

## CRISIS NEONATALES: EVALUACION, DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

CARLOS I. SALAZAR CERDA

Division of Neurology, The Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canadá

**Dirección postal:** Carlos Iván Salazar Cerda 413-32 Freeland St. Toronto, Ontario Canadá M5E 0E7

**E-mail:** neuroneo.ivan@gmail.com

### Resumen

Las crisis convulsivas tienen una alta incidencia en la etapa neonatal, representando la principal manifestación de disfunción neurológica. Ciertas condiciones fisiológicas del cerebro neonatal facilitan su aparición. Su diagnóstico puede ser un reto debido a que su semiología no es tan clara comparado con niños mayores, y además, es necesario la confirmación por medio de EEG continuo o aEEG. Su reconocimiento oportuno es muy importante para un adecuado tratamiento y así evitar un impacto negativo en el pronóstico a largo plazo. En la siguiente revisión, recopilamos la fisiopatología, las causas y la clasificación de las crisis convulsivas neonatales, además de su correcto abordaje y las mejores opciones terapéuticas para su tratamiento dependiendo de la causa.

**Palabras clave:** crisis neonatales, EEG continuo, aEEG, epilepsia neonatal, EHI

and classification of neonatal seizures, as well as their correct approach and the best therapeutic options for their treatment depending on the cause.

**Key words:** Neonatal seizures, continuous EEG, aEEG, neonatal epilepsy, HIE

Las crisis convulsivas neonatales son la principal manifestación de disfunción neurológica en el recién nacido. Su presentación clínica, electrográfica y el tratamiento son diferentes comparado a edades mayores, y su diagnóstico puede llegar a ser un verdadero reto. La incidencia de las crisis neonatales es de 1-3.5/1000 recién nacidos (RN) vivos a término<sup>1</sup>. Su reconocimiento y tratamiento oportunos pueden mejorar el pronóstico a corto y largo plazo de los neonatos que las presentan.

### Abstract

*Neonatal seizures: evaluation, diagnosis, and treatment*

Seizures have a high incidence in the neonatal stage, being the main manifestation of neurological dysfunction. Certain physiological conditions of the neonatal brain facilitate its appearance. Its diagnosis can be a challenging because its semiology is not as clear as in older children, furthermore, confirmation by either EEG or aEEG is necessary. Its timely recognition is very important for adequate treatment and thus avoid a negative impact on the long-term outcome. In the following review, we recapitulate the pathophysiology, causes,

### Fisiopatología

Los neonatos tiene una mayor facilidad de presentar crisis convulsivas debido a dos mecanismos fisiopatológicos, propios del cerebro neonatal. El primero es un incremento en la excitación neuronal, debido una mayor actividad del Glutamato producido por cambios en los receptores NMDA y AMPA. El segundo es una disminución del efecto inhibitor del GABA, esto debido a un incremento en la concentración intracelular de iones Cl<sup>-</sup> en el cerebro neonatal, y por consecuencia, el GABA actúa como excitador en vez de inhibitor al abrir sus receptores/canales de voltaje.

## Etiología

La encefalopatía hipóxico-isquémica sigue siendo la principal causa de crisis neonatales a nivel mundial, seguida de los eventos vasculares (tanto infartos como hemorragias intracraniales). Posteriormente, las causas metabólicas, tanto hipoglucemia y alteraciones electrolíticas (hipocalcemia, hipomagnesemia, hipo o hiperнатremia), como los errores innatos del metabolismo. Por último, está la neuro-infección, las malformaciones cerebrales, y las epilepsias de inicio neonatal<sup>2,3</sup> (Figura 1A).

## Clasificación

Con base a su etiología y mecanismo fisiopatológico, las crisis neonatales se dividen en dos grandes grupos: las crisis *agudas sintomáticas*, que son una manifestación aguda de un daño cerebral adquirido; y las crisis debido a *epilepsias de inicio neonatal*, producidas por una epilepsia genética o enfermedad metabólica.

Con base en su relación con la descarga convulsiva en el electroencefalograma (EEG) las crisis se clasifican en crisis *electroclínicas* donde los signos clínicos y/o semiología se asocia a una descarga simultánea en el EEG; *Crisis electrográficas* (también llamada crisis *subclínica* o *solo-EEG*) en donde hay una descarga ictal en el EEG pero el paciente no presenta ningún signo clínico o semiología durante la crisis. Por último, las crisis *clínicas*, en donde un neonato presenta signos clínicos altamente sospechosos de crisis neonatal pero no está conectado a un monitoreo con aEEG o EEG para confirmarlo. Se han descrito 2 fenómenos, uno es el *desacoplamiento* (del inglés *uncoupling*) en donde el neonato tiene inicialmente crisis electroclínicas, y posteriormente presenta solo crisis subclínicas (comúnmente visto posterior a la administración de medicamentos anticonvulsivos, principalmente benzodiazepinas y/o barbitúrico). Otro fenómeno es la *disociación electroclínica*, donde un neonato con crisis electroclínicas posteriormente presenta solo las manifestaciones clínicas, pero sin representación en el EEG<sup>4,5</sup> (Figura 1B).

La semiología de las crisis neonatales fue descrita inicialmente por Joseph Volpe en 1973, basado en la terminología habitual de las crisis por parte de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE por sus siglas en inglés), agregando

el término “sutil” para aquellos movimientos estereotipados comúnmente reportados en neonatos. Eli Mizrahi realizó otra clasificación en 1987 agregando correlación electroencefalográfica. Finalmente, en 2021 la ILAE publicó la clasificación de crisis convulsivas neonatales, por un comité liderado por la Dra. Ronit Pressler (2) are often provoked seizures with an acute cause and may be electrographic-only. Hence, neonatal seizures may not fit easily into classification schemes for seizures and epilepsies primarily developed for older children and adults. A Neonatal Seizures Task Force was established by the International League Against Epilepsy (ILAE. Entre los cambios en la actual clasificación, “crisis sutiles” es reemplazado por “automatismos” y se incluyen términos como “espasmos”, “crisis secuenciales” y “crisis subclínicas”.

Clasificación semiológica de las crisis neonatales:

1. Crisis clónicas
2. Crisis tónicas
3. Crisis mioclónicas
4. Espasmos epilépticos
5. Crisis Autonómicas
6. Automatismos
7. Arresto del comportamiento
8. Secuenciales
9. Solo-EEG (Subclínicas, electrográficas)

### Crisis Clónicas

Contracciones repetitivas, rítmicas, con una fase rápida activa y una fase lenta. Afectan extremidades, cara, tronco. Es la semiología más reconocida. Cada movimiento clónico tiene correlación con una onda aguda en el EEG. Usualmente asociados a infartos o infección.

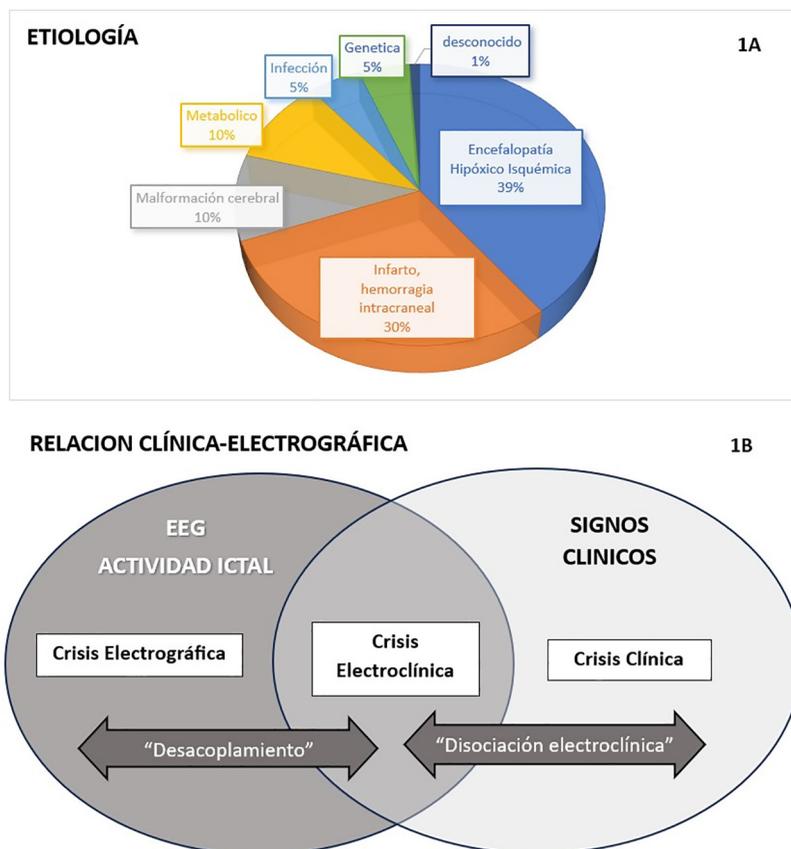
### Crisis Tónicas

Es una contracción o postura sostenida, afecta principalmente a extremidades y tronco. Puede tener etiología epiléptica o ser parte de un fenómeno de liberación de tallo.

### Crisis mioclónicas

Son contracciones rápidas, súbitas, breves, afectan extremidades, tronco o cara. Pueden ser epilépticos (relacionado a una metabolopatía o epilepsia de inicio neonatal) o benignos (Mioclonía benigna del sueño).

**Figura 1 | A. Principales etiologías de las crisis convulsivas neonatales.** (Adaptado de Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, et al. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia* 2021; 62: 615-28). **B. Relación clínico electrográfica de las crisis neonatales.** Adaptado con autorización de Dr. CD Hahn, de Hahn CD, Riviello JJ. Neonatal Seizures and EEG: Electroclinical Dissociation and Uncoupling. *Neoreviews* 2004; 5 (8): e350-e355.



### Espasmos epilépticos

Movimientos súbitos de flexión y/o extensión. Afecta tronco y porción proximal de extremidades. Ocurren en salvas. Son generalmente asociados a epilepsias de origen neonatal.

### Crisis autonómicas

Son alteraciones del SNA, se manifiestan como apneas, palidez, cambios en la frecuencia cardíaca y/o en el patrón respiratorio. Principalmente asociados a hemorragia intracraneal, encefalopatía epiléptica del desarrollo ("DEE" por sus siglas en inglés).

### Automatismos

Actividad motora coordinada, usualmente con alteración del estado de alerta. Comúnmente son movimientos oculares, oro-buco-lingua-

les, movimientos estereotipados (ejemplo: movimiento en bicicleta) Pueden ser parte de Crisis Secuenciales. Si no son crisis, pueden ser parte de fenómeno de liberación del tallo.

### Arresto del comportamiento

Pausa en la actividad física e interacción ("congelamiento"). Son comúnmente parte de crisis secuenciales.

### Secuenciales

Signos, síntomas y cambios en el EEG que se presentan de manera secuencial. Más común en epilepsias genéticas, como KCNQ2.

### Solo-EEG (Subclínicas, electrográficas)

Las crisis con descarga ictal en el EEG o aEEG, pero el paciente no presenta ninguna manifes-

tación clínica. Frecuente en neonatos prematuros, con EHI, o en pacientes en estado crítico con sedación y con bloqueo muscular. Son el tipo de crisis más común en la etapa neonatal. Representa alrededor de 60-80% de todos los tipos de crisis neonatales<sup>6</sup>.

## Diagnóstico

El monitoreo continuo, ya sea aEEG o EEG, es esencial para realizar el diagnóstico oportuno y preciso de crisis neonatales, además, como se comentó anteriormente, las crisis subclínicas son las más comunes, haciendo esencial el contar con una de estas herramientas de neuromonitoreo.

### **Electroencefalograma de amplitud integrada (aEEG)**

Equipo de neuromonitoreo prolongado que toma la señal del EEG y la procesa para crear un trazo semialgorítmico representado como una “banda” de actividad electroencefalográfica, cuyos márgenes superior e inferior representan el voltaje máximo y mínimo respectivamente. Usa un montaje con solo 4 electrodos. Buena herramienta de monitoreo y tamizaje, útil para monitorizar la función cerebral y detectar crisis neonatales, puede ser interpretado por el neonatólogo, pediatra o personal de Enfermería que trabaja a lado del paciente, permitiendo una intervención inmediata, lo que favorece al paciente. Sus principales limitaciones son su baja sensibilidad (40-70%), dificultad de detectar algunas crisis focales, falsos positivos por artefactos, y la necesidad de tener un entrenamiento y una práctica constante para la detección adecuada de crisis. Las crisis son sospechadas primero en el aEEG y confirmadas al evaluar el EEG crudo<sup>7-9</sup> (Figura 2A).

### **Video electroencefalograma continuo (cEEG)**

El monitoreo continuo prolongado con video-EEG sigue siendo el “Gold Standard” para el diagnóstico de crisis convulsivas neonatales. Tiene mayor sensibilidad que el aEEG porque tiene más electrodos (15 en montaje neonatal, 19 en un montaje completo). Se calcula la “carga convulsiva” (*seizure burden*) que es el tiempo total de crisis de un paciente, la cual es útil como herramienta de pronóstico. Se recomienda iniciar el

cEEG ante cualquier sospecha de crisis neonatales por un mínimo de 24hrs. Una crisis en el cEEG se diagnostica cuando hay una descarga electrográfica abrupta, rítmica, que evoluciona en frecuencia, voltaje, morfología y localización, con voltaje mínimo de 2mV. Se había utilizado arbitrariamente una duración mínima de 10 segundos, si duraba menos, entonces se la actividad sospechosa se definía como “descargas rítmicas breve”. La ILAE establece que no hay ningún tiempo mínimo y descargas menores a 10 segundos pueden ser denominadas crisis si son altamente sugestivas en el contexto del paciente<sup>2,4,9</sup> (Figura 2B).

## Abordaje

Ante la sospecha de crisis convulsivas neonatales, se puede iniciar tratamiento mientras se realiza la evaluación. Comúnmente se presenta en un RN internado cuya enfermedad de base ya se conoce, pero en otros casos las crisis con el motivo de ingreso y se desconoce la causa, por lo que se tienen que realizar estudios de laboratorio y gabinete para determinar la etiología- Los exámenes iniciales glucosa sérica, electrolitos, gasometría venosa, neuroimagen, y estudio de líquido cefalorraquídeo. Estudios avanzados incluyen paneles genéticos y estudios metabólicos en orina y sangre, entre otros<sup>10</sup> (Tabla 1).

Es crucial diferenciar entre crisis agudas sintomáticas (secundarias a un daño cerebral agudo) de crisis secundarias a una epilepsia de inicio neonatal, el tratamiento en cada caso es diferente, y tiene un impacto en el pronóstico a corto y largo plazos. Las epilepsias de inicio neonatal presentan frecuentemente crisis refractarias al tratamiento. Existen síndromes epilépticos con inicio en la etapa neonatal ya descritos<sup>11</sup>. Las etiologías abarcan epilepsias genéticas, enfermedades metabólicas, malformaciones cerebrales, o incluso una mezcla de estos grupos (Figura 3A).

Existe cierta relación entre la semiología de las crisis y su etiología. Las crisis clónicas focales suelen estar asociadas a infartos; las crisis tónicas-secuenciales, a epilepsias de inicio neonatal, particularmente canalopatías, como la KCNQ2<sup>12,13</sup> (Tabla 2). El tiempo de presentación también es útil para orientar el diagnóstico, por ejemplo, las crisis agudas sintomáticas en la



**Tabla 1** | Investigaciones en el abordaje de las crisis neonatales. Adaptado de: Shellhass RA. Seizure classification, etiology, and management. *Handb Clin Neurol* 2019; 162 347-61

Muestra	Abordaje Inmediato	Abordaje avanzado
Sangre	Electrolitos, glucosa, Calcio PFH Gasometría Lactato Tamiz neonatal TORCH Cultivo	Acilcarnitinas, carnitina, Amonio Panel genético de Epilepsia
Orina	Cultivo	Ácidos orgánicos alpha-AASA,
LCR	Citoquímico GRAM, cultivo PCR: HSV, EV, PeV	Lactato Aminoácidos Neurotransmisores
Neuroimagen	USTF	RMN

**Tabla 2** | Relación semiológica-etiológica de las crisis neonatales. Con información de: Cornet MC, Morabito V, Lederer D, et al. Neonatal presentation of genetic epilepsies: Early differentiation from acute provoked seizures. *Epilepsia* 2021; 62 (8): 1907-20. Y de: Nunes ML, Yozawitz EG, Zuberi S, et al. Neonatal seizures: Is there a relationship between ictal electroclinical features and etiology? A critical appraisal based on a systematic literature review. *Epilepsia Open* 2019; 4 (1): 10-29

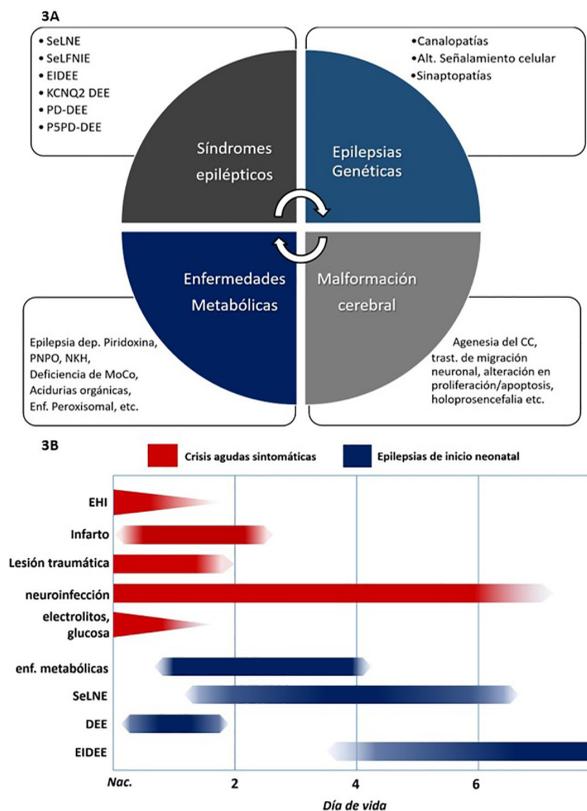
	Epilepsias de inicio neonatal	Crisis agudas sintomáticas
Semiología	Tónicas, tónica secuencial: epilepsia genética(canalopatías)  Mioclonías: Enf. metabólicas, epilepsias genéticas	Clónicas focales: infarto, neuroinfección  Subclínicas: EHI, infarto  Autonómicas: Hemorragias

En las crisis agudas sintomáticas se recomienda utilizar bolos IV para yugular las crisis agudas. Se recomienda iniciar con Fenobarbital 20 mg/kg (dosis total máxima 40 mg/kg). En caso de refractariedad, como fármaco de 2ª línea, se recomienda ya sea Levetiracetam o Fosfenitoína, la decisión se basaría en la disponibilidad del fármaco y en el contexto del paciente. Por ejemplo, si el paciente tiene una

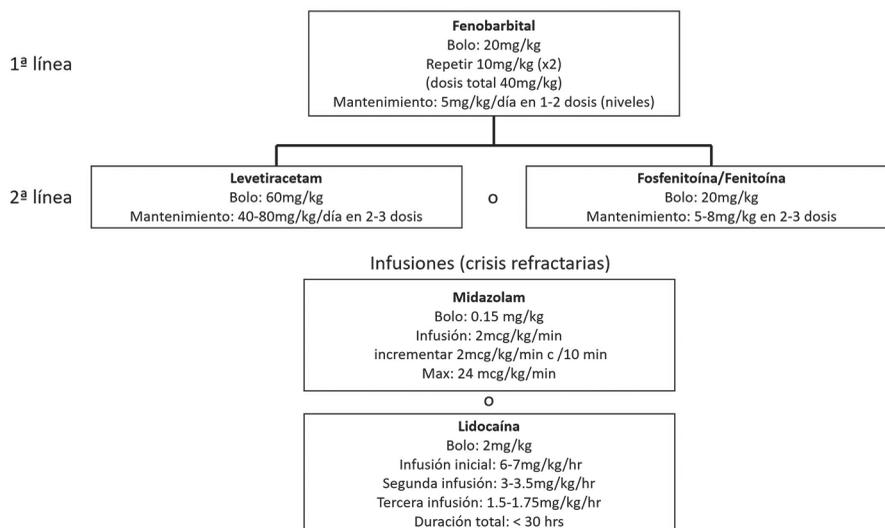
cardiopatía congénita sería preferible Levetiracetam para evitar efectos adversos de Fosfenitoína (Figura 4).

En caso de crisis refractarias o *status epilepticus*, se recomienda el uso de infusión intravenosa. Midazolam es el medicamento más utilizado, seguido por lidocaína, este último con ciertas precauciones debido al alto riesgo de efectos adversos cardiacos.

**Figura 3 | A. Epilepsias de inicio neonatal.** SELNE: epilepsia neonatal-infantil autolimitada, EIDEE: encefalopatía epiléptica y del desarrollo infantil temprana, KCNQ2 DEE: encefalopatía epiléptica y del desarrollo por KCNq2, PD-DEE: encefalopatía epiléptica y del desarrollo de Piridoxina, P5PD-DEE\_ encefalopatía epiléptica y del desarrollo por deficiencia de Piridoxal Fosfato. **B. Etiología de crisis neonatales por día de vida.** Adaptado de: Miller SP, Ferriero DM. Neonatal injuries. En: Sid Gilman. Neurobiology of Diseases, Elsevier Acad Press, 2007; Santarone ME, Pietrafusa N, Fusco L. *Seizure* 2020; 80: 161-165; Cornet MC, Morabito V, Lederer D, et al. *Epilepsia* 2021; 62: 1907-20; Ahmad SF, Ahmad KA, Yu-Tze-Ng. *Semin Pediatric Neurol* 2021; 37:100880



**Figura 4 |** Algoritmo simple de tratamiento de crisis neonatales



Una vez resuelto el cuadro de crisis agudas sintomáticas, se recomienda discontinuar el tratamiento anticonvulsivo lo más pronto posible, de preferencia antes de egresar al paciente. Evidencia reciente muestra que mantener un fármaco AC después del egreso no mejora el pronóstico ni evita el desarrollo de una epilepsia post-natal (Glass et al, 2021)<sup>19</sup>. El Fenobarbital se puede retirar sin necesidad de destete si fue utilizado por menos de una semana.

En epilepsia genéticas o enfermedades del metabolismo, el tratamiento de mantenimiento es la clave para el control de las crisis, a diferencia de los bolos IV en las crisis agudas sintomáticas. Desgraciadamente, muchos casos evolucionan a una epilepsia farmacorresistente en poco tiempo. Se recomienda una escalación gradual de la dosis cada que se

agrega un AC nuevo, para evitar efectos adversos, y de la misma manera, retirar lo más rápido AC que carezcan de eficacia para evitar la polifarmacia. Ya que los resultados confirmatorios suelen demorar semanas o meses, se recomienda no esperar por la confirmación genética o metabólica e iniciar medicación de mantenimiento inmediatamente, guiados por la sospecha clínica. Por ejemplo, iniciar AC bloqueadores de canales de sodio (Fenitoína, Carbamazepina, Oxcarbazepina) ya que las canalopatías más comunes (KCNQ2, KCNQ3, SCN2A) responden muy bien a estos fármacos. Así mismo, iniciar Piridoxina para cubrir una posible Epilepsia dependiente de Piridoxina. Otros medicamentos como Piridoxal Fosfato, Ácido folínico o Biotina también son recomendados<sup>20</sup> (Tabla 3).

**Tabla 3** | Tratamiento de precisión de algunas epilepsias de origen neonatal. CDKL5-DEE: encefalopatía epiléptica y del desarrollo por mutación del gen CDKL5. EIMFS (KICNT1): epilepsia de la infancia con crisis focales migratorias por mutación del gen KCNT1

Epilepsia	Tratamiento
<b>Canalopatías (ejem: KCNQ2, SCN2A)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bloqueadores de canales de Na<sup>+</sup>:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fenitoína, Fosfenitoína</li> <li>- Carbamazepina, Oxcarbazepina</li> </ul> </li> </ul>
<b>CDKL5-DEE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dieta cetogénica</li> <li>• Ganalozone (en investigación)</li> </ul>
<b>EIMFS (KICNT1)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dieta cetogénica</li> <li>• Quinidina (reportes de casos)</li> </ul>
<b>Epilepsia dependiente de Piridoxina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Piridoxina. Dieta restringida en Lisina, suplementación de Arginina</li> </ul>
<b>Epilepsia por deficiencia de Piridoxal Fosfato</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Piridoxal fosfato</li> </ul>

## Conclusión

Las crisis convulsivas son muy frecuentes en la etapa neonatal. La mayoría de las crisis son agudas sintomáticas, siendo la EHI la causa más común. El monitoreo continuo por video EEG es el *gold standard* para el diagnóstico, además, la mayor parte de las crisis neonatales son subclínicas, únicamente reconocibles por EEG. El Fenobarbital sigue siendo el AC de primera elección, sin embargo,

en algunas epilepsias genéticas otras drogas muestran una mejor eficacia, por lo que es muy importante diferenciar entre crisis agudas sintomáticas y crisis secundarias a una epilepsia de inicio neonatal para el manejo agudo y de sostén.

**Conflicto de intereses** El autor no presenta ningún conflicto de interés para declarar

## Bibliografía

1. Pisani F, Facini C, Bianchi E, Giussani G, Piccolo B, Beghi E. Incidence of neonatal seizures, perinatal risk factors for epilepsy and mortality after neonatal seizures in the province of Parma, Italy. *Epilepsia* 2018; 59: 1764-73.
2. Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, et al. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia* 2021; 62: 615-28.
3. Glass HC, Shellhaas RA, Wusthoff CJ, et al. Contemporary profile of seizures in neonates: a prospective cohort study. *J Pediatr* 2016; 174: 98-103.
4. Tsuchida TN, Wusthoff CJ, Shellhaas RA, et al. American clinical neurophysiology society standardized EEG terminology and categorization for the description of continuous EEG monitoring in neonates: report of the american clinical neurophysiology society critical care monitoring committee. *J Clin Neurophysiol* 2013; 30: 161-73.
5. Hahn CD, Riviello JJ. Neonatal Seizures and EEG: electroclinical dissociation and uncoupling. *Neuroreviews* 2004; 5: e350-5.
6. Murray DM, Boylan GB, Ali I, Ryan CA, Murphy BP, Connolly S. Defining the gap between electrographic seizure burden, clinical expression and staff recognition of neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93: 187-91.
7. Shellhaas RA, Soaita AI, Clancy RR. Sensitivity of amplitude-integrated electroencephalography for neonatal seizure detection. *Pediatrics* 2007; 120: 770-7.
8. Hellström-Westas L, Rosén I, de Vries LS. The role of amplitude-integrated EEG in the management of neonatal seizures. En: Nagarajan L, editor. *Neonatal Seizures: current management and futures challenges*. London: Mac Keith Press 2016; 40-55.
9. Boylan GB, Kharoshankaya L, Mathieson SR. Diagnosis of seizures and encephalopathy using conventional EEG and amplitude integrated EEG *Handb Clin Neurol* 2019; 162: 363-400.
10. Shellhaas RA. Seizure classification, etiology, and management. *Handb Clin Neurol* 2019; 162: 347-61.
11. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: position statement by the ILAE task force on nosology and definitions. *Epilepsia* 2022; 63: 1349-97.
12. Cornet MC, Morabito V, Lederer D, et al. Neonatal presentation of genetic epilepsies: early differentiation from acute provoked seizures. *Epilepsia* 2021; 62: 1907-20.
13. Nunes ML, Yozawitz EG, Zuberi S, et al. Neonatal seizures: is there a relationship between ictal electroclinical features and etiology? A critical appraisal based on a systematic literature review. *Epilepsia Open* 2019; 4: 10-29.
14. Miller S, Ferreiro D. *Neonatal Brain Injuries*. Elsevier Academic Press 2007; 599-607.
15. Santarone ME, Pietrafusa N, Fusco L. Neonatal seizures: when semiology points to etiology. *Seizure* 2020; 80: 161-5.
16. Ahmad SF, Ahmad KA, Ng YT. Neonatal epileptic encephalopathies. *Semin Pediatr Neurol* 2021; 37: 100880.
17. Booth D, Evans DJ. Anticonvulsants for neonates with seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD004218.
18. Sharpe C, Sharpe C, Reiner GE, et al. Levetiracetam versus phenobarbital for neonatal seizures: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2020;145: e20193182.
19. Glass HC, Soul JS, Chang T, et al. Safety of early discontinuation of antiseizure medication after acute symptomatic neonatal seizures. *JAMA Neurol* 2021; 78: 817-25.
20. Phitsanuwong C. Genetic and metabolic neonatal epilepsies. *Pediatr Ann* 2021; 50: e245-53.