



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

## Descripción clínica y manejo farmacológico en neonatos con crisis convulsivas evaluados en el Instituto Nacional Pediatría

TESIS  
QUE PRESENTA LA

DRA. ROSA ELIZABETH MÁRQUEZ PALACIOS


PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

DRA. MATILDE RUIZ GARCIA  
TUTOR

DRA. BLANCA GLORIA HERNÁNDEZ ANTÚNEZ  
CO-TUTOR DE TESIS



DESCRIPCIÓN CLÍNICA Y MANEJO FARMACOLÓGICO EN  
NEONATOS CON CRISIS CONVULSIVAS EVALUADOS EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA



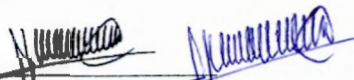
DRA. ROSAURA ROSAS YARGAS  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



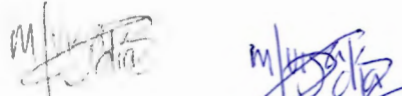
DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. MATILDE RUIZ GARCÍA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE SUBESPECIALIDAD EN  
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA Y  
TUTOR DE TESIS



DRA. BLANCA GLORIA HERNÁNDEZ ANTÚNEZ  
TUTOR DE TESIS



M.C. MARIA LUISA DIAZ GARCÍA  
TUTOR METODOLÓGICO



## 1. TITULO

Descripción clínica y manejo farmacológico en neonatos con crisis convulsivas evaluados en el Instituto Nacional Pediatría

## 2. AUTORES

Tesista: Dra. Rosa Elizabeth Márquez Palacios. Grado a obtener: Neurología pediátrica

Tutor de tesis

Dra. Matilde Ruiz García

Co-tutor de tesis

Dra. Blanca Gloria Hernández Antúnez

Asesor metodológico:

Maestra en Ciencias María Luisa Díaz García

## 3. RESUMEN

**Introducción:** Las crisis convulsivas neonatales se estima que tienen una frecuencia 1.3 a 3.5 por cada mil nacidos vivos en EEUU, sin embargo esta incidencia aumenta en pacientes prematuros y en terapias intensivas neonatales.

**Justificación:** La etapa neonatal es crucial para el desarrollo neurológico por lo que identificar las enfermedades que pueden comprometer un adecuado neurodesarrollo es de suma importancia. Las crisis convulsivas son signos claros de disfunción neurológica, sin embargo en este grupo de edad no son tan sencillas de identificar, por lo que es importante la tipificación clínica de los pacientes para lograr una mayor sensibilidad en el personal involucrado en su cuidado y así lograr una detección y tratamiento temprano.

**Objetivo:** Con este estudio se desea describir la frecuencia, características clínicas y manejo farmacológico de los neonatos con crisis convulsivas evaluados en el Instituto Nacional de Pediatría.

**Material y métodos:** estudio transversal, retroelectivo, descriptivo, observacional. Revisión de expedientes de neonatos admitidos al Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de crisis convulsivas en el período de 2000 a 2012. Se realizara un análisis descriptivo de las variables continuas mostrando medidas de tendencia central y de dispersión y se presentaran frecuencias y proporciones de las variables categóricas.

**Resultados y discusión:** Se incluyeron 56 pacientes en esta serie de los cuales existió un predominio del sexo masculino, la etiología más frecuente fue la encefalopatía hipoxico-isquémica, siendo las crisis sutiles las mas comunes. El primer fármaco antiepiléptico aplicado a los neonatos fue fenitoína, siendo el fenobarbital el fármaco más utilizado al egreso.

#### 4. MARCO TEÓRICO INTRODUCCIÓN

En los últimos 40 años ha existido un gran progreso en la neonatología especialmente en las terapias de soporte de vida y el cuidado de bebés prematuros, sin embargo, las tasas de daño neurológico siguen siendo elevadas.<sup>1</sup>

El reconocimiento de las crisis convulsivas en el período neonatal puede resultar difícil, ya que su presentación puede ser tan sutil como una apnea. Las crisis convulsivas neonatales son definidas clínicamente como alteraciones paroxísticas, estereotipadas, anormales en la función neurológica que ocurren en los primeros 28 días después del nacimiento en un neonato a término o después de las 44 semanas de edad corregida en un neonato pretérmino.<sup>2</sup>

El riesgo de presentación de crisis convulsivas en el período neonatal es de 1.8 a 3.5 por cada mil nacidos vivos en EEUU. En prematuros, la incidencia es más elevada siendo en menores de 30 semanas de gestación de 3.9%, que los neonatos mayores que es de 1.5%. En estudios realizados en unidades de cuidados intensivos neonatales la incidencia puede ser mas tan alta como 2.3%.<sup>3,4</sup>

#### FACTORES DE RIESGO

Dentro de los factores que incrementan la presentación crisis convulsivas neonatales se incluyen: prematurez, bajo peso al nacimiento (menor 2,500 gramos), edad materna mayor a 40 años, nuliparidad, diabetes materna, fiebre intraparto o infección (especialmente corioamnioitís) y un parto distócico.<sup>5</sup>

Dentro de los antecedentes maternos, la enfermedad hipertensiva del embarazo y la diabetes son unos de los factores que con mayor frecuencia se asocia a los neonatos con crisis convulsivas en la población mexicana.<sup>6</sup>

La asfíxia perinatal es la causa mas común de alteración neurológica aguda que se ha asociado con el desarrollo de crisis convulsivas en el período neonatal.<sup>7</sup>

#### CLASIFICACIÓN

Existen diferentes clasificaciones para caracterizar las crisis neonatales las más utilizadas son las de clasificación de Mizrahi y Volpe en este trabajo se usará la clasificación de Volpe, por ser la de uso común en el Instituto Nacional de Pediatría.

Volpe en el año 2008 propuso la siguiente clasificación para las crisis neonatales :

- **Clónicas:** Movimientos rítmicos que involucran cara, brazos, piernas o tronco, en una parte del cuerpo denominada focal o multifocal involucrando múltiples áreas del cuerpo pero cambiando rápidamente de un lado a otro. Este tipo es el mas fácil de identificar de forma clínica.
- **Tónicas:** Usualmente generalizadas, involucran ambas extremidades superiores e inferiores en extensión o flexión de los brazos con extensión de las piernas.
- **Mioclónicas:** Los movimientos mioclónicos se distinguen de los clónicos en particular debido a la mayor rapidez de las sacudidas mioclónicas y la predilección particular por los grupos musculares flexores. Deben distinguirse tres categorías: Focales, multifocales y generalizadas.
- **Sutiles:** Son las más frecuentes en el paciente prematuro. Pueden presentarse como desviación de mirada de manera horizontal o apertura

de ojos, movimientos de masticación o episodios de apnea. Las crisis sutiles representa aquellas crisis que no corresponden a las clónicas, tónicas o mioclónicas y pueden manifestarse como alteraciones paroxísticas de la conducta, de la función motora o del sistema nervioso autónomo.<sup>8</sup>

La liga internacional contra la epilepsia (ILAE por sus siglas en inglés), según la clasificación de 1989, uso el término sintomáticas o reactiva aguda para clasificar a las crisis neonatales, se incluyen en el rubro de síndromes indeterminados o crisis no clasificadas. En el 2011 se incluyó dentro de las crisis focales y añadieron las crisis neonatales familiares benignas y encefalopatías neonatales como el Síndrome de Ohtahara dentro de los síndromes epilépticos y consideraron a las crisis neonatales benignas un cuadro no epiléptico.<sup>9,10</sup>

## **FISIOPATOLOGÍA**

La base neurofisiológica de todas las crisis convulsivas es una hiperexcitabilidad de las neuronas del sistema nervioso central (SNC), la despolarización ocurre por el influjo de iones de sodio al interior de la neurona y la repolarización o recuperación ocurre cuando los iones de potasio salen de la neurona manteniendo el equilibrio del potencial de membrana a través de la bomba de sodio-potasio dependientes de energía.

Cuando un número suficiente de neuronas se despolariza, se genera un potencial de acción y comienza la crisis epiléptica. Durante una descarga paroxística la membrana celular cerca del soma es sometida a una despolarización de alto voltaje (10-15mV) y larga duración (100-200ms), que genera un tren de potenciales de acción que son conducidos desde el soma neuronal, a través del axón hasta hacer sinapsis con otra neurona. La despolarización que genera el potencial de acción es seguida de una larga hiperpolarización que sirve para disminuir el tiempo de duración del paroxismo. Esta hiperpolarización se genera por la apertura y el influjo de iones a través de canales incluyendo los gabaérgicos y canales de potasio activados por calcio.

Durante una crisis las neuronas epilépticas permanecen en despolarización con potenciales constantes, hasta que interviene un fenómeno de hiperpolarización inhibitorio.

El mecanismo responsable de pasar del estado interictal al ictal aún no es bien conocido, pero se supone que factores como cambios en el microambiente iónico en el foco epiléptico, disminución de la función gabaérgica, incremento en la excitación sináptica, alteraciones en el flujo de potasio (K) y calcio (Ca) hacen que se desencadene y se perpetúe la despolarización neuronal. Tampoco es claro por que las crisis convulsivas se detienen, pero es posible que terminen cuando se activan los circuitos inhibitorios en la red neuronal o cambios en el microambiente iónico como reducción del K extracelular, eliminación del Ca intracelular o la disminución en la liberación de glutamato.

Aunque virtualmente todas las neuronas están en su lugar final al nacimiento, sus procesos axonales, dendríticos y sinapsis aún no están completos, además la mielinización aún no se ha terminado, limitándose a unas cuantas vías, las cuales no incluyen la mayoría de la sustancia blanca hemisférica.

Cambios en los receptores y su rol excitatorio o inhibitorio en las diferentes etapas madurativas, juegan un papel importante en la regulación de la excitabilidad cortical, por ejemplo el ácido gama amino butírico tiene una

función predominantemente excitatoria en las primeras etapas de la vida neonatal, aumentando la susceptibilidad a presentar crisis en ésta etapa.<sup>6</sup>

## ETIOLOGÍA

Como se mencionó, las crisis neonatales pueden ser sintomáticas, idiopáticas o criptogénicas. Entendiendo por sintomático con una causa demostrable, ya sea la presencia de una lesión estructural del cerebro, alteraciones metabólicas, entre otras e idiopáticas con ausencia de una causa, asumiendo que se debe a una alteración genética y por último criptogénica refiriéndonos a las causas no demostrables pero en la que se tiene una alta sospecha de la presencia de alguna causa que no se puede demostrar.

En recién nacidos humanos, las crisis convulsivas comúnmente son sintomáticas, siendo la etiología más común la encefalopatía hipóxico-isquémica que afecta aproximadamente a 1-2 por cada 1000 nacidos vivos. Otras causas de crisis convulsivas neonatales son las malformaciones cerebrales, errores innatos del metabolismo y desórdenes genéticos.<sup>2</sup>

Las crisis convulsivas neonatales pueden ser de origen multifactorial y esto dependerá de la región específica donde sea atendido el neonato, tomando en cuenta el acceso a infraestructura y personal capacitado. Por ejemplo la hemorragia intracraneal es altamente asociada a enfermedad hemorrágica del recién nacido y esta patología es prevenible con la aplicación de vitamina K en el período neonatal inmediato y es una patología poco frecuente en los países desarrollados. Así también las alteraciones de electrolitos como calcio, magnesio y fósforo ocurren en 55% a 75% de neonatos que son admitidos a la unidad de terapia intensiva neonatal países en vías de desarrollo, pero son poco común en otros países de primer mundo. Los trastornos electrolíticos con hipoglicemia, hipo e hipematremia pueden también corresponder a la administración inadecuada de fórmula láctea, errores en la dilución o concentración de la misma, pobre alimentación, deshidratación que debe ser considerado una causa frecuente de crisis neonatales en países en vías de desarrollo, especialmente en áreas rurales.<sup>5</sup>

Las infecciones bacterianas y no bacterianas intracraneales, explican hasta un 5 a 10% en algunas series en pacientes atendidos en terapias intensivas neonatales. Los principales agentes bacterianos relacionadas son estreptococos del grupo B y *Escherichia coli*. En cuanto las infecciones no bacterianas se incluyen el toxoplasma, herpes simple, Coxsackie B, rubéola e infección por Citomegalovirus.<sup>6</sup>

Muchas alteraciones del desarrollo cerebral pueden causar convulsiones en el período neonatal y éstas representan 5 a 10% de los casos, la disgenesia cerebral es trastorno más frecuente.<sup>5,8</sup>

Dentro de las causas de crisis convulsivas neonatales entra otro grupo en las que se encuentran los síndromes epilépticos de inicio en la etapa neonatal. Así mismo este grupo de síndromes se puede clasificar como benignos o catastróficos de acuerdo a la ILAE, en los que se encuentran como benignos: Crisis convulsivas neonatales familiares benignas, crisis convulsivas neonatales benignas idiopáticas (no familiares); catastróficos: Síndrome de Ohtahara, epilepsia mioclónica temprana, crisis parciales migratorias en la infancia.<sup>11</sup>

### *Crisis convulsivas neonatales benignas familiares*

Estas están caracterizadas por: inician en la primera semana de vida; suelen iniciar con fase tónica con cianosis seguido por movimientos clónicos del cuerpo; historia familiar de crisis convulsivas neonatales; desarrollo psicomotor

normal; electroencefalograma (EEG) interictal normal; y su pronóstico suele ser favorable. Fue descrito por primera vez por Rett y Teubel, en una familia con 8 casos en 3 generaciones. No existen guías para el tratamiento de este tipo de crisis convulsivas. Muchos autores han utilizado fenobarbital durante 2 a 6 meses con adecuada respuesta, raramente se utiliza por períodos más prolongados.<sup>11</sup>

#### *Crisis convulsivas neonatales benignas*

Son caracterizadas por: inicio de las crisis entre el primer y séptimo día después del nacimiento; principalmente son crisis clónicas y con menor frecuencia parciales o sutiles; las crisis duran de 1 a 3 minutos, usualmente con un estado neurológico normal; cuenta con EEG interictal normal; no existe antecedente familiar. Las crisis convulsivas pueden ser frecuentes o incluso producir estatus epiléptico. El estado neurológico del neonato suele ser normal al inicio de las crisis. Posteriormente pueden encontrarse hipoactivos e hipotónicos. Sin embargo suelen recuperar su estado neurológico basal previo al inicio de las crisis. Los fármacos antiepilépticos utilizados en estos pacientes suelen ser fenobarbital, fenitoína, diazepam.<sup>11</sup>

#### *Síndrome de Ohtahara*

Fue descrito por primera vez por Ohtahara y cols. en 1976 como: encefalopatía epiléptica dependiente de la edad caracterizado por frecuentes espasmos con inicio temprano en los primeros meses de vida y patrón electroencefalográfico de brote supresión. No se ha observado diferencias por género. Las crisis iniciales son espasmos tónicos después de los primeros días de vida hasta los primeros 3 meses de vida. Ohtahara y cols en el 2000 describieron a 16 pacientes (75%) los cuales iniciaron en el primer mes de vida. Clarke y cols. (1987) presentan 4 pacientes con sospecha de inicio prenatal en 8 pacientes con movimientos fetales violentos. Las principales crisis son del tipo espasmos tónicos pueden ser aislados o en racimos. Los espasmos suelen ocurrir tanto en vigilia como en sueño, la duración de cada espasmo suele ser mayor a 10 segundos. con una frecuencia diaria muy alta hasta de 10 a 300 espasmos; cada salva puede consistir en 10 a 40 espasmos tónicos, recurrentes con un intervalo de 5 a 15 segundos. Puede existir en conjunto crisis parciales hasta en un tercio a la mitad de los pacientes. Las crisis parciales algunas veces ocurren antes, durante o después de las salvas de espasmos. Las causas son heterogéneas. En la mayoría de los pacientes con síndrome de Ohtahara se encuentran lesiones estructurales en cerebro que pueden incluir: hemimegalencefalia, porencefalia, agenesia de cuerpos mamilares, nevo sebáceo, disgenesias, displasias corticales. El patrón electroencefalográfico mas característico consiste el brote-supresión el cual se puede observar tanto en vigilia como en sueño.

El patrón electroencefalográfico de brote-supresión se caracteriza por:

- Brotes de ondas de alto voltaje alternado con períodos de aplanamiento con un ritmo regular.
- Brotes de 1 a 3 segundos de duración con ondas lentas de alto voltaje de 150 a 300 microvolts entremezcladas con puntas multifocales.
- La duración de la fase de supresión va de los 2 a 5 segundos.
- Los intervalos de brote a brote usualmente son de 5 a 10 segundos.
- Muestra en dos tercios de los casos un asimetría probablemente asociado a las lesiones estructurales.

La evolución es dependiente de la edad, con una transición hacia síndrome de West. Esta transición no es evidente clínicamente pero se demuestra más por el cambio en las características del EEG con una evolución de brote-supresión a hipsarritmia.

Es una de las encefalopatías epilépticas más intratables. Existen múltiples terapias utilizadas en esta patología, con poca eficacia como: fosfato de piridoxina o vitamina B6, valproato magnesio, benzodiacepinas, hormona adrenocorticotropa (ACTH) esteroides, dieta cetogénica, inmunoglobulinas y más recientemente se ha utilizado zonisamida y zigabatrina.<sup>11-13</sup>

#### *Encefalopatía mioclónica temprana*

Es un síndrome epiléptico raro. De inicio muy temprano, el 60% inicia antes de los 10 días de vida extrauterina con frecuentes mioclónias, crisis parciales y un patrón electroencefalográfico de brote-supresión. Su prevalencia no está clara, se calcula que existe 80-reportes de caso, no existe predominio de sexo. El inicio de las crisis es antes de los 3 primeros meses, la mayoría inicia antes del mes de vida e incluso son detectadas en el período prenatal con frecuencia. Las mioclónias son el síntoma esencial, y se presentan tempranamente, estas suelen ser segmentadas, erráticas, distales en extremidades, en párpados y en comisuras labiales. Son altamente frecuentes e intensas. También se suelen asociar con crisis sutiles, crisis tónicas que ocurren con frecuencia y usualmente aparecen en el primer mes de vida y pueden ocurrir tanto en sueño como en vigilia. Los espasmos tónicos son tardíos y raros. El desarrollo psicomotor suele ser anormal desde el inicio de crisis y suele existir un deterioro rápido. Existe una alta incidencia familiar lo que sugiere un patrón genético autosómico recesivo. La etiología suele asociarse a causas metabólicas como: hiperglicinemia no cetósica, acidemia orgánica (propiónica y metilmalónica), deficiencia xantina oxidasa, enfermedad de Menkes, síndrome de Zellweger. El EEG interictal tiene un patrón repetitivo de brote-supresión sin ritmo fisiológico de base. Los brotes son puntas de gran amplitud y ondas lentas de 1-5 segundos alternando por períodos de depresión del voltaje, casi aplanamiento de 3-10 segundos. Suele aparecer durante el sueño y no suelen ocurrir durante la vigilia, a los 1.5 meses de vida y persiste por períodos prolongados. El pronóstico es pésimo ya que suele ser progresiva y la mitad de los pacientes suelen morir en las primeras semanas y meses. Además presentan importante deterioro neurológico posterior al inicio de las crisis. No existe tratamiento efectivo. Los tratamientos con hormona adrenocorticotropa y medicamentos antiepilépticos no se ha demostrado beneficio. Los pacientes con hiperglicinemia no cetósica pueden ser beneficiados con reducción de proteínas en su dieta y administración de benzoato de sodio.<sup>11-13</sup>

#### **DIAGNÓSTICO**

##### *Historia clínica y exploración física*

La historia clínica y el examen físico deben realizarse en todos los pacientes con sospecha de crisis convulsivas neonatales, en los que se debe de incluir con detalle los antecedentes maternos en los que se incluye el uso de medicamentos o infecciones recientes en los que intencionadamente se interrogue toxoplasmosis, rubéola, infección por herpes simple y citomegalovirus. Así también los antecedentes de consanguinidad y endogamia, familiares con enfermedades neurológicas. Debe de interrogarse la evolución detallada del embarazo y del parto. La historia del período neonatal inmediato es esencial y debe incluir: APGAR al minuto y a los cinco minutos, necesidad de reanimación neonatal avanzada, edad de gestación, peso y talla al nacimiento, perímetro cefálico al nacimiento, signos vitales al nacimiento.<sup>5</sup>

La exploración física general y neurológica es esencial. Debe incluir los signos vitales, debe buscarse dismorfias, evidencia de trauma en cráneo o en el cuerpo, estigmas cutáneos, características de fontanelas. El examen neurológico debe de incluir: nivel de conciencia, evaluación de pares craneales, movimiento de extremidades, tono muscular, reflejos de estiramiento y



primitivos. Se deben describir los movimientos anormales, la duración, la frecuencia y si estos se presentan en vigilia o sueño.<sup>14</sup>

#### *Estudios de laboratorio*

Recordemos que las alteraciones electrolíticas son causa frecuente de crisis convulsivas por lo que es importante determinar los electrolitos séricos en los que se deben de incluir calcio, potasio, sodio, magnesio, fósforo.

Lo que respecta a estudios complementarios de laboratorio será de vital importancia el examen de líquido cefalorraquídeo cuando se este sospechando de procesos infecciosos o errores innatos del metabolismo. Las características pueden ayudar para distinguir infecciones bacterianas de las no bacterianas. Se debe de incluir citológico, citoquímico, tinción de Gram, cultivo, estudios especiales como cuantificación de lactato, aminoácidos entre otros (dependiendo de la patología que se sospeche). En caso de sospechar errores innatos del metabolismo los estudios que debemos incluir son: glucosa, lactato y amonio sérico, perfil de aminoácidos séricos, ácidos orgánicos en orina.<sup>5,8</sup>

#### *Estudios de imagen*

El estudio de gabinete de elección suele ser el ultrasonido transfontanelar, sin embargo su sensibilidad para ciertas disgenesias cerebrales o lesiones específicas puede resultar baja, por lo que debe complementarse con tomografía axial y resonancia magnética de cráneo. La resonancia magnética suele preferirse a la tomografía computada por su mejor resolución y nula radiación.<sup>3,5</sup>

#### *Electroencefalograma*

El electroencefalograma convencional se debe incluir en el estudio de los neonatos con sospecha de crisis convulsivas. Idealmente debe de incluir poligráfico, electrooculograma, electromiografía, electrocardiograma y monitorización respiratoria ya sea nasal o abdominal, también se debe de incluir preferentemente todos los electrodos, ya que si se reducen pueden disminuir su sensibilidad y su especificidad hasta menos del 80%. Típicamente se sugiere realizar en vigilia y en sueño, con una duración 1 hora, con maniobras de activación como: reactividad sonora, fótica y al dolor.

Los patrones electroencefalográficos nos pueden ayudar a realizar diagnósticos etiológicos y la posibilidad de establecer un pronóstico.<sup>10,15</sup>

### **TRATAMIENTO**

A pesar de la evidencia del ensayo clínico llevado a cabo con rigor metodológico por Painter y cols en 1999, en el que demostraba que la administración de fenobarbital o fenitoína era eficaz para el control de crisis en menos de 50% de los casos, casi una década más tarde, estos fármacos siguen siendo los más utilizados como tratamiento para las convulsiones neonatales.<sup>16</sup>

En un estudio realizado reciente en EEUU donde se encuesta a los responsables de las terapias intensivas neonatales demostró que la terapia antiepiléptica de primera elección sigue siendo fenobarbital hasta en un 94%.<sup>17</sup>

En México al igual que en los reportes de la literatura internacional la terapia antiepiléptica inicial suele ser fenobarbital 113/138.<sup>6</sup>

En cuanto a las propuestas que se han ofrecido para países en vías de desarrollo se encuentra la realizada por Patrick y cols en 2007, en los que se incluye las recomendaciones para el tratamiento de crisis convulsivas por trastornos metabólicos (Tabla 1) y la terapéutica con fármacos antiepilépticos (Tabla 2) en los que se incluyen únicamente antiepilépticos clásicos y donde se propone el uso de presentaciones de estos fármacos que no encuentran disponibles en México, como el fenobarbital intravenoso y el lorazepam.<sup>14</sup>

Tabla 1. Terapia para trastornos metabólicos como causas de crisis convulsivas.

	Terapia inmediata	Terapia de mantenimiento
Glucosa, solución al 10%	2 ml/kg IV	8 mg/kg/minuto IV
Gluconato de calcio, solución al 10% (9.4 mg de calcio elemental por cada ml)	2 ml/kg durante un periodo de 10 minutos (18 mg de calcio elemental por kilo).	8 mg/kg/día IV (75 mg de calcio elemental por kilo por día)
Sulfato de magnesio, solución al 50% (50 mg de magnesio elemental por cada ml)	0.25 l/kg IM	0.25 ml/kg IM cada 12 horas hasta obtener un magnesio sérico normal.
Sodio, solución al 3% (0.5 mEq/ml). Utilizado para hiponatremias severas, resultando en síntomas severos que incluyen crisis convulsivas, alteración del estado de alerta o signos de herniación.	1 ml/kg elevará el sodio en plasma 1 mEq / L. El objetivo es impedir las convulsiones, debe corregir el sodio ~ 4-6 mEq / L durante un periodo 1 a 2 horas, con un objetivo final de un sodio sérico de 125-130 mEq / L	Determinar la etiología de la hiponatremia y manejar con precaución las soluciones de mantenimiento.
Piridoxina	100 mg IV	

Tabla 2. Tratamiento con fármacos antiepilépticos

Fármaco	Dosis de inicio	Dosis de mantenimiento	Rangos terapéuticos	Vida media
Fenobarbital (Primera opción)	20 mg/kg IV/IM	3.5 mg/kg/día dividido en 12 horas o cada 24 horas. VO, IV o IM.	20-40 mcg/L	100 horas después de 5 a 7 días.
Fenitoína (segunda opción en caso de fallar fenobarbital)	15 a 20 mg/kg IV (con un intervalo de 30 a 45 minutos)	3.8 mg/(kg/día dividido por día cada 8 horas a cada 12 horas.	10-20 mcg/l	100 horas (40-200)
Diazepam	0.25 mg/kg IV (bolos)  0.5 mg/kg (rectal)	Se puede repetir 1 a 2 veces.	No aplica	31-54 horas
Lorazepam	0.05 to 0.1 mg/kg IV (después de	Se puede repetir	No aplica	31-54 horas

	2 a 5 minutos de la 1era dosis)			
--	---------------------------------	--	--	--

Como ya se comentó anteriormente que las opciones terapéuticas para las crisis convulsivas neonatales, tales como el fenobarbital y la fenitoína, carecen de eficacia y son potencialmente perjudiciales para el cerebro en desarrollo. Existen estudios en los que el uso de fármacos de antiepilépticos como topiramato y levetiracetam parece ser más efectivos tanto como anticonvulsivo y como agente neuroprotector.<sup>18,19</sup>

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en el que se utilizó topiramato en recién nacidos con neuroinfección como causa de crisis convulsivas neonatales refractarias al tratamiento de fármacos antiepilépticos clásicos. En cuatro de seis recién nacidos, las crisis convulsivas desaparecieron. Ninguno de los niños experimentaron los efectos secundarios resultantes del fármaco, ya sea durante su estancia hospitalaria o después del alta.<sup>18</sup>

En una cohorte retrospectiva en la que se incluyeron 23 neonatos con crisis convulsivas confirmadas electroencefalográficamente que recibieron levetiracetam. Levetiracetam se consideró eficaz si la administración se asoció con un 50% o más de reducción de crisis convulsivas en un período de 24 horas. Levetiracetam se inició con una media de edad conceptual de 41 semanas. La dosis inicial media fue de 6-16 mg / kg y la dosis máxima fue de 19 a 45mg / kg / día. No se observaron efectos adversos respiratorios o cardiovasculares.<sup>19</sup>

Sin embargo se necesita más y nuevos estudios para determinar la dosis óptima de topiramato y levetiracetam en los recién nacidos y comparar la eficacia de otros medicamentos anticonvulsivos.

## 5. JUSTIFICACIÓN

El riesgo de crisis convulsivas tiene un pico máximo en el período neonatal, especialmente en el prematuro. El riesgo de presentación de crisis convulsivas en el período neonatal es de 1.8 a 3.5 por cada mil nacidos vivos en EEUU. En prematuros, la incidencia es más elevada siendo en menores de 30 semanas de gestación de 3.9% que los neonatos mayores siendo 1.5%. En estudios realizados en unidades de cuidados intensivos neonatales la incidencia puede ser mas tan alta como 2.3%.<sup>1-3</sup>

En México existen pocos estudios realizados dirigidos a la población neonatal con crisis convulsivas y no existen estudios de este tipo realizados en la población del Instituto Nacional de Pediatría. La prevalencia reportada en el estudio de 2007 del Instituto Nacional de Perinatología tienen una prevalencia de crisis convulsivas neonatales de 0.89%, con una mayor incidencia en paciente prematuros, coincidiendo con la literatura internacional. Encontrando que en su población la etiología más frecuente de crisis convulsivas neonatales fue secundario a encefalopatía hipóxico-isquémica y el tratamiento de elección fue fenobarbital.<sup>6</sup>

Sabemos que la etapa neonatal es importante en cuanto al desarrollo cerebral y a la fisiología de los neurotransmisores, por lo tanto la presencia de crisis convulsivas puede tener una repercusión en el funcionamiento neurológico que se refleja en etapas posteriores. Lo cual se puede traducir en disminución de calidad de vida, aumento de gastos familiares e institucionales, ya que el paciente puede que en etapas futuras requiera un tratamiento farmacológico a

largo plazo, terapias de rehabilitación, asistencia regular a instituciones medicas, entre otros.

Por lo tanto la caracterización de la clínica de los neonatos en el Instituto nos proveerá gran información para sensibilizar al personal en contacto con este grupo de paciente para su identificación temprana; traduciéndose en disminución de impacto neurológico del paciente lo que se vera reflejado en menor gasto económico al familiar y a la institución, mejora de la calidad de vida de paciente y de su familia, incluso tener individuos productivos para la sociedad.

## **6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En los últimos 40 años ha existido un gran progreso en la neonatología especialmente en las terapias de soporte de vida y el cuidado de bebés prematuros, sin embargo, las tasas de daño neurológico siguen siendo elevadas.<sup>1</sup>

Si bien es cierto que la tecnología permite la sobrevivida de neonatos cada vez mas prematuros y gravemente enfermos, aun no se han desarrollado técnicas de detección temprana de daño neurológico o escalas de pronostico neurológico en esta población, así también no se ha logrado demostrar la efectividad de fármacos neuroprotectores como tratamiento en este grupo de población en riesgo neurológico. Entre las patologías asociadas con altas tasas de daño neurológico se encuentran las crisis neonatales y el reconocimiento de estas puede resultar difícil, ya que su presentación puede ser tan sutil como una apnea.<sup>2</sup> Esto resulta más evidente en terapias de cuidado intensivo neonatal ya que los pacientes se encuentran gravemente enfermos y las crisis pueden pasar desapercibidas para el personal encargado del paciente por la pobre familiarización y falta de suspicacia clínica para diferenciar de eventos convulsivos de los no convulsivos.

## **7. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la frecuencia, las características clínicas y manejo farmacológico de los neonatos que presentan crisis convulsivas evaluados en el Instituto Nacional de Pediatría del periodo de 2000 al 2012?

## **8. OBJETIVOS:**

- **General**
  - Describir la frecuencia, características clínicas y manejo farmacológico de los neonatos con crisis convulsivas que son evaluados en el Instituto Nacional de Pediatría.
- **Secundarios**
  - Describir las principales causas de crisis convulsivas en la población a estudiar.
  - Describir características de electroencefalograma y estudios de imagen de los neonatos admitidos en terapia intensiva neonatal.
  - Describir el manejo farmacológico que se proporciona a los neonatos con crisis convulsivas en este instituto y así poder realizar recomendaciones con fármacos ya aprobados para su uso en neonatos con menores efectos secundarios y con una mejor respuesta y tolerancia.

## **9. MATERIAL Y MÉTODOS**

Tipo de estudio:

Estudio transversal, retrolectivo, descriptivo, observacional.

Población objetivo:

Expedientes de neonatos con crisis convulsivas que recibieron tratamiento antiepiléptico

Población elegible:

Expedientes de neonatos admitidos a la terapia intensiva neonatal con diagnóstico de crisis convulsivas en el período de 2000 a 2012.

**Criterios de selección:**

Criterios de inclusión:

Expedientes de pacientes de 0 a 28 días de vida

Expedientes de neonatos de cualquier sexo

Expedientes de neonatos pretérmino y término

Expedientes de pacientes que fueron admitidos en la terapia intensiva neonatal con diagnóstico de crisis convulsivas en el período establecido para el análisis

Expedientes de pacientes que fueron tratados con antiepilépticos durante su hospitalización sin importar el tiempo del tratamiento

Criterios de exclusión:

Expedientes aquellos en los que no se incluyan:

Historia clínica

Nota de egreso

Descripción de tratamiento antiepiléptico

Descripción general del estudio:

Los expedientes elegibles con crisis convulsivas neonatales se captarán a través de las libretas de admisión del servicio de la terapia intensiva neonatal del Instituto Nacional de Pediatría, se recolectara los registros de los pacientes con diagnóstico de crisis convulsivas al ingreso al servicio ya mencionado en el periodo establecido.

Se evaluara los expedientes de cada uno de los pacientes que fueron detectados y aquellos en los que se cumplan con los criterios de inclusión se realizara la recolección de datos en el formato anexo al final de este texto, esta recolección será en dos tiempos, con el fin de que en la nota de ingreso se puedan captar los datos correspondientes a antecedentes maternos, prenatales y perinatales y a su nota egreso con el fin de recolectar la evolución durante su hospitalización. Al termino de la recolección de los datos, se procederá a realizar los análisis metodológicos correspondientes a cada variable y posteriormente se publicarán los datos obtenidos.

## **10. TAMAÑO DE MUESTRA**

Se analizarán todos los expedientes que cumplan con los criterios de inclusión en los registros del servicio del Instituto Nacional de Pediatría del instituto nacional de pediatría en el periodo de 2000 a 2012, no se hará calculo de tamaño de muestra, si no este será a conveniencia.

## **11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizara un análisis descriptivo de las variables continuas mostrando medidas de tendencia central y de dispersión : (edad materna, número de gestación)

Se presentaran frecuencias y proporciones de las variables categóricas: (enfermedad materna, antecedentes prenatales, control prenatal, tipo de parto,

reanimación avanzada, APGAR 1 minuto, APGAR 5 minutos, edad gestacional, peso al nacimiento, edad de inicio de las crisis, tipo de crisis, características del electroencefalograma, foco de electroencefalograma, ultrasonido transfontelar, imagen de resonancia magnética, tomografía axial computada, primer fármaco antiepiléptico, segundo fármaco antiepiléptico, tercer fármaco antiepiléptico, uso combinado de fármacos, control de crisis, tratamiento antiepiléptico de egreso, condición de egreso, diagnóstico etiológico.

Variables a estudiar:

Variable	Tipo	Definición operacional
Edad materna	Cuantitativa continua	Se registrará en el número de años de vida de la madre.
Número de gestación	Cuantitativa continua	Se considerará los embarazos anteriores aun si estos fueron abortos, óbitos, molas, considerando a los embarazos múltiples como 1 sola gestación.
Enfermedad materna	Cualitativas politómicas <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0= Ninguna</li> <li>• 1= No esta consignado en el expediente</li> <li>• 2= Diabetes gestacional</li> <li>• 3= Diabetes mellitus</li> <li>• 4= Hipertensión arterial inducida por el embarazo</li> <li>• 5= Preeclampsia</li> <li>• 6=Eclampsia</li> <li>• 7= Síndrome Hellp</li> <li>• 8= Otras</li> </ul>	<p><i>Ninguna:</i> No existe patología materna, se refiere sana.</p> <p><i>No consignado en el expediente:</i> No se encuentra mencionado en el expediente si la madre era sana durante el embarazo y tampoco se encuentre información respecto a patología.</p> <p><i>Diabetes gestacional:</i> Elevación de glucosa en ayuno mayor a 200 mg/dl a cualquier hora del día presente únicamente durante el embarazo.</p> <p><i>Diabetes mellitus:</i> Elevación de glucosa en ayuno 200 mg/día detectada previa a la gestación.</p> <p><i>Hipertensión inducida por el embarazo:</i> Presencia de hipertensión, proteinuria negativa. Se normaliza de la tensión arterial posterior 2 semanas del parto.</p> <p><i>Preeclampsia:</i> Gestación mayor de 20 semanas, con trastorno hipertensivo que</p>

		<p>puede ser: <b>Leve:</b> edema + (hasta la rodilla), Presión Arterial Media entre 106 y 125 mmHg, Proteinuria &lt; 2 g/24 horas. - <b>Severa:</b> edema +++, o anasarca, Presión Arterial Media &gt; 126 mmHg, Proteinuria &gt; 2,5 g/24 horas.</p> <p><b>Eclampsia:</b> Igual que preeclampsia solo se agrega eventos de crisis convulsivas materna.</p> <p><b>Otras:</b> Aquellas patologías que no sean las ya descritas.</p> <p><b>Síndrome de Hellp:</b> Referencia de que la madre es portadora de preeclampsia y presencia de: plaquetas &lt; 100.000, Transaminasa glutámico oxalacética &gt;70 UI, deshidrogenasa lactica &gt;600UI, bilirrubina &gt;1,2 mg/dL o esquistocitos en el frotis sanguíneo.</p> <p><b>Otras:</b> Se definirá dependiendo de la patología referida.</p>
Antecedentes prenatales	<p>Cualitativas politómicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0= Ninguno</li> <li>• 1= Infección de vías urinarias</li> <li>• 2= Cervicovaginitis</li> <li>• 3= Amenaza de aborto</li> <li>• 4= Amenaza de parto pretérmino</li> <li>• 5= Otras</li> </ul>	<p><b>General:</b> Se considerará a aquellas complicaciones durante el periodo gestacional referidas por la madre en la historia clínica.</p> <p><b>Infección de vías urinarias:</b> como sintomatología urinaria presente durante el embarazo y/o la presencia de examen general de orina con presencia de nitritos y piuria, urocultivo positivo.</p> <p><b>Cervicovaginitis:</b> como presencia de secreción vaginal fétida, acompañado de prurito y ardor vaginal.</p> <p><b>Amenaza de aborto:</b> la presencia de contracciones uterinas antes de las 28 semanas de gestación.</p> <p><b>Amenaza de parto</b></p>

		<p><i>pretermino</i>: la presencia de contracciones uterinas posterior a la semana 28 semanas y antes de las 34 semanas de gestación.</p> <p><i>Otras</i>: Aquellas patologías que no sea las ya descritas.</p>
Control prenatal	<p>Cualitativa dicotómica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1= Presente</li> <li>• 0=Ausente</li> </ul>	<p><i>Control prenatal</i>: Atención brindada en consultas por medico para la monitorización de la evolución del embarazo.</p> <p><i>Presente</i>: Se refiere en expediente que la madre no tuvo control prenatal.</p> <p><i>Ausente</i>: Se refiere en expediente que la madre no tuvo control prenatal.</p>
Tipo de parto	<p>Cualitativa politomica</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0=No se consignado en el expediente</li> <li>• 1=Cesárea</li> <li>• 2=Distócico</li> <li>• 3=Eutócico</li> </ul>	<p>No consignado en el expediente: No se encuentra información referida en el expediente.</p> <p>Cesárea: Neonato nacido por vía abdominal, mediante procedimiento quirúrgico.</p> <p>Distócico: Parto vaginal que presenta complicaciones.</p> <p>Eutócico: Parto vaginal que no presenta ninguna complicación</p>
Reanimación avanzada	<p>Cualitativa, dicotómica.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1=Presente</li> <li>• 0= Ausente</li> </ul>	<p>Reanimación neonatal avanzada: Ventilación con bolsa y mascarilla, intubación endotraqueal, masaje cardiaco, aplicación de adrenalina durante el periodo neonatal inmediato.</p>
APGAR 1 minuto	<p>Cualitativas dicotómica</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0=Menor de 6</li> <li>• 1=Mayor de 6</li> </ul>	<p>Calificación otorgada respecto a la escala APGAR al minuto y a los 5 minutos después del nacimiento, englobarla en menor de 6 y mayor de 6.</p> <p>Escala APGAR</p> <p>Coloración: 0= palidez/cianosis generalizada 1: Acrocianosis, 2: Rosado.</p> <p>Frecuencia cardiaca: 0:</p>



		<p>Ausente, 1: Menor 100, 2: Mayor a 100.  Tono muscular: 0: Ausente, 1: Semiflexión, 2: Movimiento 4 extremidades.  Respiración: 0: Ausente, 1: débil/irregular, 2: Fuerte/regular.  Reflejos: 0: Ausente, 1:Mueca, 2: Estornudo/Tos  Se realiza la suma de estas 5 áreas.</p>
APGAR 5 minutos	<p>Cualitativas dicotómica</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0=Menor de 6</li> <li>• 1=Mayor de 6</li> </ul>	<p>Calificación otorgada respecto a la escala APGAR al minuto y a los 5 minutos después del nacimiento, englobarla en menor de 6 y mayor de 6.  <b>Escala APGAR</b>  Coloración: 0= palidez/cianosis generalizada 1: Acrocianosis, 2: Rosado.  Frecuencia cardiaca: 0: Ausente, 1: Menor 100, 2: Mayor a 100.  Tono muscular: 0: Ausente, 1: Semiflexión, 2: Movimiento 4 extremidades.  Respiración: 0: Ausente, 1: débil/irregular, 2: Fuerte/regular.  Reflejos: 0: Ausente, 1:Mueca, 2: Estornudo/Tos  Se realiza la suma de estas 5 áreas.</p>
Edad gestacional	<p>Cualitativa politómica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0= Pretérmino</li> <li>• 1= Término</li> <li>• 2= Postérmino</li> </ul>	<p>Se realiza mediante la escala de Capurro cuantificadas en semanas, clasificándolo como:  Prematuros: menores de 36 semanas de gestación;  Término: 37 a 40 semanas de gestación; Postérmino: Mayores 41 semanas de gestación.</p>
Peso al nacimiento	<p>Cualitativa politómica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0= Mayor a 2500 gramos</li> <li>• 1= 2,499 mg-1,250</li> </ul>	<p>Se clasificara en una de estas categorías dependiendo de el peso registrado en gramos al nacimiento.</p>

	<p>gramos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2= Menor 1,250 gramos</li> <li>• 3= Mayor 4,000 gramos</li> </ul>	
Edad de inicio de crisis	<p>Cualitativa politómica :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primeras 24 horas de vida</li> <li>• 1-7 días de vida</li> <li>• Igual o mayor de 8 días de vida</li> </ul>	Se clasificara en estas categorías según la edad en días de inicio de crisis convulsivas.
Tipo de crisis:	<p>Cualitativa politómica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0= Clónicas</li> <li>• 1= Tónicas</li> <li>• 2= Mioclónicas</li> <li>• 3= Sutiles</li> <li>• 4= No consignado en el expediente</li> </ul>	<p>De acuerdo a la clasificación de por Volpe:</p> <p>Clónicas: Movimientos rítmicos que involucran cara, brazos, piernas o tronco, en una parte del cuerpo.</p> <p>Tónicas: Involucran ambas extremidades superiores e inferiores en extensión o flexión de los brazos con extensión de las piernas.</p> <p>Mioclónicas: Movimientos con mayor rapidez y con la predilección particular por los grupos musculares flexores.</p> <p>Sutiles: Desviación de mirada de manera horizontal o apertura de ojos, movimientos de masticación o episodios de apnea. Las crisis sutiles representa aquellas crisis que no corresponden a las clónicas, tónicas o mioclónicas.</p>
Características de electroencefalograma (EEG):	<p>Cualitativas politómica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0= Sin estudio</li> <li>• 1= Normal</li> <li>• 2= Paroxístico</li> <li>• 3= Brote-supresión</li> <li>• 4= Alteración del ritmo de base</li> </ul>	<p><i>Paroxístico:</i> se definirá aquel electroencefalograma que presente grafoelementos anormales para la edad correspondiendo a puntas, polipuntas, ondas agudas, ondas lentas.</p> <p><i>Brote supresión:</i> Actividad alterna de brotes de actividad Delta, seguidos de un periodo de atenuación de voltaje, de varios segundos o minutos de duración.</p>

		<i>Alteración de ritmo de base:</i> Actividad eléctrica no correspondiente lo esperado para la edad del paciente.
Foco de EEG:	<p>Cualitativa politómica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 0= Sin estudio</li> <li>● 1=Focal</li> <li>● 2=Multifocal</li> <li>● 3=Generalizado</li> </ul>	<p><i>Focal:</i> Alteración paroxística entendida por esta como la presencia de puntas, ondas agudas, ondas lentas en una sola región cerebral.</p> <p><i>Multifocal:</i> Alteración paroxística en 2 o más regiones cerebrales independientes.</p> <p><i>Generalizado:</i> Alteración paroxística que se presenta de manera súbita en todas las regiones cerebrales.</p>
Ultrasonido (USG) transfontanelar	<p>Cualitativa politómica</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 0= Sin estudio</li> <li>● 1= Normal</li> <li>● 2= Anormal:</li> <li>● Describir anomalidad.</li> </ul>	<p><i>Anormal:</i> Reporte emitido por radiología alterado, sin importar alteración.</p> <p><i>Normal:</i> Reporte emitido por radiología como normal.</p> <p>Se especificara el tipo de anomalidad hallada en el estudio.</p>
Tomografía axial computada (TAC)	<p>Cualitativa politómica</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 0= Sin estudio</li> <li>● 1= Normal</li> <li>● 2= Anormal:</li> <li>● Describir anomalidad.</li> </ul>	<p><i>Anormal:</i> Reporte emitido por radiología alterado, sin importar alteración.</p> <p><i>Normal:</i> Reporte emitido por radiología como normal.</p> <p>Se especificara el tipo de anomalidad hallada en el estudio.</p>
Imagen de resonancia magnética (IRM)	<p>Cualitativa politómica</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 0= Sin estudio</li> <li>● 1= Normal</li> <li>● 2= Anormal:</li> <li>● Describir anomalidad.</li> </ul>	<p><i>Anormal:</i> Reporte emitido por radiología alterado, sin importar alteración.</p> <p><i>Normal:</i> Reporte emitido por radiología como normal.</p> <p>Se especificara el tipo de anomalidad hallada en el estudio.</p>
1er fármaco antiepiléptico	<p>Cualitativa politómica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 0=No recibió tratamiento</li> <li>● 1= Fenitoína</li> <li>● 2= Fenobarbital</li> </ul>	Nombre del primer fármaco utilizado para manejo antiepiléptico.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3= Levetiracetam</li> <li>• 4= Oxcarbazepina</li> <li>• 5= Vigabatrina</li> <li>• 6= Valproato de Magnesio</li> <li>• 7= Topiramato</li> </ul>	
2do fármaco antiepiléptico	Cualitativa politómica	Nombre del segundo fármaco utilizado para manejo antiepiléptico.
3er fármaco antiepiléptico	Cualitativa Politómica	Nombre del tercer fármaco utilizado para manejo antiepiléptico.
Uso de múltiples fármacos	Cualitativa politómica	Nombres de los fármacos utilizados en conjunto.
Tratamiento antiepiléptico de egreso	Cualitativa politómica <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0=No recibió tratamiento</li> <li>• 1= Especificar nombre de fármaco/fármacos.</li> <li>•</li> </ul>	Nombre de fármaco o fármacos que el paciente recibió a su egreso.
Condición al egreso	Cualitativa politómica <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0=No especificado</li> <li>• 1=Normal</li> <li>• 2=Espasticidad</li> <li>• 3=Hipotónia</li> <li>• 4=Microcráneo</li> <li>• 5=Macrocráneo</li> <li>• 6=Gastrostomía</li> <li>• 7=Traqueostomía</li> </ul>	Se definirá de la siguiente forma: No especificado: No se encontró información en el expediente de condición al egreso. Normal: Con exploración neurológica sin alteraciones, con hitos del desarrollo acordes a la edad. Espasticidad: Aumento de tono muscular. Hipotónia: Disminución de tono muscular. Microcráneo: Perímetro cefálico por lo menos dos desviaciones estándar comparado con la talla. Macrocráneo: Perímetro cefálico por lo mayo dos desviaciones estándar comparado con la talla. Otras: Se definirá dependiendo de la condición descrita. Gastrostomía: Aquel paciente que sea portador de gastrostomía para su alimentación. Traqueostomía: Aquel paciente que sea portador

		de traqueostomía.
Control de crisis al egreso	<p>Cualitativa politómica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 0=Sin control de crisis</li> <li>● 1=Control absoluto de crisis</li> <li>● 2=Control de crisis &gt;50%</li> <li>● 3=Control de crisis &lt;50%</li> <li>●</li> </ul>	<p>De definirá de la siguiente forma:</p> <p>Sin control de crisis: Persistencia del mismo o mayor numero de crisis al ingreso.</p> <p>Control absoluto de crisis: Ausencia de crisis por lo menos 72 horas previas a su egreso.</p> <p>Control &gt;50%: disminución en una proporción mayor a 50% del numero de crisis a su ingreso.</p> <p>Control &lt;50%: Persistencia de mas del 50% del numero de crisis a su ingreso.</p>
Diagnostico etiológico	Cualitativa politómica	<p>Nombre de etiología:</p> <p>Se describirá según la etiología que corresponda.</p>

## 12. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio se llevará a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos en acuerdo con los principios y las directrices que establecen las buenas prácticas clínicas de conformidad con los principios enunciados en la declaración de Helsinki de 1964, y con el apoyo en lo previsto en la ley general de salud en el reglamento de la ley general de salud en materia de prestación de servicios de atención médica.

Estos mecanismos de seguridad consistirán en:

- La revisión de este proyecto por el comité de investigación del Instituto Nacional de Pediatría
- Se archivara la información registrada del estudio durante el plazo mínimo de 2 años
- Se asegura la confidencialidad de la información del estudio así como de la identidad de los pacientes.

## 13. RESULTADOS

Entre 2007 y 2012 se realizaron 2736 estudios de electroencefalografía, en el Instituto Nacional de Pediatría, de los cuales 149 fueron en recién nacidos, lo que representa 5.4 %.

En el periodo del estudio se ingresaron 1,774 neonatos a la institución por lo que se calcula una prevalencia de 3.1% de crisis convulsivas neonatales en esta población.

De los 149 pacientes con sospecha inicial de crisis convulsivas este diagnóstico se confirmó en 56 ( 37.58%), otros diagnósticos fueron enfermedad por reflujo gastroesofágico, encefalopatía hipóxico-isquémica, encefalopatía metabólica, apneas secundarias.

En esta serie se encontró una media para la edad materna de 27.52 años (rango 17-41; desviación estándar  $\pm 7,689$ ). En 52 (92.9%) paciente las madres recibieron un control prenatal adecuado; con una media de 2.55 (rango 1-7; desviación estándar  $\pm 1.617$ ) de gestaciones. Encontramos embarazo fisiológico en 17/56, 13 (23.2%) infección de vías urinarias, 4 (7.1%) infección de vías urinarias asociada a cervicovaginitis, 5 (8.9%) hipertensión inducida por el embarazo y 4 (7.1%) tuvieron preeclampsia. Tabla 1.

<b>Tabla 1. CONDICIONES DEMOGRAFICAS DEL EMBARAZO</b>				
	Mínima	Máxima	Media	Desviación estándar
<i>Edad materna</i>	17	41	27.52	$\pm 7,689$
<i>Número de gestación</i>	1	7	2.55	$\pm 1.617$
<i>Control prenatal</i>	Frecuencia (n=)	Porcentaje %		
Presente	52	92.9		
Ausente	4	7.1		
<i>Complicaciones maternas durante el embarazo</i>				
Ninguno	17	30.4		
Infección de vías urinarias (IVU)	13	23.2		
Cervicovaginitis (CV)	4	7.1		
IVU + CV	4	7.1		
Amenaza de aborto (AA)	2	3.6		
IVU + AA	4	7.1		
Amenaza de parto pretérmino (AP)	2	3.6		
IVU + AP	4	7.1		
Incompatibilidad ABO	1	1.8		
<i>Ingesta de fármacos</i>				
Metformina	1	5.4		
Valproato de Magnesio	1			
Magnesio	1			
Metoclopramida				
Placenta previa	2	3.6		
<i>Patología materna durante el embarazo</i>				
Ninguno	40	71.4		
Hipertensión	5	8.9		

inducida por el embarazo		
Diabetes gestacional	2	3.6
Diabetes mellitus	1	1.8
Preeclampsia	4	7.1
Eclampsia	1	1.8
Síndrome de Hellp	1	1.8
Epilepsia	1	1.8
Litiasis renal	1	1.8

En cuanto al tipo de parto, 31 (55.4%) fueron cesáreas y en 10 (17.9 %) la indicación fue la patología materna. Tabla 2.

	Frecuencia (n=)	Porcentaje %
Eutócico	19	33,9
Distócico	6	10,7
Cesárea	31	55,4

De los casos 42 fueron masculino (75%); 49 (87.5%) de término con peso al nacimiento entre 2,500 gramos a 4,000 gramos. En 13 (23.2%) de los neonatos ingresados al estudio recibieron reanimación neonatal avanzada. La calificación de APGAR mayor a 7 al minuto y a los cinco minutos se presentó en 37 (66.1%) y 44 (78.6%) respectivamente. Tabla 3.

	Frecuencia (n=)	Porcentaje %
<b>Sexo</b>		
Masculino	42	75
Femenino	14	25
<b>Edad de gestación</b>		
Término		
Posttérmino	49	87.5
Pretérmino	0	0
35-36 SDG		
31-34 SDG	2	3.6
24-30 SDG	3	5.4
	2	3.6

<i>Peso al nacimiento</i> 2,500 – 4,000 gramos			
2,499- 1,250 gramos	47	83.9	
Menos 1,249 gramos	8	14.3	
Mayor 4,001 gramos	1	1.8	
	0	0	
<i>Reanimación avanzada</i>	13	23.2	
<i>APGAR 1 minuto</i>			
= o >7	19	33.9	
= o < 6	37	66.1	
<i>APGAR 5 minutos</i>			
= o >7	44	78.6	
= o < 6	12	21.5	

La edad de inicio de crisis convulsivas tuvo una media de 10.07 días ( rango 1-28, desviación estándar  $\pm 9.018$ ). El tipo de crisis más frecuente fueron sutiles en un 20 (35.7%) seguidas por crisis clónicas en 13 (23.2%), 2 (3.5%) desarrollaron estado epiléptico y 1 (1.7%) desarrollo crisis refractarias al manejo inicial. Tabla 4.

	Mínima	Máxima	Media
Edad de inicio de crisis convulsivas (días)	1	28	10.07
	Frecuencia (n=)	Porcentaje (%)	
Tipo de crisis			
Sutiles	20	35.7	
Clónicas	13	23.2	
Tónicas	10	17.9	
Mioclónicas*	7	12.5	
Estado epiléptico	2	3.6	
	1	1.8	
<b>REFRACTARIAS</b>			

\* Un paciente con crisis mioclónicas se clasificó como Síndrome Otahara.

La encefalopatía hipóxico-isquémica fue la causa más frecuente en 18 (32.1%) secundaria asfisia perinatal y estado postparo. Tabla 5.



<b>Tabla 5. Etiología</b>		
Encefalopatía hipóxico-isquémica		
Secundaria a asfixia perinatal	15	26.7
Aspiración meconio	1	1.8
Estado postparto*	1	1.8
Cardiopatía congénita	1	1.8
Hernia diafragmática		
Infeccioso		
Sepsis neonatal temprana*	2	3.6
Sepsis neonatal tardía*	6	10.7
Meningitis	2	3.6
Complejo TORCH	3	5.4
Encefalopatía hiperbilirrubinémica	4	7.1
Desequilibrio hidroelectrolítico		
Deshidratación	2	3.6
Hipocalcemia	2	3.6
Hiponatremia	1	1.8
Hipocalcemia	1	1.8
Error innato del metabolismo	2	3.6
Hemorragias intracraneales intraventricular		
Grado I	1	1.8
Grado II	1	1.8
Grado IV	1	1.8
Hemorragia subdural	1	1.8
Disgenesia cerebral		
Agenesia de cuerpo caloso	1	1.8
Hidrocefalia congénita + Mielomeningocele*	2	3.6
Criptogenica	6	10.7
* Coexistieron más de una posible etiología.		

En la evaluación de los neonatos con crisis convulsivas se realizó electroencefalograma en 55 pacientes (98.2%), 32 (57.1%) fueron paroxísticos; las descargas multifocales se encontraron en 20 (35.7%), seguido por descargas frontales en 12 (21.4%). Tabla 6.

<b>Tabla 6. Características Electroencefalograma</b>		
	Frecuencia (n=)	Porcentaje (%)
Características de EEG	1	1.8
Sin estudio	8	14.3
Normal	32	57.1
Paroxístico	6	10.7
Depresión	3	5.4

del voltaje Brote- supresión Paroxístico + Depresión del voltaje	6	10.7
Sitio de descarga	20	45.4
Multifocal	6	13.6
Generalizado	12	27.2
Frontal	4	9
Temporal	1	2.2
Parietal	1	2.2
Occipital		

Se practicaron los siguientes estudios de imagen: 47 (83.9%) ultrasonido transfontanelar, 31 (54%) fueron anormales, 11 (19.6%) con edema cerebral. De los pacientes con ultrasonido transfontanelar anormal a 7 (22.5%) se realizó tomografía axial computada; 5 (71.4%) fueron anormales; mientras que 4/5 pacientes con USG transfontanelar normal, se detectó anomalía en TAC de cráneo. Se realizó imagen de resonancia magnética en 11 (19.6%), 10 (90.9%) fueron anormales; con atrofia cortico-subcortical en 4 (36.3%).

En 30 pacientes se realizaron potenciales evocados auditivos de tallo cerebral, 22 (73.3%) reportados con hipoacusia y 8 (26.6%) normales. Tabla 7.

	Frecuencia (n=)	Porcentaje (%)
<i>USG transfontanelar</i>		
Sin estudio		
Normal	8	14.3
Edema cerebral	25	44.6
HIV	11	19.6
Atrofia cortico- subcortical	3	5.4
Hidrocefalia	4	7.1
Leucomalacia periventricular	3	5.4
	1	1.8
<i>TAC cráneo:</i>		
Sin estudio		
Normal		
Leucomalacia periventricular	42	75
Atrofia cortical	5	8.9
Hematoma parenquimatoso	2	3.6
Hidrocefalia	1	1.8
Hemorragia subdural	1	1.8
Disgenesia cuerpo caloso	1	1.8
Chiari tipo 2 + Hidrocefalia	1	1.8
Edema cerebral	1	1.8

<i>IRM cerebral</i>				
Sin estudio				
Normal				
Atrofia	cortico-		45	80.4
subcortical			1	1.8
Leucomalacia			3	5.4
periventricular			4	7.1
Edema cerebral			1	1.8
Disgenesia	cuerpo		1	1.8
calloso			1	1.8
Chiari tipo 2	+			
Hidrocefalia				
<i>PEAT</i>				
Sin estudio			26	46.4
Audición normal			8	14.3
Hipoacusia			22	39.2

Se utilizó como primer fármaco DFH en 38 (67.9%), fenobarbital en 13 (23.2%) y levetiracetam en 3 (5.4%). En 30 (53%) pacientes se requirió un segundo fármaco, 21 (70%) utilizó fenobarbital, como tercer fármaco antiepiléptico el levetiracetam en 83.3%(n=5). La combinación más utilizadas fue fenobarbital + levetiracetam en 8.9% (n=5).

Se egresaron sin tratamiento antiepiléptico 9 (16%) pacientes, 27 (48.2) con fenobarbital, y 7 (12.5%) levetiracetam. Tabla 8.

	Frecuencia (n=)	Porcentaje (%)
<i>1er fármaco antiepiléptico</i>		
Fenitoína (DFH)		
Fenobarbital (FNB)	40	71.5
	13	23.2
	3	5.4
Levetiracetam (LEV)		
<i>2do fármaco antiepiléptico</i>		
No recibieron Fenobarbital	26	46.4
Levetiracetam	21	37.5
Valproato	3	5.4
de Magnesio (AVP)	4	7.1
	2	3.6
Oxcarbazepina (OXC)		

3er FÁRMACO antiepiléptico No recibieron		
Levetiracetam	50	89.3
	5	8.9
	1	1.8
Oxcarbazepina		
4to FÁRMACO antiepiléptico No recibieron	55	98.2
Vigabatrina (VIG)	1	1.8
Uso combinado de fármacos	10	17.9
No recibieron	46	82.1
Tratamiento al egreso		
Ninguno		
Fenobarbital	9	16.1
Levetiracetam	27	48.2
Fenitoína	7	12.5
	4	7.1
Oxcarbazepina	2	3.6
Valproato	2	3.6
Magnesio	5	8.9
Con biterapia		

El control de crisis convulsivas fue en 49 (87.5%) en las primeras 24 horas posterior al inicio del tratamiento antiepiléptico Tabla 9.

A su egreso 17 pacientes eran aparentemente normal, 20 (35.7%) tenían espasticidad y 13 (23.2%) hipotonía. Tabla 10.

	Frecuencia (n=)	Porcentaje (%)
Normal	17	30.4
Espasticidad	20	35.7
Hipotónico	13	23.2
Manifestaciones múltiples*	6	10.7
* Microcefalia, macrocráneo, traqueotomía y gastrostomía concomitante con espasticidad.		

#### 14. DISCUSIÓN

La población incluida en esta serie fueron neonatos que requirieron atención de tercer nivel, en su mayoría con patologías graves y/o estados críticos y con tratamientos previos a su ingreso y ninguno de ellos fue admitido en las primeras 24 horas de vida, ya que el Instituto Nacional de Pediatría no cuenta con sala de maternidad.

La prevalencia de crisis convulsivas neonatales en un centro de atención de tercer nivel fue de 3.1%, lo cual es mayor con lo reportado en literatura internacional de unidades de cuidados intensivos neonatales por Sivaswamy y Mizrahi (3,4) quienes informan una incidencia de 2.3%, mientras que Ríos y cols (6) en el Instituto Nacional de Perinatología reportan una incidencia de 0.89%.

Respecto a los antecedentes maternos, 40 (71.4%) de las madres fueron sanas, con control prenatal adecuado. En 39 informaron complicaciones como infección de vías urinarias, cervicovaginitis, amenaza de aborto, coincidiendo con los factores de riesgo descritos por Seshia y cols. (5)

En esta serie el 87.5% de pacientes con crisis convulsivas fueron neonatos de término con peso dentro de lo esperado, lo que es contrastante con lo que comenta Tung Huang y cols (2) quienes reportan una mayor incidencia de crisis neonatales en prematuros y con peso bajo al nacimiento, la diferencia anterior se relaciona con el tipo de población que puede ser trasladada al Instituto Nacional de Pediatría.

El inicio de los eventos de crisis convulsivas tuvo una media de 10 días en nuestro estudio, lo cual es más tardío que lo informado por Volpe (8), quién determina que las crisis neonatales son más frecuentes las primeras 24 horas de vida, esto se explicado por la edad de ingreso al instituto, ya que en la mayoría fue después de la 1era semana y no se cuenta con datos confiables de los primeros días.

Las crisis sutiles fueron las más frecuentes con un 35.7%, este tipo de crisis han sido reportados con mayor frecuencia en pacientes prematuros (8); al ser este un estudio retrospectivo, únicamente se obtuvieron datos del expediente lo cual limita la calidad de información respecto a las características de las crisis, aunado a la falta de estudios de video electroencefalografía, el cual es considerado como el estudio óptimo para poder establecer con certeza el diagnóstico y caracterizar las crisis convulsivas en la etapa neonatal (10,15).

La etiología más frecuente en nuestro estudio al igual que lo reportado por Ríos y cols fue la encefalopatía hipóxico-isquémico, más frecuente secundaria a asfisia perinatal hasta con una 26.7%, entidad que resulta potencialmente prevenible a base de la buena atención pre, peri y post natal, pues como comenta Seshia y cols (5) en países de vías en desarrollo existe una alta incidencia de patologías potencialmente prevenibles que por múltiples factores no son atendidas adecuadamente, como la asfisia, las hemorragias intracraneales secundarias a deficiencia de vitamina K, entre otras. Sin embargo existen otras las etiologías poco comunes, que con exámenes rutinarios son potencialmente detectables y tratables, como los errores innatos del metabolismo, que se detectan con un tamiz metabólico ampliado, así como trastornos de la migración neuronal que pueden detectarse con estudios de neuroimagen.

En este estudio el 5.4% presento de hemorragia intraventricular la cual es según Sheisha y Volpe (5,8) es causa frecuente de crisis convulsivas neonatales, esto en relación al bajo numero de prematuros registrados en nuestro estudio.

En el 98.2% de los pacientes se realizó electroencefalograma, encontrándose en 57.1% alteraciones paroxísticas, en 10.7% alteraciones subcorticales, 5.4% brote supresión; Nagarajan y cols (10) refieren que debido a la inmadurez neurológica y específicamente debido a la sinaptogénesis incompleta los neonatos sobre todos los prematuros no presentan las alteraciones paroxísticas corticales y pueden presentarse también alteraciones subcorticales como manifestaciones electroencefalográficas, en esta patología. Así también este autor habla de la importancia de video-EEG para la tipificación óptima de las crisis convulsivas en este grupo de edad; sin embargo en nuestra serie no se realizaron ningún video-EEG.

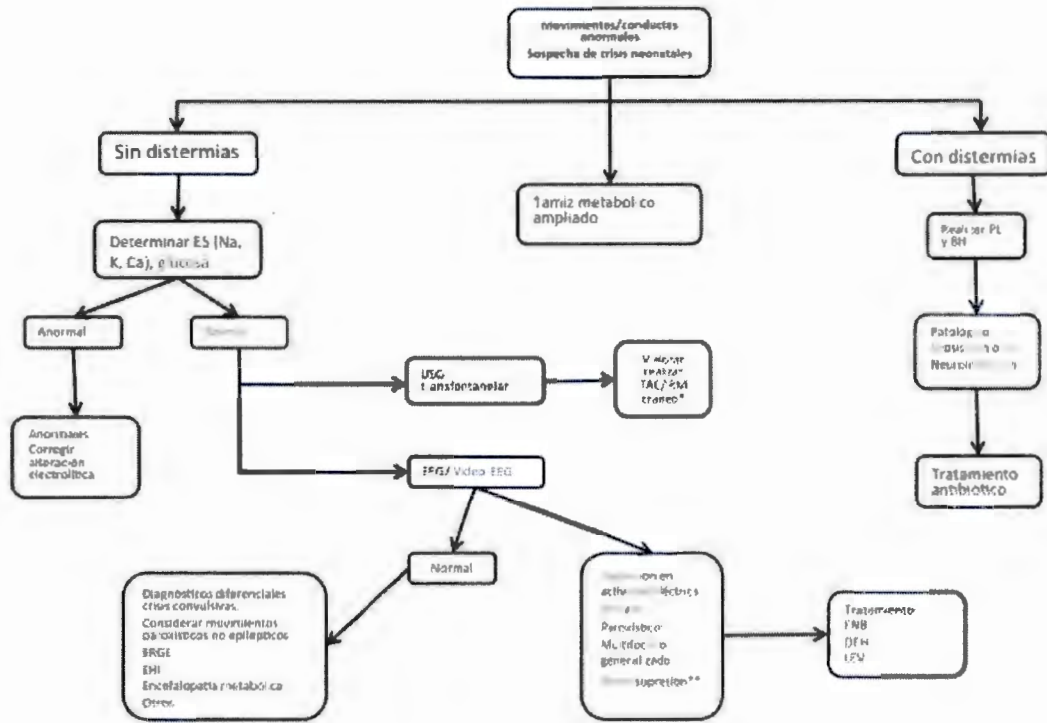
Respecto a los estudios de imagen en los neonatos con crisis convulsivas, Sivaswamy y cols (3) refiere que la resonancia de cráneo es preferible a la TAC de cráneo y la USG transfontanelar pues tiene una mayor sensibilidad para la identificación de malformaciones cerebrales, daño isquémico, entre otras, sin embargo Seshia (5) comenta que el ultrasonido transfontanelar juega un rol importante ya que este método de estudio es poco invasivo, con mayor accesibilidad y presente en la mayoría de los institutos de tercer nivel, por lo que lo considera aun el estudio de primera elección para este tipo de pacientes, sin embargo teniendo en cuenta sus limitantes y también las características de cada paciente.

En México no contamos con fenobarbital intravenoso que es el fármaco de 1era línea para el manejo de las crisis convulsivas neonatales (2-6, 14,17,19), por lo que en nuestra serie la fenitoína intravenosa fue el primer fármaco que se utilizó en el 71.5% de los pacientes; sin embargo con los nuevos fármacos antiepilépticos como el levetiracetam que se encuentra intravenoso en nuestro país y con los estudios que demuestran seguridad y eficacia en la población neonatal esto podría modificarse en un futuro.

En cuanto al tratamiento antiepiléptico de egreso, el fármaco más utilizado fue fenobarbital coincidiendo con la literatura nacional e internacional como reporto Ríos, Sankar y Patrick. (6,14,16) A 9 pacientes se egreso sin tratamiento antiepiléptico, los cuales correspondieron a pacientes con desequilibrio electrolítico en los que fue corregido su problema de base y se decidió egreso sin fármaco antiepiléptico.

El 69.7% se considero de alto riesgo para presentar daño neurológico crónico por las condiciones clínicas a su egreso, por lo que estos pacientes requieren estimulación temprana así como una intervención oportuna de terapia de rehabilitación, también un estrecho seguimiento por neurología para detectar patologías concomitantes que puedan repercutir en una desviación del desarrollo neurológico.

Las crisis convulsivas neonatales siguen siendo un reto diagnóstico para el personal de salud; es necesaria la sensibilización y la sistematización de su evaluación para así lograr una detección y tratamiento oportuno de dicha patología y con esto tener un mejor pronóstico.



EEG: electroencefalograma, EHI: Encefalopatía hipoglucémica, ERGE: Enfermedad gastroesofágica, ES: Electroencefalograma, Na: Sodio, K: Potasio, Ca: Calcio, SNC: sistema nervioso central, USG: Ultrasonido, TAC: Tomografía axial de cráneo, DM: Densidad mineral, BH: hemograma, EHI: Encefalopatía hipoglucémica, BRGE: Reflujo gastroesofágico.

\* Valorar nivel de actividad eléctrica en EEG en el contexto del paciente.

\*\* Característica de mal pronóstico: sospechar en Síndrome Ohtahara, encefalopatía metabólica temprana, discefalopatía metabólica.

#### 14. BIBLIOGRAFÍA

1. Bonifacio S, Hannah C., Peloquin S and Ferriero D. A new neurological focus in neonatal intensive care. *Nature reviews neurology*. 2011 September; (7): 485–494.
2. Li-Tung Huang, You-Lin Tain, Ming-Chi Lai , San-Nan Yang. Neonatal seizures: Dialogues between clinic and bench. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2012 (111), 239-244
3. Sivaswamy L. Approach to Neonatal Seizures. *Clinical Pediatrics*. 2011 September; (51): 415-425-
4. Mizrahi E-M.. Neonatal Seizures. *Pediatrics epilepsy. Diagnosis and Therapy. Demos. Third Edition.* 229-239
5. Seshia S-S, Huntsman R-J, Lowry N-J, Seshia M, Yager J-Y. Neonatal seizures: Diagnosis and managment. *Chin J Contempt Pediatr*, 2011 February: (13): 81-100.
6. Ríos B-A, Rey L, Ibarra J, Olivas E. Prevalencia de crisis convulsivas neonatales en el Instituto Nacional de Perinatología. *Rev Mex Neuroci*. 2007; (4):360-366.
7. Pembegul Y, Burak T, Bari E Emine E. Evaluation of Etiologic and Prognostic Factors in Neonatal Convulsions. *Pediatric Neurology* 2012 (47) 186-192.
8. Volpe J-J. Neonatal seizures.. *Neurology of the Newborn*. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2008: 203-244.
9. Engel J-J..Report of the ILAE Classification Core Group. *Epilepsia*. 2006 March; (9):1558–1568.
10. Nagarajan L Palumbo L, Ghosh S. Classification of clinical semiology in epileptic seizures in neonates. *European journal of paediatric neurology*. 2012 November; (16): 118- 125
11. Yamamoto H, Okumura A, Fukuda M. Epilepsies and epileptic syndromes starting in the neonatal period. *Brain & Development*. 2011 October; (33):213–220.
12. Dulac O. Epileptic Encephalopathy. *Epilepsia*, 2001 (42):23–26.
13. Yamatogi Y, Ohtahara S. Epileptic Encephalopathies in Early Infancy With Suppression-Burst. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2002 (6):398–407.
14. Patrick J, Elia M, Engel J-J., Guerrini R, Mizrahi E-M, Moshe, S-L and Plouin P. Proposal of an Algorithm for Diagnosis and Treatment of Neonatal Seizures in Developing Countries. *Epilepsia*, 2007;(6):1158–1164.
15. Cherian P-J, Swaete R-M, Visser G-H. Technical standars for recording and interpretation of neonatal electroencephalogram in clinical practice. *Ann Indian Acad Neurol*. 2009 December;(1): 58-70.
16. Sankar R, Painter MJ. Neonatal seizures: After all these years we still love what doesn't work. *Neurology* 2005;64:776-7.
17. Bartha A, Shen J, Katz KH, et al. Neonatal seizures: Multicenter variability in current treatment practices. *Pediatr Neurol* 2007;37:85-90.
18. Glass H-C, Poulin C, and Shevell M-I. Topiramate for the Treatment of Neonatal Seizures. *Pediatr Neurol* 2011;(44): 439-442.
19. Abend N-S, Gutierrez-Colina A, Heather M-M. Levetiracetam for Treatment of Neonatal Seizures. *J Child Neurol* 2011 (26): 465