



UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN



Síndrome Convulsivo Neonatal

Constanza Herrera Torres

Residente Pediatría II Año

Rotación Neonatología

Jueves 28 de Enero 2021

Introducción

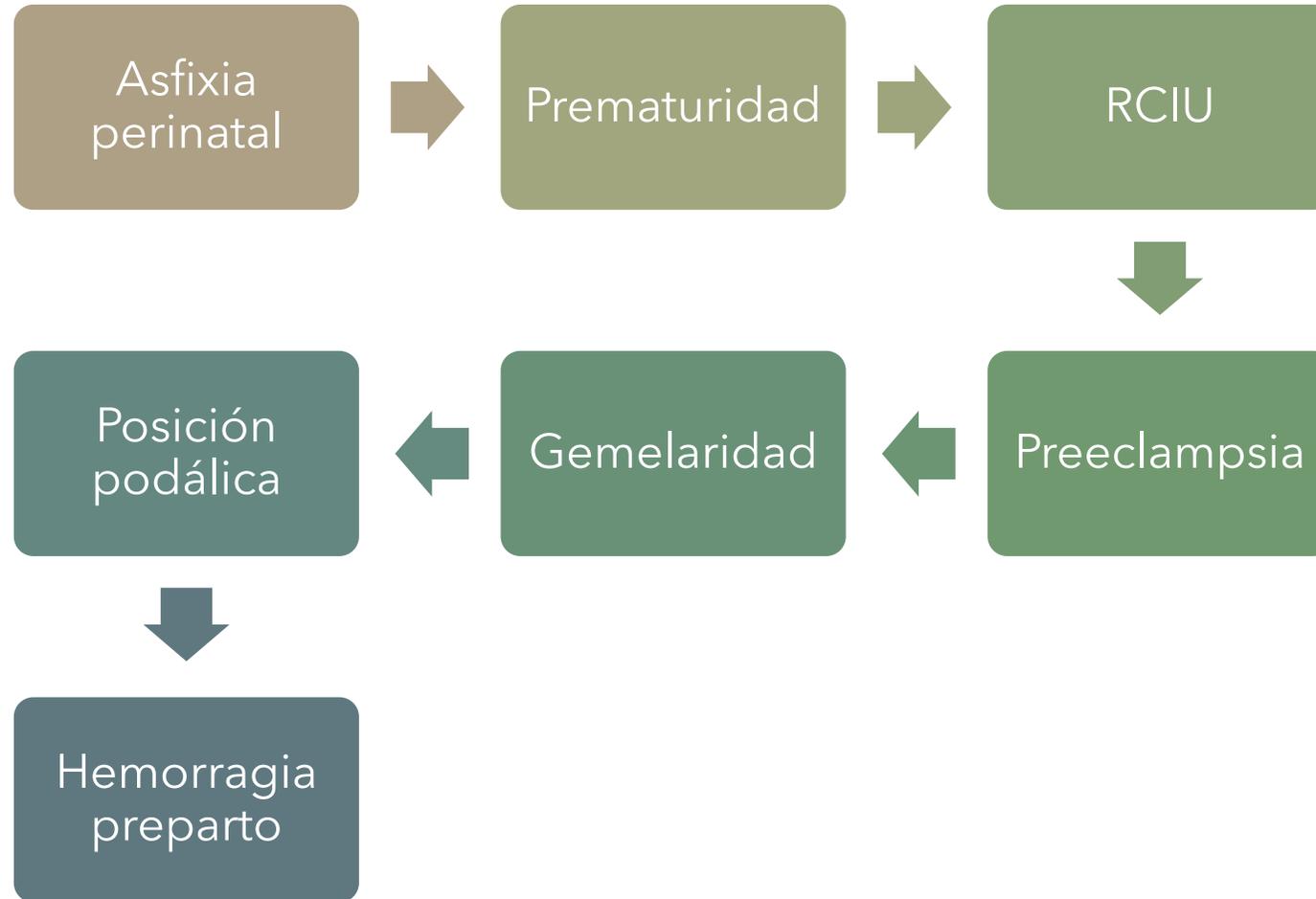
- Las convulsiones neonatales son el síntoma más importante de disfunción del SNC
- Refleja una variada gama de alteraciones, manifestándose como una actividad motora, de conducta, autonómica o una combinación de ellas
- Su reconocimiento es difícil, pero imperativo



Introducción

- Puede significar una enfermedad grave
- Puede interferir con la evolución del RN, alterando la homeostasis, manejo nutritivo y ventilatorio
- Las crisis por sí solas pueden producir daño cerebral
- **Incidencia** → 0.2% RNT
 - 1,1% en RNPT entre 31 y 33 semanas
 - 3,9% em RNPT < 30 sem
 - Hasta 20% RN hospitalizados en UCIN

Factores de riesgo para CNN



Concepto y fisiopatología

- La convulsión se produce cuando ocurre una descarga eléctrica sincrónica
- Despolarización excesiva de neuronas en SNC

Mecanismo	Causa
Falla bomba Na-K ATPasa	Hipoxemia e isquemia
Permeabilidad de membrana al Na+	Hipoglicemia
Exceso relativo de neurotransmisor excitatorio	Hipocalcemia
	Hipomagnesemia
	Dependencia de piridoxina

Fisiopatología

Red proconvulsiva de sustancia nigra desarrollada plenamente en RN

Mayor densidad de receptores AMPA y NMDA (excitatorios) en hipocampo y neocórtex → receptor NMDA es más excitable, mayor permeabilidad al calcio, mayor duración del potencial de acción y menor bloqueo del canal por magnesio

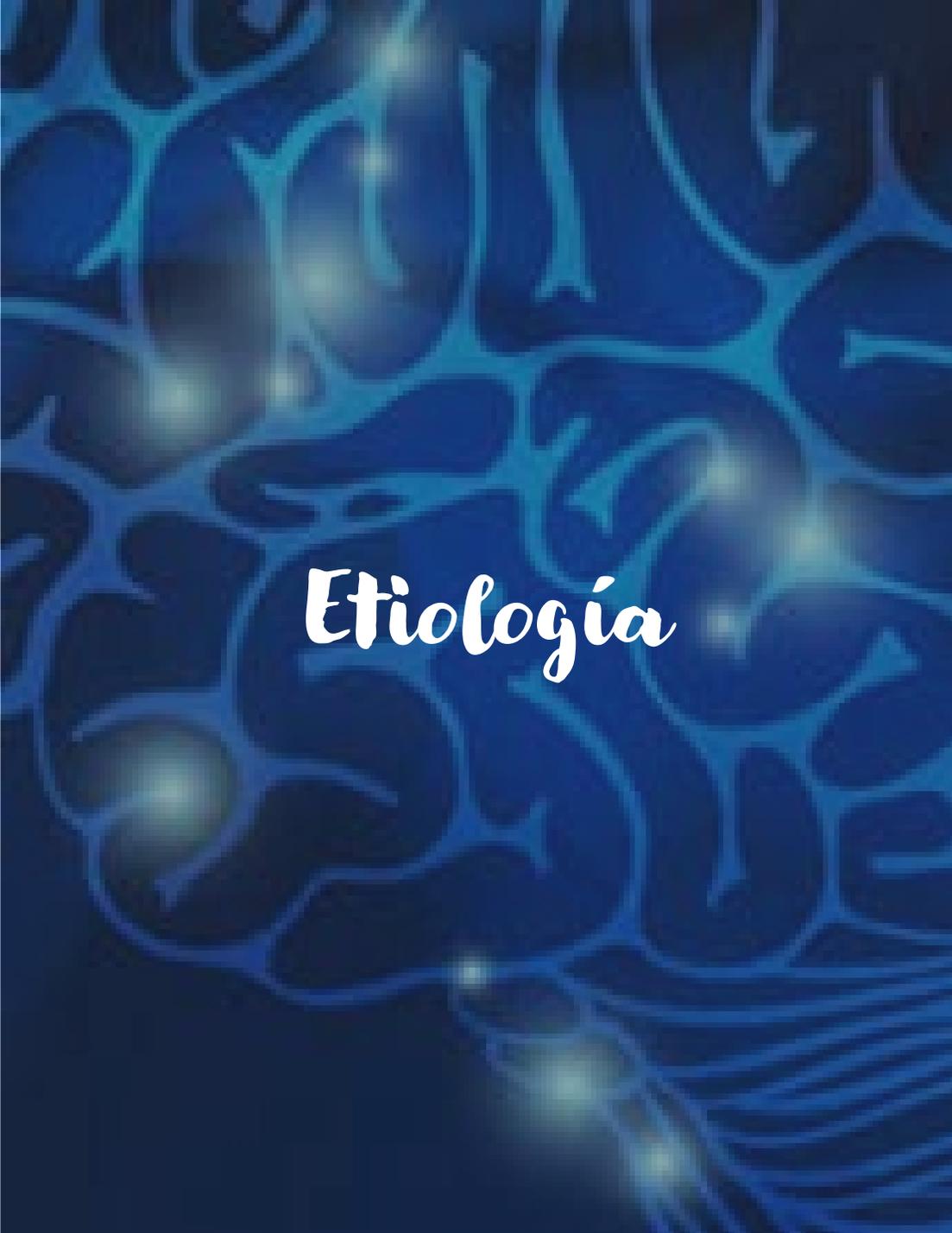
Maduración tardía de otros sistemas inhibitorios(GABA-b postsináptico, adenosina, sustancia P y otros)

Acción excitatoria de GABA sobre receptores GABA-a

“Gap junctions” muy abundantes que sincronizan las descargas

Etiología

Etiología	Tiempo de inicio		Frecuencia RNPT	Relativa RNT
	0-3 días	>3 días		
Encefalopatía hipóxico-isquémica	+	-	++++	+++
Hemorragia intracraneana	+	-	++	+
Hipoglicemia	+	-	+	+
Hipocalcemia	+	+	+	+
Infección SNC(meningoencefalitis)	-	+	++	++
Disgenesia cerebral	+	+	++	++
Drogas	+	+	++	++
Dependencia de piridoxina	++	-	+	+
Infección congénita(TORCH)	+	-	+	+
Errores innatos metabolismo	++	+	+	+
Convulsiones neonatales benignas	-	+	-	+

A stylized, glowing blue brain graphic with a network of white and light blue lines representing neural pathways, set against a dark blue background. The word "Etiología" is written in white cursive script across the center of the brain.

Etiología

- La causa más frecuente de convulsiones neonatales en el RNT, es la encefalopatía hipóxico - isquémica (40-50%).
- Se presentan en las primeras 6- 24 horas de vida, son severas, frecuentes e incluso pueden producir status.
- Las crisis por EHI pueden ser tónicas, clónicas (generalmente multifocales) o sutiles.
- En RNPT la causa más frecuente de convulsiones son la hemorragia intraventricular (HIV) y cerebral.

Presentación clínica

Las convulsiones neonatales presentan hallazgos clínicos únicos al compararlos con los lactantes y niños de mayor edad.

Las crisis pueden ser fragmentarias, desorganizadas, con patrones pocos usuales de propagación, pueden aparecer en varias extremidades simultáneamente, en forma asincrónica.

En los recién nacidos no se observan crisis tónico-clónico generalizadas ni ausencias. Las injurias difusas sobre la corteza pueden generar crisis focales.

Diferencias se deben a mecanismos epileptogénicos inmaduros, reflejan el desarrollo neuroanatómico y neurofisiológico incompleto del cerebro
Conexiones sinápticas, desarrollo dendrítico, axonal y la mielinización aún están incompletas.

Tipos de crisis

- La más utilizada es la **clasificación clínica de Volpe** que divide las convulsiones en 4 grupos:
 1. Clónicas
 2. Sutiles
 3. Tónicas
 4. Mioclónicas.
- Estas crisis, a su vez, pueden ser **focales** (un segmento corporal), **multifocales** (más de un segmento corporal, asincrónico, migratorio) y **generalizadas** (más de un segmento corporal, bilateral, sincrónico y no migratorio)

Crisis sutiles

- Son las más frecuentes en los RNT. Sus manifestaciones clínicas imitan conductas y reacciones normales en RN, lo que dificulta su diagnóstico.
- Se asocian a un compromiso severo del SNC, principalmente en EHI severas o en malformaciones del SNC. Se pueden manifestar como:
 1. **Fenómenos oculares:** desviación horizontal tónica de los ojos con o sin sacudidas, apertura sostenida de los ojos con fijación ocular.
 2. **Movimientos de la boca y la lengua:** masticación, succión, chupeteo, protrusión lingual.
 3. **Movimientos de las extremidades:** movimientos rítmicos de piernas, de nadar, remar o pedaleo.
 4. **Fenómenos autonómicos:** cambios paroxísticos de la frecuencia cardíaca, respiratoria o presión arterial, salivación y cambios pupilares.
 5. **Apneas:** aun cuando se ha comprobado que es una manifestación convulsiva en RN, la mayoría no son de origen epiléptico. Generalmente acompañadas de otros fenómenos como desviación ocular, apertura ocular, mirada fija y movimientos buco linguales.

Se asocia con frecuencia a taquicardia, a diferencia de las apneas no convulsivas.

Crisis Clónicas

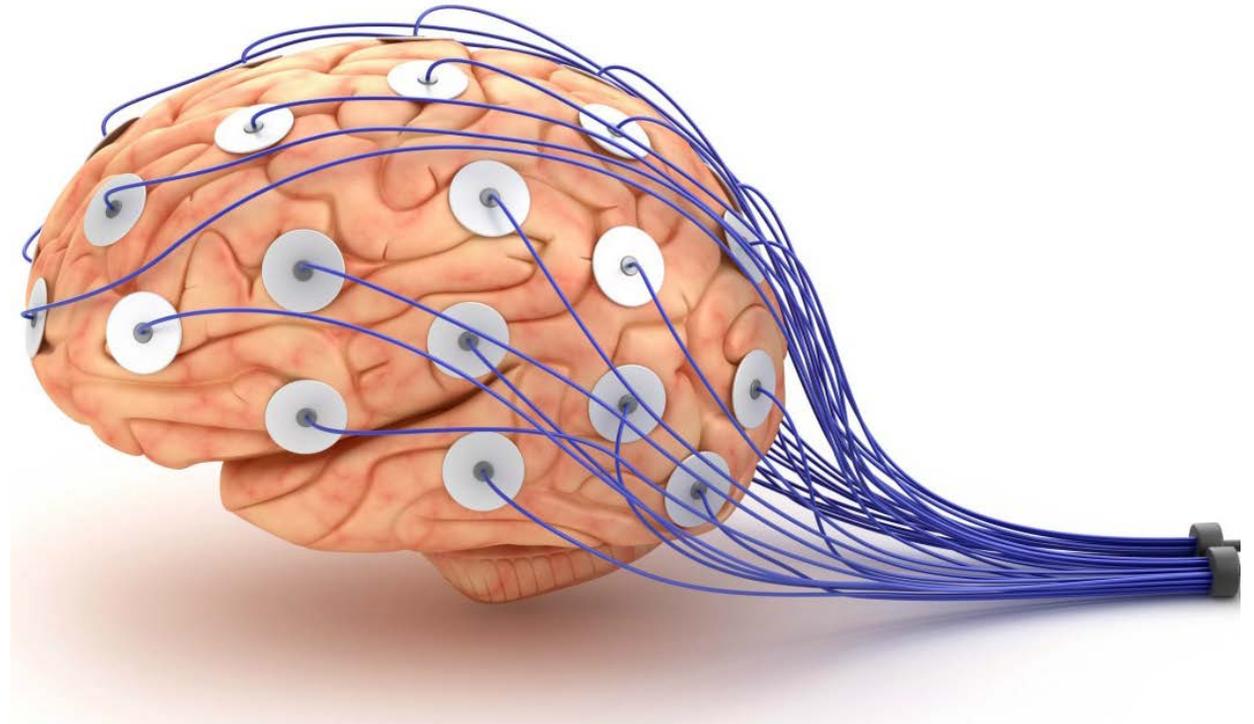
- Son las crisis más frecuentes del RN de término y presentan un **alto correlato electro-clínico**.
- Los movimientos clónicos del RN o son rítmicos y por lo general lentos (1 a 3 sacudidas por segundo).

Pueden ser:

1. **Focales** → pueden afectar cara, extremidad superior o inferior de un lado del cuerpo o estructuras axiales, como el cuello y tronco, también de un lado del cuerpo. El lactante por lo general está consciente.
2. **Multifocales** → afectan varias partes del cuerpo, frecuentemente de una manera migratoria.
 - La etiología, puede ser una lesión focal, como un infarto, pero también se ve en encefalopatías hipóxico - isquémicas o metabólicas. Debe plantearse como **diagnóstico diferencial** los **temblores y la hiperplexia**.

Crisis Tónicas

- Se manifiestan por la contracción mantenida de un grupo de músculos, como la cara, las extremidades o tronco.
- **Pueden ser focales, generalizadas** → pueden confundirse con posturas de descerebración o decorticación. Pobre correlato eléctrico-clínico.
- Ocurren frecuentemente en RNPT
- Tienen un pronóstico pobre, ya que se acompañan con frecuencia de HIV



Crisis Mioclónicas

- Se caracterizan por una contracción muscular brusca, breve, rápida e involuntaria.
- Pueden ser focales, multifocales, generalizadas, fragmentarias o erráticas.
- Tienen pobre correlato clínico eléctrico. Más frecuente en RNPT y durante el sueño.
- Generalmente asociadas a disfunción cerebral difusa y grave, de mal pronóstico. Plantear como etiología EIM.
- Se debe plantear diagnóstico diferencial con mioclonías benignas del RN, que cursa en un RN sano sin patrón eléctrico, con las mioclonías del sueño del RN, con hiperplexia o sobresaltos y reflejo de Moro.

Evaluación y Diagnóstico

Historia clínica detallada → antecedentes del embarazo, parto, APGAR, antecedentes maternos y familiares.

Antecedentes familiares → encefalopatías epilépticas, EIM, muertes prematuras en RN inexplicadas

Examen físico y neurológico del RN





Exámenes de laboratorio y complementarios

- **Laboratorio:** Glicemia, calcio, magnesio, electrolitos plasmáticos (ELP) , gases en sangre arterial, amonio, ácido láctico , hemograma.
- **LCR:** citoquímico, cultivo.
- **En caso de sospecha de EIM :** aminoácidos en sangre y Ácido láctico
- - **En caso de hipoglicemia toma de muestra crítica**
- - **Neuroimágenes:** Ecografía encefálica (EHI), LMPV, HIC/HIV, malformaciones. TAC cerebral (calcificaciones, hemorragias) -
- - **EEG:** el diagnóstico ideal se basa en la observación de la crisis clínica y su correlato electroencefalográfico



Estudio de segunda línea

1. Perfil de acilcarnitinas (Tandem mass-INTA), aminoácidos en orina y sangre, ácidos orgánicos, ácidos grasos de cadena muy larga.
2. Estudio virológico (Serología y PCR) para TORCH, VIH y otras infecciones congénitas.
3. RNM cerebral (displasias corticales, malformaciones SNC).
4. Videomonitordeo EEG.

Neuroimágenes

- **Principales técnicas** → ecografía encefálica y resonancia magnética.
- **Ventajas ecografía** → mayor disponibilidad, uso junto a la cama del RN, incluidos aquellos inestables para ser llevados a imagenología, compatibilidad con manejo mínimo en neonatos muy inmaduros. Principal desventaja es que es **operador dependiente**.
- **RNM** → no siempre disponible, requiere el traslado del RN a otra unidad, pero es la neuroimagen óptima para estudio de convulsiones neonatales.



Imagen extraída de <https://www.sochradi.cl/informacion-a-pacientes/imagenes-pediatricas/ecografia-cerebral-pediatrica/>



*Tratamiento: fármacos y
mecanismo de acción*

Tratamiento: medidas generales

1. Ventilación y perfusión adecuadas
2. Establecer VPP (si es que no tiene)
3. Medir glicemia capilar (HGT)
4. Tomar muestra para evaluación bioquímica general (CG8)





*Si existe causa
identificada:
corregir*

- 1. Hipoglicemia** → Bolo S.Glucosado al 10%
2ml/kg (200 mg/kg) en 1 min. Bolo puede repetirse si crisis >10 min
- 2. Hipocalcemia** → gluconato de calcio 10 %:
2cc/kg/ev. Lento
- 3. Hipomagnesemia** → sulfato de magnesio
25%: 0,4 cc/kg/im o bolo ev de 0,1 cc/kg
(pasar en 60 m)



Fenobarbital

- Antiepiléptico de **primera línea** en convulsiones neonatales
- **Mecanismo de acción principal** →: actúa como agonista GABA-a . Sedante, hipnótico y antiepiléptico. Aumenta umbral convulsivo y disminuye la propagación del estímulo eléctrico
- **Dosis** → carga 15-20 mg/kg/EV . En caso de persistir crisis, se puede repetir en dosis de 10 mg /kg por máximo 2 veces. Se recomienda no sobrepasar los 40mg/kg.
- **Dosis de mantención** → no antes de 12 a 24 horas (por VM prolongada): 3-5 mg/kg/día c/12 horas.
- **Efectos adversos** → sedación, irritabilidad, déficit de vitamina K, osteopenia, falla hepática, anemia aplásica, agranulocitosis, rash cutáneo, ataxia, vómitos. Inductor hepático, puede afectar el metabolismo de otros fármacos.

Fenitoína

- **Dosis** → carga 20mg/kg EV (hasta 35 mg/kg), se puede repetir la carga por un máximo de dos veces. Administrar lento por riesgo de hipotensión y arritmias.
- **Mantención** → 12 hrs después de carga, 2-5mg/kg/día c/12 horas.
- **Mecanismo de acción principal** → actúa como bloqueador de canales de Na⁺, interfiere transporte de Na⁺ a través de la Membrana. Bloquea el desarrollo de la actividad epileptiforme reduciendo la propagación de las descargas.

Fenitoína

- Una vez superada la crisis, **considerar otra alternativa antiepiléptica** → absorción es muy errática en RN y puede producir atrofia cerebelar.
- **Efectos adversos** → ataxia, nistagmus, vómitos, falla hepática, rash cutáneo, hipertrofia gingival, sedación, neuropatía periférica, atrofia cerebelar.



Bomba de Midazolam

- Ante la persistencia de crisis existe la alternativa de usar **midazolam** en RNT
- Dosis de carga → 0,15 mg/kg/ev
- Luego → 0,1-0,2 mg/kg/hora en infusión continua.
- Efecto anticonvulsivante, ansiolítico e hipnótico
- **Mecanismo de acción** → agonista GABA, bloquean descargas mantenidas de alta frecuencia.
- **Efectos secundarios** → en RN puede aumentar apneas

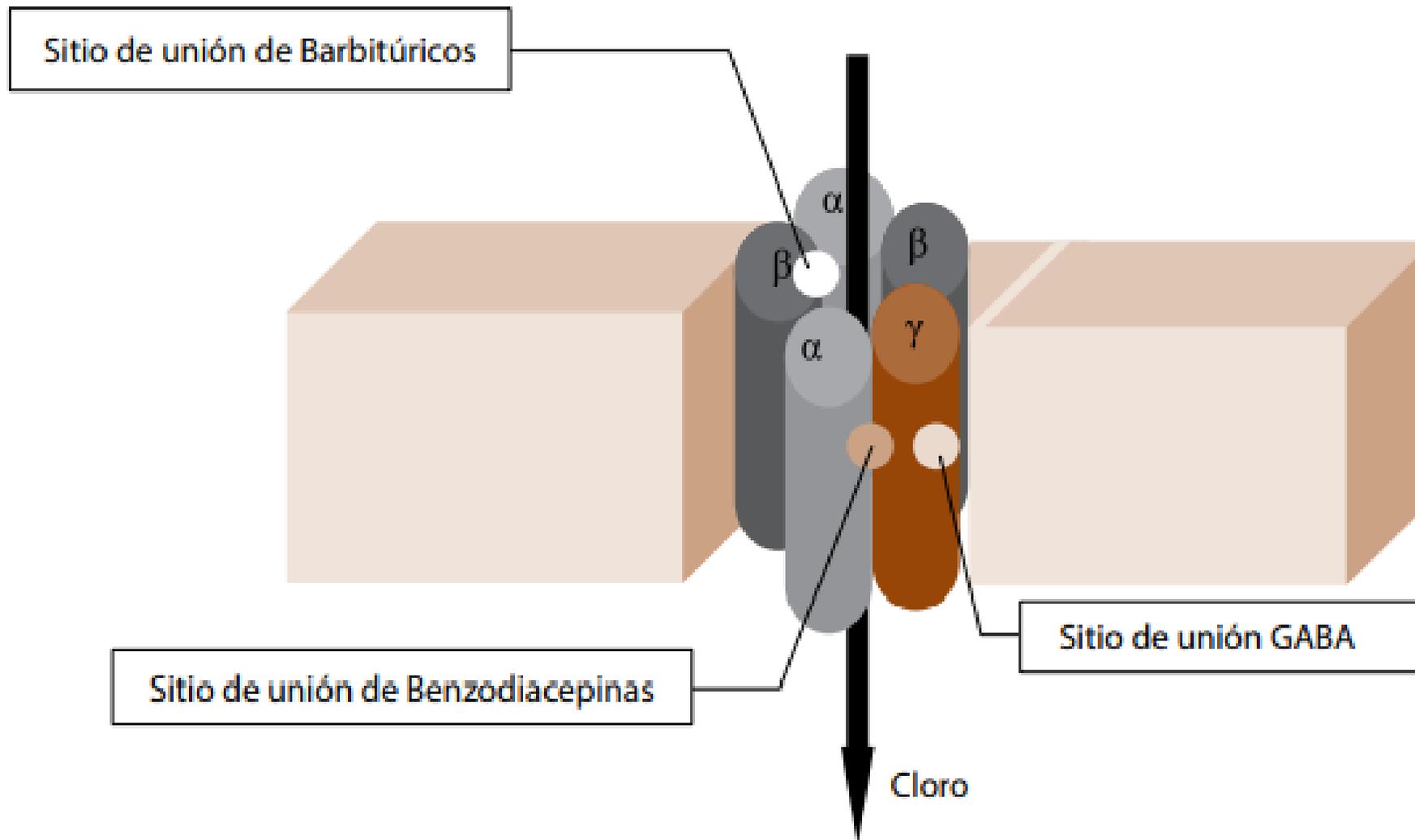
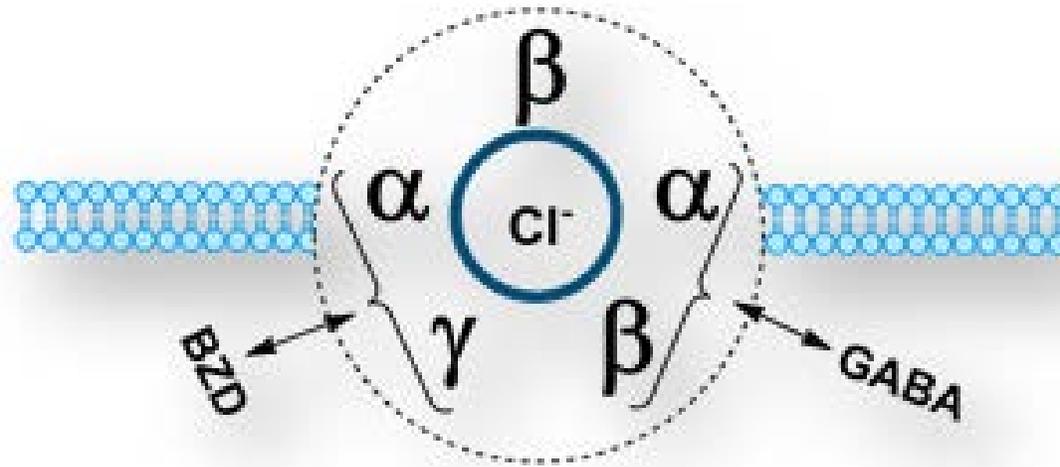


Figura 2. Esquema representando la composición más frecuente del receptor transmembrana GABA_A a nivel del sistema nervioso central y los sitios de unión relacionados con epilepsia.



- El subtipo más frecuente de receptor GABA en el SNC es el formado por 2 subunidades α_1 , 2 subunidades β_2 y 1 subunidad γ_2 .
- La distribución de los diferentes subtipos de receptores es heterogénea en el SNC. No todas las neuronas forman todos los tipos de subunidades.
- Predominio de receptores con subunidades α_1 en giro dentado y tálamo,
- Hipocampo → predominan α_2 , α_3 y α_5
- α_6 → células granulares del cerebelo.
- Las BZDs aumentan la frecuencia de apertura del receptor GABA

Duración del tratamiento



- La duración del tratamiento es individual y depende de distintos factores: **examen neurológico, etiología y EEG.**
- Retirar FAE lo antes posible, excepto en aquellas crisis que hayan sido secundarias a una EHI grave, trastorno del desarrollo cerebral, o aquellas cuyo examen neurológico o registro electroencefalográfico presente resultados anormales.
- **Recomendaciones** → suspender FAE con examen neurológico y EEG normales, después de una semana de tratamiento y en ausencia de crisis.
- Si persisten las crisis, el examen neurológico o el EEG son anormales, debe mantenerse el FAE por 3 a 4 meses y reevaluar su suspensión en base a los mismos datos.

*Prevencción de las
complicaciones y
pronóstico*

Prevención de complicaciones



Diagnóstico precoz

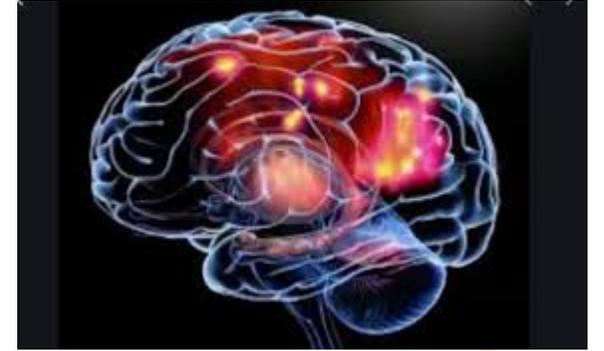


Tratamiento oportuno y apropiado



Adecuado manejo de la enfermedad causal

Pronóstico

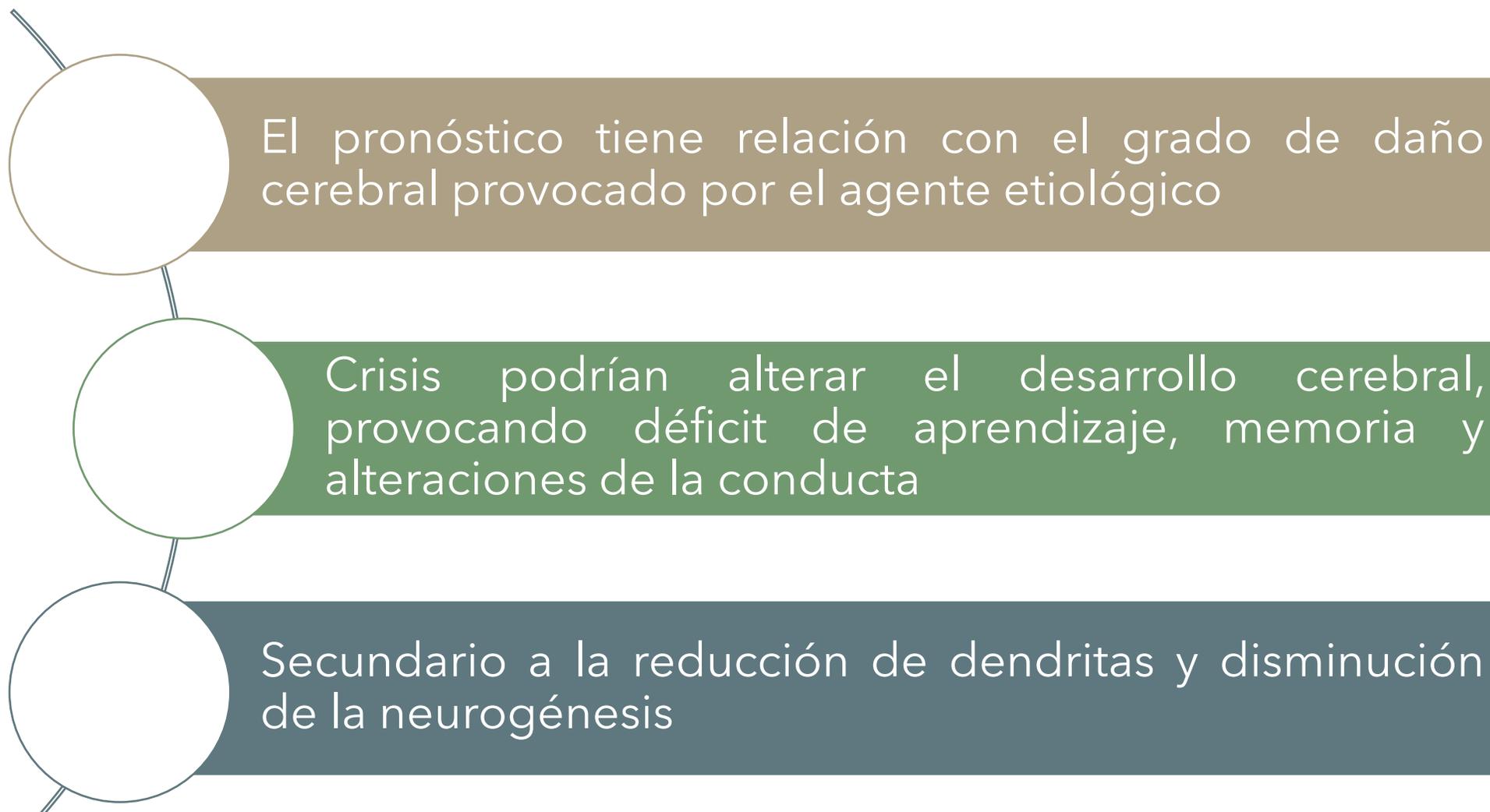


Mortalidad bordea el 15%

Secuelas ocurren en el 33% de los casos →
retraso mental, déficit motores y
convulsiones

Epilepsia posterior → 7-30%

Pronóstico



El pronóstico tiene relación con el grado de daño cerebral provocado por el agente etiológico

Crisis podrían alterar el desarrollo cerebral, provocando déficit de aprendizaje, memoria y alteraciones de la conducta

Secundario a la reducción de dendritas y disminución de la neurogénesis

Pronóstico



- Se ha comprobado alteraciones del neurodesarrollo a largo plazo
- Los síndromes benignos como las convulsiones benignas idiopáticas y las convulsiones familiares benignas tienen buen pronóstico



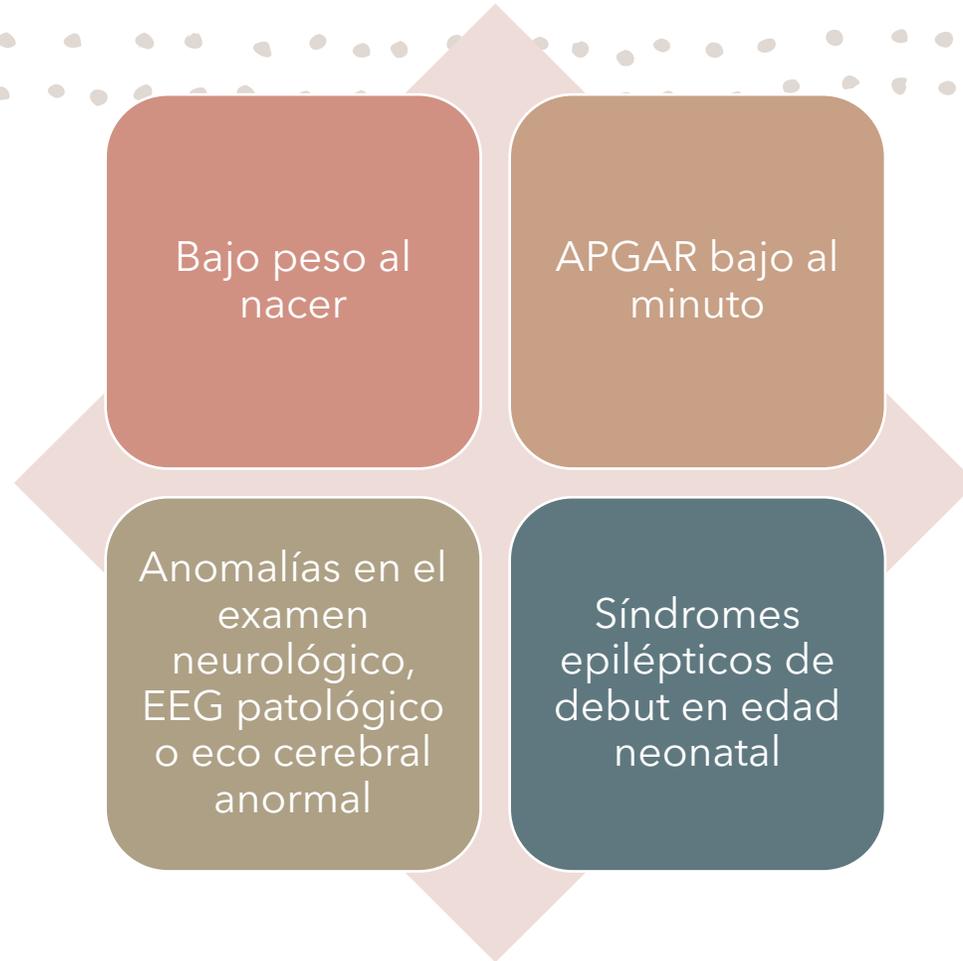
Outcomes a largo plazo

- La mortalidad después de convulsiones neonatales ha disminuido de 40 a 20% en las últimas décadas.
- Sin embargo, la prevalencia de las secuelas neurológicas a largo plazo en los supervivientes permanece sin cambios (30%).
- La incidencia de epilepsia, PC y RDSM son mayor en los RNPT (IC del 95%) por semana de edad gestacional.

DSM a largo plazo

Etiología	Desarrollo normal a los 4 años(%)
Encefalopatía hipóxico-isquémica	50%
Hemorragia intraventricular	10%
Hemorragia subaracnoidea	90%
Hipocalcemia precoz	50%
Hipocalcemia tardía	100%
Hipoglicemia	50%
Meningitis bacteriana	20-65%
Maformaciones del SNC	0%

Factores asociados a peor pronóstico



Diagnóstico diferencial

Mioclonías del sueño

- En RNT sanos ocurren en la fase no rem, con sacudidas musculares bilaterales y no compromete la cara
- Ex físico y EEG normal, generalmente hay antecedentes familiares

Sacudidas

- Temblores rítmicos, sensibles a los estímulos, se detienen al sujetar la extremidad
- Se presenta hasta 2/3 de los RN en los primeros 3 ddv

Actividades del sueño

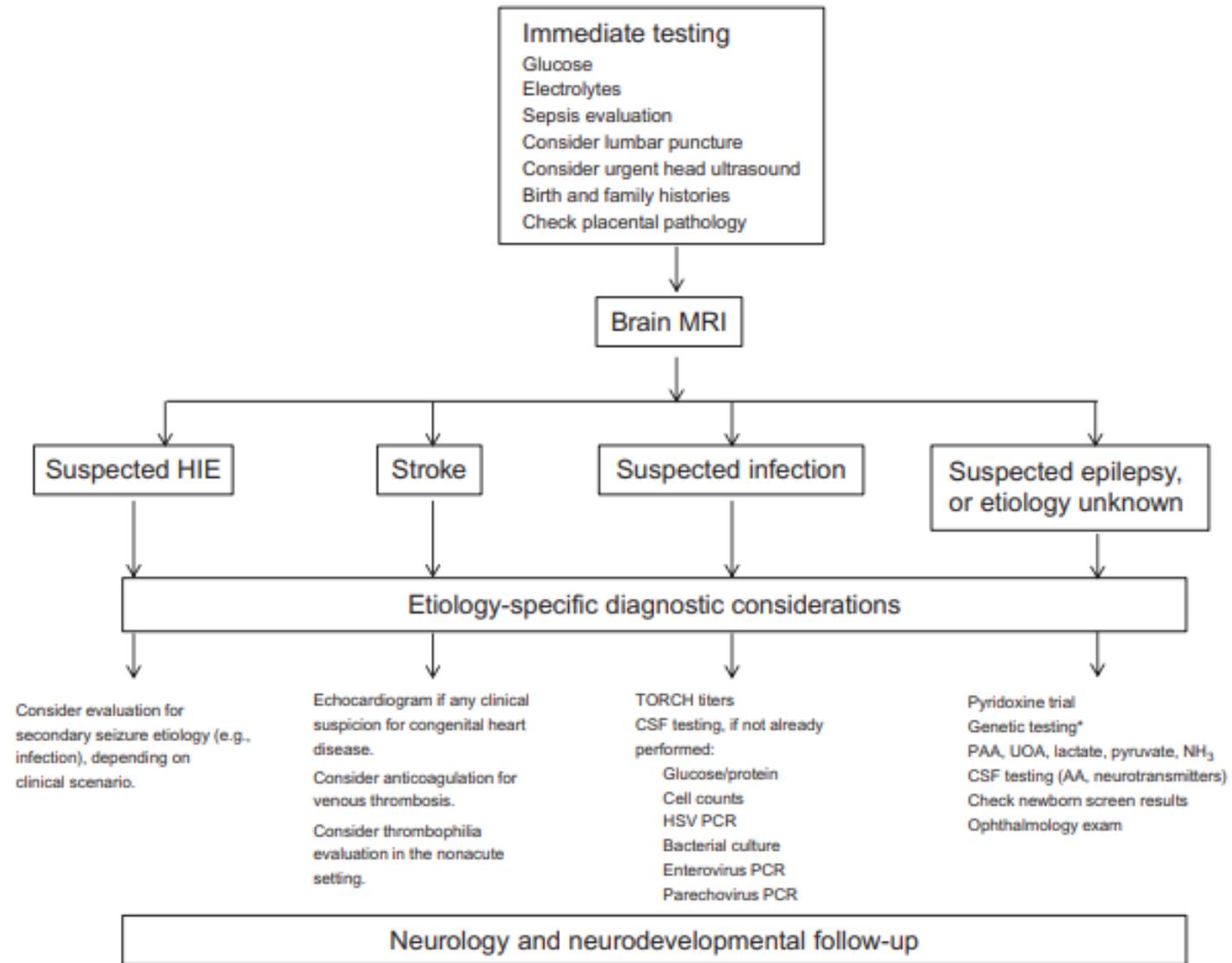
- En la fase REM, ocurren luego de los movimientos oculares
- Ocurren movimientos respiratorios irregulares y movimientos bucales

Hiperplexia

- Respuesta motora excesiva a un brusco estímulo auditivo o táctil
- Rigidez generalizada, puede acompañarse de espasmo tónico y apnea
- Percusión de la raíz de la nariz induce el síntoma

Apneas

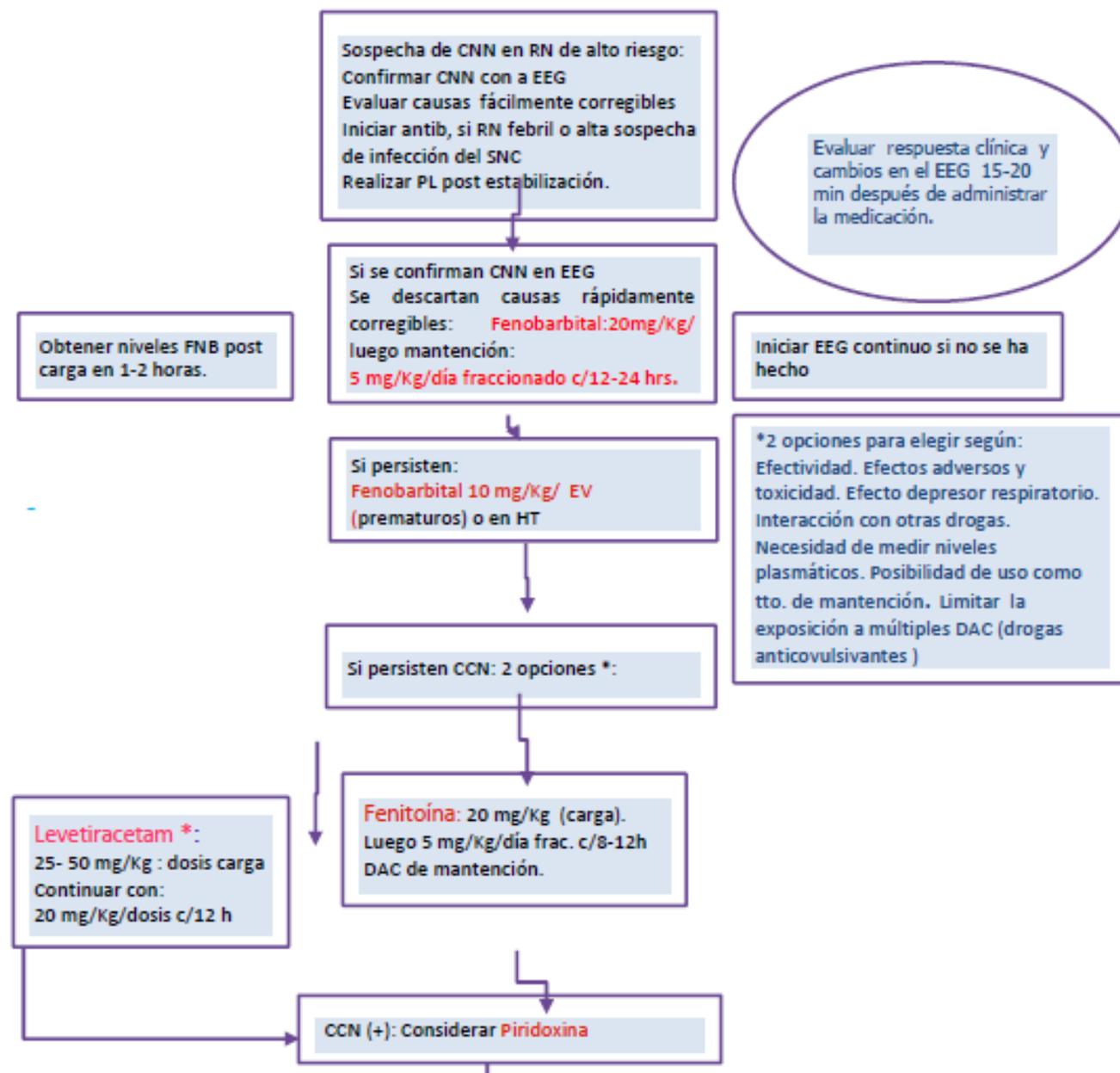
- Cese de la respiración por al menos 20 segundos
- Pueden ser episodios más cortos de pausa respiratoria
- Asociados a bradicardia y desaturación

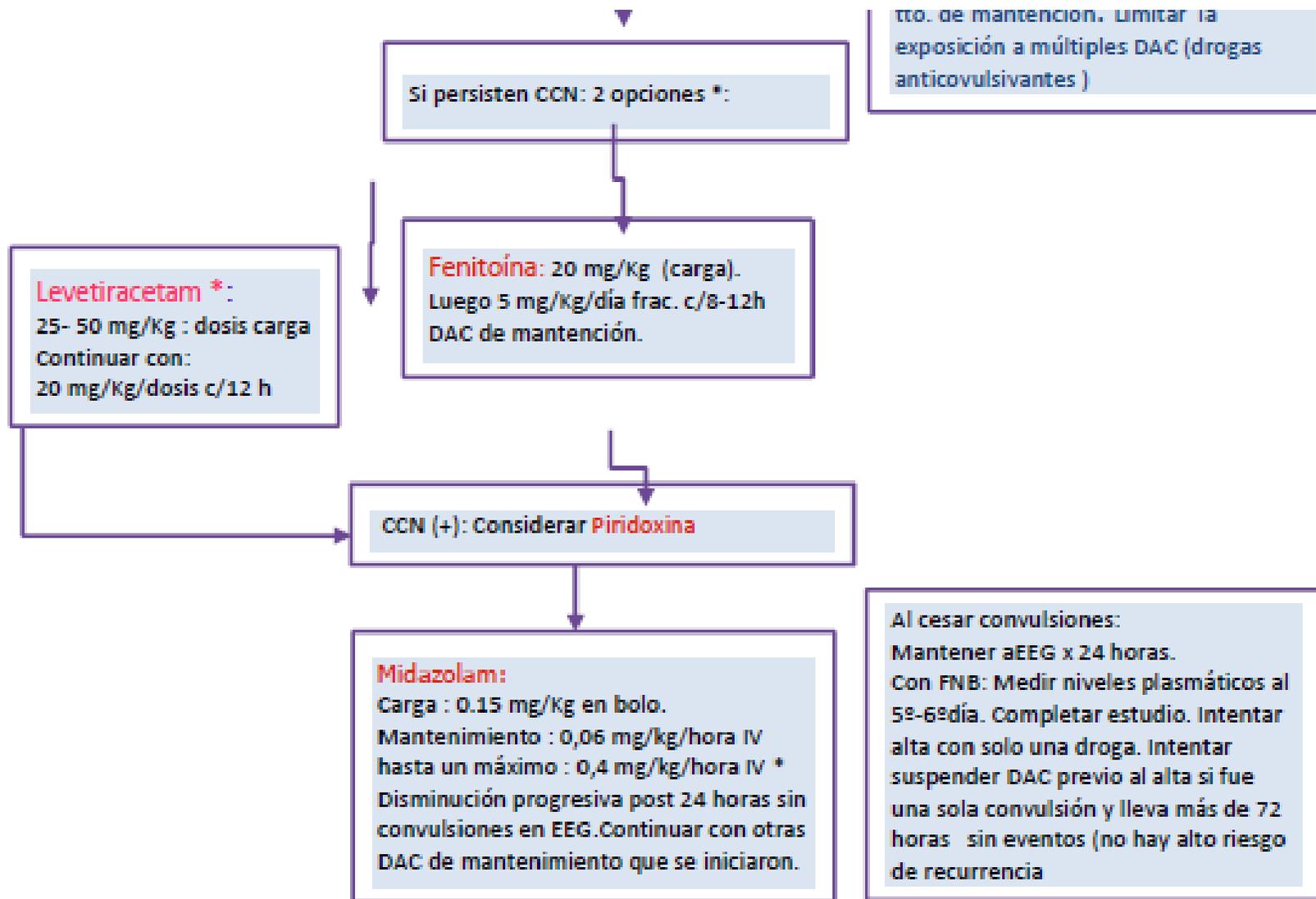


ALGORITMO PROPUESTO PARA EL MANEJO DE CONVULSIONES NEONATALES: (CNN).

(Modificado de Slaughter LA, Patel AD, Slaughter JL. Pharmacological treatment of neonatal seizures: a systemic review.

J Child Neurol) * (14) y (20).*





* Midazolam: *Algoritmo original considera hasta un máximo de 1,1 mg/kg/h, en status convulsivo refractario al tratamiento estándar.

Conclusiones

- La excitación neuronal es necesaria para el cerebro normal. desarrollo, pero predispone al cerebro neonatal a convulsiones.
- Las convulsiones en el RN suelen ser un signo de lesión cerebral subyacente aguda, pero una minoría de recién nacidos pueden tener epilepsia como causa de sus convulsiones.
- Hay muy poca evidencia para guiar las decisiones de tratamiento. El fenobarbital sigue siendo, el fármaco más usado para las convulsiones neonatales.
- La duración óptima del tratamiento sigue siendo incierto. Para los sobrevivientes, existe un alto riesgo de discapacidad del desarrollo neurológico y epilepsia posneonatal.
- Manejo interdisciplinario entre neurólogos y neonatólogos es esencial para el manejo, estudio y tratamiento de los pacientes
- Se debe realizar seguimiento a largo plazo de los pacientes con antecedentes de convulsiones neonatales para monitorización de DSM y evidencia de secuelas, para adecuado manejo y rehabilitación.

Referencias

1. Clinical features, evaluation, and diagnosis of neonatal seizures. Literature review current through: Dec 2020. | This topic last updated: Sep 30, 2020. Renée Shellhaas, MD, MS.
2. Guías de Práctica Clínica, Unidad de Paciente Crítico Neonatal, Hospital San Juan de Dios, La Serena. Capítulo 41 "Convulsiones Neonatales" Página 291-297
3. Neonatología - José Luis Tapia, Álvaro González, Capítulo 55 "Convulsiones neonatales", pág 477-485
4. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 162 (3rd series) Neonatal Neurology L.S. de Vries and H.C. Glass, Editors. Chapter 17 Seizure classification, etiology, and management RENEE A. SHELLHAAS. 2019
5. Neonatal Seizures—Are We there Yet? - Georgia Ramantani et al.- Review Article Neuropediatrics 2019
6. Hannah C. Glass MDCM, MAS , Renee A. Shellhaas MD, MS , ' Acute Symptomatic Seizures in Neonates, Seminars in Pediatric Neurology (2019)
7. Neonatal seizures in US National Inpatient Population. Swetha Padiyar et al. Pediatrics and Neonatology (2020) 61, 300-305.
8. Tratamiento Farmacológico de las Epilepsias- Elza Márcia Targas Yacubian/Guilca Contreras-Cacedo/Loreto Ríos-Pohl. Parte 2, Fenobarbital, pág 59-63