En la mayoría de los pacientes con CN la etiología es conocida. La causa más común de CN es la encefal-

lopatía isquémica-hipóxica secundaria a asfixia perinatal tanto en los recién nacidos a término como en prematuros (60-65%). Las crisis ocurren en las primeras 24 horas y 60% en las primeras 12 horas. Las crisis son más severas y frecuentes entre las 12 y 24 horas de vida y ocasionalmente progresan a status epilepticus. Los tipos de crisis epilépticas más frecuentes son las clónicas focales y multifocales. La mayoría presenta automatismos motores sin correlación EEG.

La segunda causa son las hemorragias intracraneeanas (10%). De éstas las subaracnoideas ocurren en el segundo día de vida y si no están asociadas a EIH, los neonatos están en buenas condiciones clínicas. Las hemorragias intraventriculares son propias del prematuro y ocurren en los primeros tres días de vida. En los casos severos los ECP más comunes (50%) son tónicos generalizados sin correlación EEG y lo más probable no de origen epiléptico sino posturas anormales debido a liberación de la corteza cerebral sobre estructuras subcorticales. Las hemorragias subdurales son propias del RN a término y se manifiestan por CN focales con correlación EEG en las primeras 48 horas de vida.

La tercera causa es la hipoglicemia, especialmente en neonatos pequeños para la edad gestacional y aquellos nacidos de madres diabéticas. En 50% ocurren CN mioclónicas focales y multifocales en el segundo día de vida.

La cuarta causa es la hipocalcemia, que ocurre en sus formas inicial y tardía, y se asocia a crisis mioclónicas y clónicas focales.

El resto de las causas metabólicas es raro e incluye intoxicación con anestésicos locales, hiponatremia, hipernatremia, hiperamonemias, dependencia de piridoxina y deficiencias en el transporte de glucosa.

Las infecciones bacterianas o no intracraneeanas se asocian con CN entre 5 y 10% de los casos. Entre las bacterianas las más comunes son secundarias a estreptococos del grupo B-beta y *Escherichia coli*. Las CN ocurren al final de la primera semana. Aquellas de origen viral tales como herpes simple, Coxsackie B, Rubella y virus citomegálico se manifiestan al final de la primera semana o después.

Entre los trastornos del desarrollo del sistema nervioso central aquellos de la corteza cerebral tales como lisencefalia, paquigiria y polomicrogria secundarios a trastornos de la migración neuronal son las más comunes.

Finalmente, una causa rara la constituyen la retirada abrupta de narcóticos y analgésicos (cocaína, metadona), sedativos (barbitúricos) y alcohol.

DIAGNÓSTICO

Se debe realizar todo el esfuerzo para determinar la causa de las CN y establecer cuanto antes un tra-

tamiento etiopatogénico. Entre las primeras pruebas de laboratorio se encuentran la determinación de glucosa en sangre y el análisis del LCR para descartar hipoglicemia y meningitis bacteriana. Además, se determina en sangre calcio, fósforo, electrolitos y magnesio. Los estudios adicionales en sangre, LCR y orina dependen de otros síntomas asociados.

Se debe realizar una tomografía computada o resonancia magnética en casos con CN de origen desconocido. El EEG interictal no tiene valor diagnóstico aunque sí pronóstico. El EEG ictal es diagnóstico. Entre las alteraciones paroxísticas más comunes se encuentran:

1. Ondas agudas-lentas rítmicas (clónicas focales).
2. Ondas agudas y puntas rítmicas de alta frecuencia en región frontotemporal (tónicas focal de las extremidades) y región occipital (tónica clónica de los ojos).
3. Ondas lentas, puntas u ondas agudas de alto voltaje (mioclónicas generalizadas).¹⁰

TRATAMIENTO

El tratamiento de la patología de base responsable de la CN es más importante que el tratamiento antiepiléptico. El segundo paso una vez identificada y tratada correctamente la patología de base, es asegurarnos que los ECP son en realidad CN.

Con base en la experiencia acumulada con el uso de la video EEG telemetría continuada nos atrevemos a recomendar, en caso de que no se pueda realizar un EEG ictal, tratar con antiepilépticos los ECP clónico focal, tónico focal y mioclónico generalizado y abstenernos del empleo de estos medicamentos en los recién nacidos con ECP tónicos generalizados y con automatismos motores. El EEG interictal no tiene valor diagnóstico para detectar pacientes con bajo umbral epileptogénico.¹¹ El empleo de la video EEG telemetría o el simple registro EEG convencional y video simultáneos del paciente durante el ECP corrobora o no el origen epiléptico del mismo a pesar de que algunos autores estiman, tal como sucede en niños mayores, que no todas los ECP de origen epiléptico se pueden detectar con electrodos cutáneos sobre la cabeza.¹⁷ La video EEG telemetría se impone en aquellos casos con disociación electroclínica cualquiera que sea la naturaleza, los cuales recomendamos que se traten aun en la ausencia del ECP, hasta controlar las descargas paroxísticas ictales.

Nuestro esquema de tratamiento de las CN consiste primero en la administración de lorazepam intravenoso a la dosis de 0.1 mg/kg/dosis a la velocidad de 0.1 mg/kg/por minuto. Si las CN cesan y

existe recurrencia, se puede repetir la dosis a intervalos de cuatro horas. Sin embargo, si el lorazepam no es efectivo en controlar la CN inicial o posteriores, se debe administrar fenobarbital a la dosis de ataque de 30 mg/kg/dosis y si no se controlan las CN, se puede añadir otra dosis de 10 mg/kg para un total de 40 mg/kg/día a la velocidad de 5 mg/kg/minuto.

Si el paciente para de convulsionar se debe realzar nivel en sangre 12 horas más tarde, antes de administrar la segunda dosis de fenobarbital.¹⁸ Si el nivel es mayor de 40 µg/mL, la próxima dosis se administra 24 horas después de la primera (20 mg/kg), pero si está entre 30 y 40 se administra la segunda dosis 12 horas después de la primera (10 mg/kg). En caso de que las CN no se controlen con este régimen (20%) se administra fenitoína intravenosa siguiendo el mismo esquema señalado para el fenobarbital, pero no excediendo en las primeras 24 horas de 30 mg/kg a la velocidad de 1 mg/kg/minuto.

Si las CN no se pueden controlar con este régimen, administre 25 mg/kg intravenoso de piridoxina en tres minutos bajo continuo monitoreo con EEG para descartar dependencia y si es negativo, realice cuantas pruebas sean necesarias para determinar la patología de base, que casi siempre es un trastorno innato del metabolismo o una displasia cortical.

La duración del tratamiento de base varía con la etiología, por ejemplo, la mayoría de las CN reactivas son agudas y autolimitadas a los tres primeros días de vida (asfixia perinatal, infarto cerebral) y los antiepilépticos se pueden descontinuar al momento en que los pacientes son dados de alta. En los casos genéticos tales convulsiones benignas neonatales del quinto día, convulsiones neonatales benignas familiares con o sin alteraciones en el cromosoma 20, síndromes genéticos (esclerosis tuberosa) y displasias corticales, el tratamiento es más prolongado y como mínimo durante el primer año de vida, dependiendo del control de las crisis epilépticas, presencia o no de descargas epileptiformes interictales en el EEG y anormalidades en el examen neurológico.

PRONÓSTICO

El pronóstico depende de la patología de base como señalamos anteriormente. Los recién nacidos con CN focales clónicas y sin anormalidades epilep-

tiformes EEG tienen buen pronóstico en cuanto a su desarrollo psicomotor y ausencia de epilepsia en el futuro. Los recién nacidos con ECP manifestados por crisis hipertónicas y automatismos motores casi siempre tienen encefalopatías severas y raramente son normales neurológicamente y la posibilidad de epilepsia es alta.¹⁹

REFERENCIAS

1. Alfonso I, Papazian O. Diagnóstico diferencial de los eventos motores paroxísticos del recién nacido. *Rev Neurol (Barcelona)* 1994; 22: 140-2.
2. Misrahi E, Kellaway M. Characterization and classification of neonatal seizures. *Neurology* 1987; 37: 1837-44.
3. Scher MS, Painter MJ. Controversies concerning neonatal seizures. *Ped Clin North Am* 1989; 36: 281-310.
4. Clancy RR, Legido A. The exact ictal and interictal duration of electroencephalographic neonatal seizures. *Epilepsia* 1987; 28: 537-41.
5. Alfonso I, Papazian O, Martínez RD, Duenas DA, Cullen RF. Selection for neonates with clinical paroxysmal events or "seizures" not requiring antiepileptic drugs. *Ann Neurol* 1991; 30: 462-3.
6. Connel J, Oozeer R, De Vries L, et al. Continuous EEG monitoring of neonatal seizures: Diagnostic and prognostic considerations. *Arc Dis Child* 1989; 64: 452-8.
7. Misrahi EM, Kellaway P. Clinical significance of brainstem release phenomena in the newborn. *Neurology* 1985; 1985: 199.
8. Misrahi E. Clinical diagnosis and management of neonatal seizures. *Int Pediatr* 1994; 9: 94-101.
9. Moshé SL. Epileptogenesis and the immature brain. *Epilepsia* 1987; 28(Suppl. 1): S3-S15.
10. Novotny EJ Jr. Neonatal seizures. *Seminars in Perinatology* 1993; 17: 351-6.
11. Hrachowy RA, Misrahi EM, Kellaway P. Electroencephalography of the newborn. In: Daly D, Pedley TA, eds. *Current Practice of Clinical Electroencephalography*. 2nd Edition. New York, NY: Raven Press; 1990, p. 201-42.
12. Plouin P. Benign neonatal convulsions. In: Waterlain CG, Vert P, Eds. *Neonatal seizures*. New York, NY: Raven Press Ltd.; 1990, p. 51-99.
13. Quattlebaum TG. Benign familial convulsions in the neonatal period and early infancy. *J Pediatr* 1979; 95: 257-9.
14. Leppert M, Anderson VE, Quattlebaum TG, et al. Benign familial neonatal convulsions linked to genetic markers on chromosome 20. *Nature* 1989; 337: 647-8.
15. Lewis TB, Leach RJ, Ward K, et al. Genetic heterogeneity in benign familial neonatal convulsions: identification of a new locus on chromosome-8q. *Am J Human Genet* 1993; 63: 670-5.
16. Ronen GM, Rosales TO, Connolly M, Anderson VE, Leppert M. Seizure characteristics in chromosome 20 benign familial neonatal convulsions. *Neurology* 1993; 43: 1355-60.
17. Shewmon DA. What is a neonatal seizure? Problems in definition and quantification for investigative and clinical purposes. *J Clin Neurophysiol* 1990; 7: 315-68.
18. Gal P, Toback J, Boer H, Erkan NV, Wells TJ. Efficacy of phenobarbital monotherapy in treatment of neonatal seizures. *Neurology* 1982; 32: 101-4.
19. Papazian O, Richey ET, Bodas V. Diagnostic and prognostic value of neonatal EEG. *Neurol Col* 1982; 6: 51-5.

Recibido: Febrero 21, 2004.

Aceptado: Junio 8, 2004.