

CONVULSIONES NEONATALES (CN)

Dr. Felipe Castro V.,
Dra. Ximena Varela E. y
Dra. Macarena Bertrán F.

Introducción

Las crisis epilépticas representan una de las manifestaciones más frecuentes de alteración neurológica en el período neonatal. Las CN se deben a descargas neuronales hipersincrónicas y/o excesivas que conllevan una manifestación clínica y/o electroencefalográfica, que pueden agravar el daño cerebral preexistente o determinar per se un mal pronóstico del neurodesarrollo, por lo que su reconocimiento y tratamiento oportuno es una emergencia.

Los recién nacidos (RN) tienen mayor riesgo de CN en relación a otros grupos etarios, teniendo una incidencia estimada de 2,4 a 5 por 1000 RN vivos en RN de término (RNT) y de 13,5 a 57,5 por 1000 RN vivos en RN de pretérmino (RNPT) y RN de muy bajo peso de nacimiento (menor de 1.000 grs).

Fisiopatología

El potencial negativo intracelular es mantenido por la bomba sodio-potasio dependiente de ATP. En caso de falla energética (por ejemplo en caso de hipoxia-isquemia o hipoglicemia) se produce un influjo de iones de sodio al interior de la célula, provocando despolarización masiva, desencadenando así una crisis epiléptica. Por otro lado, en el cerebro del RN la hiperexcitabilidad es un elemento clave para el proceso de sinaptogénesis y plasticidad neuronal, determinada por una elevada expresión de receptores glutamatérgicos ionotrópicos NMDA y AMPA, siendo el glutamato el principal neurotransmisor excitatorio. Contribuye a esta mayor hiperexcitabilidad en el cerebro inmaduro la acción paradójica que ejerce el Ácido Gama Aminobutírico (GABA), principal neurotransmisor inhibitorio. En el cerebro del RN, predomina el correceptor NKCC1, el que mantiene el cloruro en altas concentraciones en el espacio intracelular, con lo cual la apertura de canales gabaérgicos produce salida de cloro hacia el espacio extracelular, provocando despolarización neuronal.

Tabla 1. Clasificación de crisis epiléptica (adaptado de Volpe)

	Manifestaciones clínicas	Electroencefalografía (EEG)	Cambios autonómicos	Diagnóstico diferencial
Sútiles 65 % Especialmente RNPT	Parpadeo, desviación de la mirada, movimientos (mov) oculares aleatorios o nistagmus, mov. orobucolingual, mov. progresión (pedaleo, nado) o apneas	Comúnmente asociado a alteraciones en EEG.	Cambios en frecuencia cardíaca, presión arterial, desaturación salivación	Movimientos normales del RN, reflejos arcaicos, apneas centrales
Clónicas 20% Especialmente RNT	Movimientos rítmicos lentos Focales: cara, axial o extremidad Multifocales: migratorio sin marcha jacksoniana	Comúnmente con correlato en EEG		Tembor, clonus, hiperesplexia
Tónicas 10%	1-Focales: cambios posturales lentos en una extremidad (EE) o postura asimétrica de tronco o cuello 2-Generalizadas: extensión o flexión de 4 EE	1-Comúnmente con crisis en EEG 2-Infrecuente asociación con crisis en EEG	Positivos	Fenómenos de liberación de tronco (descortización, descerebración)
Micclónicas (5%) Sugieren EIM	1-Focales (mov. bruscos y breves de una EE superior). y multifocales (mov. asincrónicos de varias partes del cuerpo) 2-Generalizadas, mov. en flexión de 2EE superiores	1- Infrecuente correlato EEG 2- Con correlato EEG		Micclonia benigna del sueño, micclonia benigna del RN

Etiología:

Las causas de las CN varían según las series, siendo la encefalopatía hipóxico isquémica la más frecuente en la mayoría de los trabajos, llegando hasta un 57 % según Loman et al (2014, 221 pacientes mayores de 37 semanas EG). En esta misma serie, la siguen los trastornos metabólicos o electrolíticos (10,9%), las hemorragias intracraneales (9%), infarto arterial isquémico o trombosis venosa (7,7%), infecciones agudas del SNC (6,3 %), malformación del desarrollo cortical (3,2%) errores innatos del metabolismo (2,3 %) síndromes epilépticos del RN (0.5 %) e intoxicaciones (0,5%).

Diagnóstico

Las CN requieren de un alto grado de sospecha, sobre todo en casos con factores de riesgo (Tabla 2). Dado que la observación clínica tiene una sensibilidad de 50% y que frecuentemente existe disociación electroclínica entre las crisis y los hallazgos del EEG, el video monitoreo EEG constituye el Gold Standard para el diagnóstico y manejo de las CN. Debido a que este recurso no siempre está disponible, se ha planteado el monitoreo EEG de amplitud integrada como una alternativa, pero actualmente no existe evidencia que permita reemplazarlo por el EEG tradicional.

Tabla 2: Factores de riesgo de CN

Maternos	Intraparto	Recién Nacido
Edad > 40 años	Sufrimiento fetal agudo	Prematuridad
Primigesta	Disrupción placentaria	Bajo peso de nacimiento
Diabetes gestacional	Prolapso de cordón	RN postérmino (>42 sem)
	Corioamnionitis	Sexo masculino

Tabla 3: Estudio sugerido según antecedentes clínicos

Estudio de 1ª línea:

- Exámenes bioquímicos: glicemia, calcemia, magnesemia, gases en sangre, electrolitos plasmáticos, uremia, creatininemia, amonemia, lactacidemia, pruebas hepáticas, función renal, estudio de focos infecciosos.
- Neuroimágenes: ultrasonografía (sobre todo RNPT), Resonancia Magnética de encéfalo (RM), AngioRM (sospecha de ACV isquémico, trombosis venosa), Tomografía axial computada (TAC) en caso de trauma obstétrico.
- Punción lumbar -LCR: citoquímico, tinción de Gram, cultivo. PCR para HSV 1-2, Herpes 6, CMV.
- Video monitoreo EEG, idealmente 24 horas

Estudio de 2ª línea

Estudio errores innatos del metabolismo

- Screening de acilcarnitinas/ácidos orgánicos en orina: sospecha acidurias orgánicas, aminoacidopatías, incluyendo enfermedad orina olor a jarabe de arce, trastornos ciclo de la úrea, trastornos de beta oxidación de ácidos grasos.
- Cuantificación de aminoácidos en sangre y LCR: hiperglicinemia no cetósica, déficit de serina.
- Medición simultánea de glucosa y ácido láctico en sangre y LCR: Defecto de GLUT-1, enf. Mitocondrial.
- Complementar con espectroscopía en RM: déficit de creatina, enf. mitocondrial
- Ácidos grasos de cadena muy larga: enfermedades peroxisomales

Estudio de TORCH

Screening de drogas: Test cabello, orina y deposiciones.

Estudio genético de epilepsias en síndromes epilépticos del RN

Tratamiento

Existe preocupación respecto a los potenciales efectos deletéreos de los Fármacos Antiepilépticos (FAE) sobre el neurodesarrollo, sin embargo las CN deben ser tratadas en forma oportuna hasta no contar con evidencia que demuestre hacer lo contrario. El manejo inicial debe incluir una ventilación adecuada, vía venosa permeable y monitoreo de funciones vitales con registro video electroencefalográfico, cuando esté disponible. Se debe tomar muestra para exámenes de laboratorio (hemoglútest), realizar neuroimagen y evaluar la necesidad de una punción lumbar para descartar meningocencefalitis.

Por otro lado debe diagnosticarse y tratarse precozmente la etiología de base como corrección de las alteraciones hidroelectrolíticas, tratamiento antibiótico y/o antiviral.

No olvidar los errores innatos del metabolismo (EIM) que se presentan con CN y que son susceptibles de tratamiento: déficit de piridoxina, el déficit de piridoxal fosfato, el déficit de ácido fólico y el déficit de biotinidasa, entre otros. Los FAE más frecuentemente utilizado en el RN se detallan a continuación:

Fenobarbital: En la práctica clínica, el fenobarbital sigue siendo considerado la droga de primera línea en el manejo de las convulsiones neonatales y ningún otro FAE ha demostrado ser superior a fenobarbital en población neonatal. Con una dosis de carga de 15-20mg/kg se logra el control de crisis en el 33-40% de los neonatos, cifra que aumenta hasta a un 77% tras una segunda carga que complete en total 40mg/kg. Luego se puede continuar con una dosis de mantención de 2.5-5mg/kg/día. La vida media del fenobarbital tiene un rango muy amplio y puede llegar hasta 140 horas en un recién nacido asfijado.

Fenitoína: Posee una eficacia similar al fenobarbital si se administra como primera opción, y como droga de segunda línea después de fenobarbital aumenta el control de crisis en un 14-16%. Una de las desventajas del uso de fenitoína es el riesgo de hipotensión y arritmias severas. La dosis de carga es de 20mg/kg EV y la mantención 5mg/kg/día divididos en dos o tres tomas diarias. La velocidad de infusión no debe superar 1mg/kg/min. No se utiliza en forma oral porque tiene una biodisponibilidad oral errática y se ve interferida con la alimentación.

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

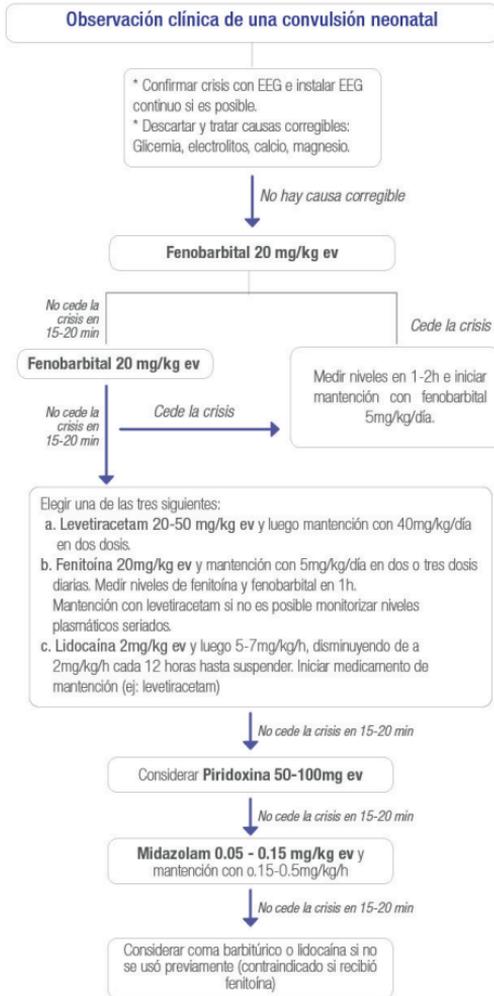
Lidocaína: Aunque se utiliza poco en nuestro medio, existen estudios pequeños que permiten catalogarla como una droga efectiva de segunda o tercera línea. La dosis de carga es de 2mg/kg EV a pasar en 10 minutos. La infusión se mantiene con 5-7mg/kg/h durante 4 horas y luego se comienza el descenso progresivo.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

Levetiracetam: si bien no tiene un perfil completamente evaluado en neonatos, su uso ha mostrado una amplia eficacia como medicamento de segunda línea en recién nacidos de término y pretérmino (12). Puede usarse en forma oral (por sonda nasogástrica) o EV. Se sugiere una dosis de carga de 20-50mg/kg y una mantención de 15-40mg/kg/día en dos dosis diarias. Se considera un medicamento seguro y los efectos adversos son infrecuentes, pero pueden presentarse algunos graves, como shock anafiláctico, que se ha reportado recientemente en neonatos.

Pronóstico

El 17,9% de los pacientes evolucionan con epilepsia posterior al mes de vida, el 65,8% de ellos comenzando antes del año de vida. En el 80,7%, la epilepsia está asociada a otros trastornos del neurodesarrollo, como discapacidad intelectual y parálisis cerebral. Dentro de los factores de mal pronóstico está la alteración electroencefalográfica del trazado de base, y la etiología, con la encefalopatía hipóxico isquémica, la meningocelalitis infecciosa y las malformaciones corticales con los peores resultados a largo plazo¹

Figura 1: Algoritmo de manejo de convulsiones neonatales



Bibliografía

1. Volpe, J.J. Neonatal seizures. in: Neurology of the newborn. WB Saunders, Philadelphia; 2008:203–237.
2. Loman, A. Neonatal seizures: Aetiology by means of a standardized work-up. Eur J Paediatr Neurol. 2014;18(3):360-7.
3. Slaughter LA, Patel AD, Slaughter JL. Pharmacological Treatment of Neonatal Seizures: A Systematic Review. Journal of child neurology. 2013;28(3):351-364.
4. Glass HC. Neonatal Seizures: Advances in Mechanisms and Management. Clinics in perinatology. 2014;41(1):177-190.
5. Pisani, F. Epilepsy after neonatal seizures: Literature review. Eur J Paediatr Neurol. 2015;19(1):6-14