

Crisis epilépticas en Recién Nacidos y Nueva Clasificación de ILAE

Dr. Sebastián Silva Soto
Neurólogo Pediátrico – Epileptólogo
Hospital de Puerto Montt

Programa

- Generalidades
- Particularidades
- EEG
- Clasificación
- Tratamiento

Generalidades CN

- **Introducción: ¿Por qué hablar de CN?**
 - Se asocian a daño cerebral en el Recién Nacido (RN)
 - Reflejan disfunción cerebral subyacente
 - Son la expresión de distintos trastornos cerebrales
 - Se asocia alteraciones conductuales, cognitivas y epilépticas a largo plazo

Generalidades CN

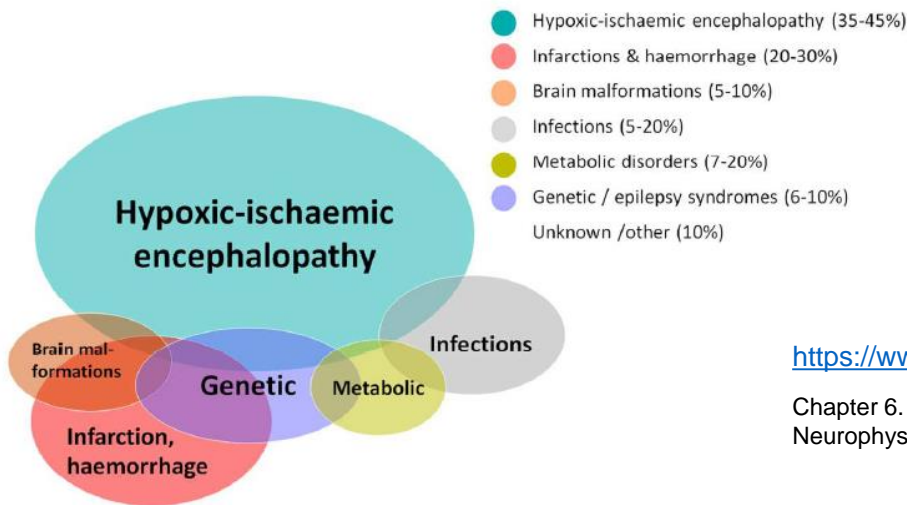
- **Incidencia de CN**

- 0.5 a 3 por 1.000 RN de término
- Más alta en pretérminos:
 - 1 a 13 % de RN de muy bajo peso
- Estas cifras varían
 - dependiendo de la definición de CN que se usó
 - *¿crisis o no crisis?:* diagnóstico ¿clínico?, ¿EEG?, ¿ambos?

Generalidades CN

- **Etiologías o causas de CN**

- La mayoría son provocadas por **causa aguda** (“*sintomáticas agudas*”)
- Las causas más frecuentes:
 - **Encefalopatía Hipóxico-Isquémica** (*en especial en RN de término*)
 - **Accidentes Cerebro-vasculares** (*más en RN pre-término*)



<https://www.ilae.org/files/dmfile/NeonatalSeizureClassification-ProofForWeb.pdf>

Chapter 6. Neonatal seizures. RONIT M. PRESSLER. Department of Clinical Neurophysiology, Great Ormond Street Hospital, London

Figure 1: Common etiologies of neonatal seizures in term infants. Adapted from 5,6,8-11

Particularidades CN

- **Semiología de CN es similar a otros eventos no epilépticos del RN**
 - Eventos tanto fisiológicos como anormales
 - Dificultad en diagnosticar correctamente una CN solamente con la observación

Particularidades CN

- **Movimientos no epilépticos del RN que pueden confundirse con CN**
 - **Mioclonías:** *pueden ser no epilépticas, como las mioclonías benignas del sueño, o confundirse con reacción de sobresalto*
 - **Temblor generalizado:** *puede ser fisiológico, o estar en contexto de alteraciones metabólicas o de termorregulación.*
 - **Temblor focal o clonus focal:** *pueden ser evocados por estímulos táctiles y terminados sujetando o reposicionando el segmento corporal (esto permite distinguirlos de CN clónicas focales)*
 - **Posturas tónicas:** *hasta 70% podrían corresponder a fenómenos de liberación de tronco encefálico (y no ser CN)*
 - **Movimientos propios del Sueño Activo (REM):** *movimientos bucolinguales, sacudidas, despertares*

Particularidades CN

- **Difícil reconocimiento de CN incluso entre expertos**
 - 20 videos de eventos paroxísticos en RN fueron mostrados a 137 profesionales (*la mayoría neonatólogos e intensivistas*) y se les pide reconocer cuáles eran CN o no
 - 11 videos eran **CN clónicas o sutiles** con correlato EEG
 - 9 videos correspondían a eventos no epilépticos: **mioclonus del sueño, clonus y otros** no especificados

Particularidades CN



- Difícil reconocimiento de CN incluso entre expertos

RESULTADOS

- ¡ Sólo **50%** de los eventos fueron correctamente reconocidos !
- Hubo poca concordancia entre distintos observadores.
- Los médicos no lo hicieron mejor que otros profesionales consultados

Particularidades CN

- **Alta frecuencia de Crisis subclínicas o electroencefalográficas**
 - A diferencia de otros grupos etarios, aquí son muy frecuentes.
 - Destaca (*nuevamente*) la importancia del EEG para su diagnóstico.

Particularidades CN

- **Alta frecuencia de Crisis subclínicas o electroencefalográficas**

- Registro con video-EEG continuo (12 canales) de **RN de término en riesgo* de CN desde 3-6 horas del parto hasta 24-72 horas post-parto**
- *Riesgo de CN definido como 2 o más:
 - pH capilar o arterial < 7.1
 - Apgar < 5 (a los 5 minutos)
 - lactato capilar o arterial > 7 mmol/L (Normal < 4 mmol/L)
 - Alteración estado neurológico o CN clínicas

Particularidades CN

- **Alta frecuencia de Crisis subclínicas o electroencefalográficas**
 - 51 RN incluidos: 12 RN pesquisados
 - 9/12 RN tuvieron crisis **EEGráficas**: 526 crisis en total, sólo 179 (34%) de estas clínica convulsiva reconocible en video (CN clónicas, sutiles y tónicas) - *subdiagnóstico*
 - **Crisis clínicas** anotadas/sospechadas: 177 CN en total, sólo 48 (27%) tuvieron correlato EEG – *sobrediagnóstico*
 - Correlacionando ambos datos: **sólo 9% (48/526)** de las crisis EEGráficas tuvieron manifestaciones clínicas identificadas por staff

Particularidades CN

- **Concepto de “Uncoupling” o Desacoplamiento Electroclínico en CN**

- Existe en el RN, por causas maduracionales, un fenómeno de **desacople eléctrico-clínico**:
 - No todas las crisis EEGráficas se acompañan de crisis clínicas
- Este fenómeno de **uncoupling**, producto de un cerebro inmaduro con diferencias en conectividad/propagación respecto al cerebro adulto, aumenta en ciertas situaciones:
 - RN críticamente enfermos
 - RN pretérminos extremos
 - Uso de relajantes musculares
 - Uso de fármacos anti-epilépticos (controlan la crisis clínica, sin controlar la crisis EEGráficas)

Uncoupling: vea la siguiente figura



Figure 2 Example of an individual seizure from case 8. Electrographic seizure discharges began at 22.09.20. On simultaneous video recording, clonic jerks of right upper limb (RUL) began at 22.13.35, and stopped at 22.16.07. Electrographic seizure discharges continued until 22.17.31.

Uncoupling: vea la siguiente figura

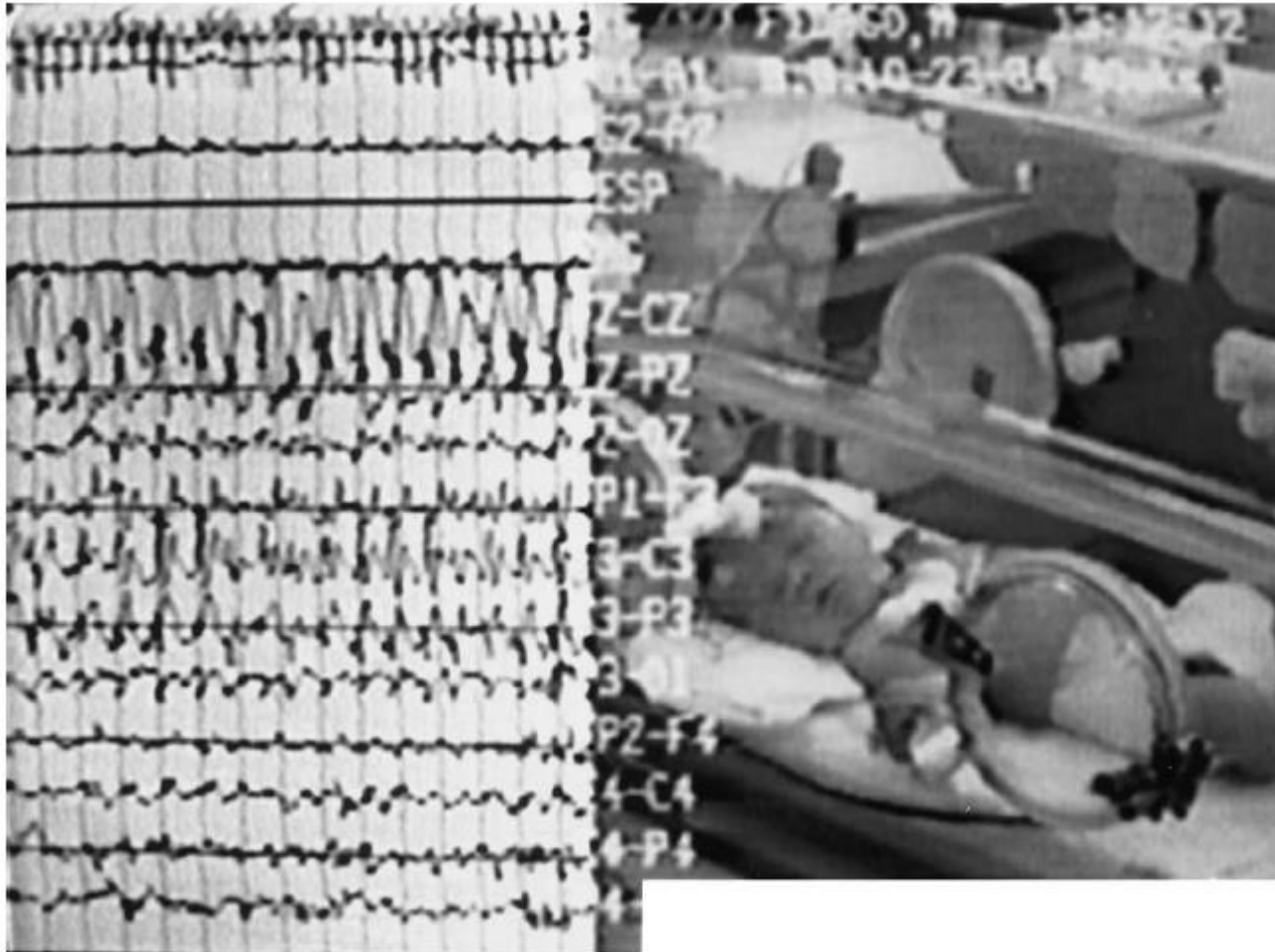


Figure 1. A segment of a synchronized video-EEG recorded on a 40-week, 1-day-old male; electrographic status epilepticus continued in the left central/midline regions, even after administration of two antiepileptic medications. Focal right shoulder clonic activity was initially noted before treatment but subtle movements persisted intermittently for short bouts after treatment, whereas continuous electrographic seizures continued largely without clinical expression. This finding is an example of the phenomena of uncoupling of electrical and clinical seizures after antiepileptic drug administration.

Recomendaciones EEG neonatal

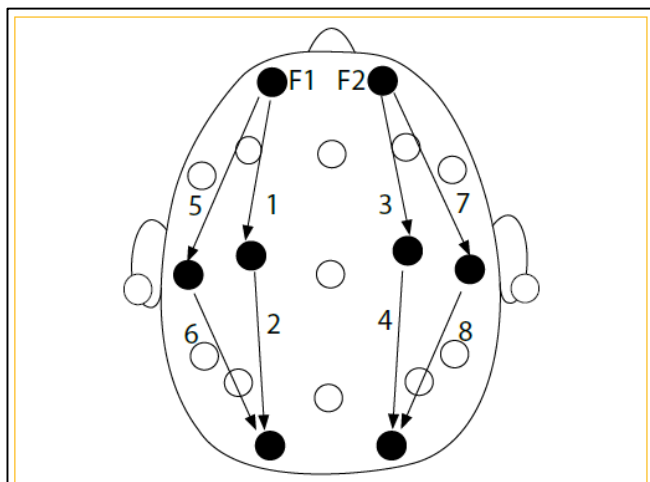


Figura 1. Colocación de electrodos en el cuero cabelludo, modificada de De Weerd et al.² 1) F1-C3; 2) C3-O1; 3) F2-C4; 4) C4-O2; 5) F1-T3; 6) T3-O1; 7) F2-T4; 8) T4-O2.

En **negro** los electrodos del EEG neonatal, manteniendo sistema internacional 10-20

Anterior: electrodos F1 y F2 (ubicados a media distancia de electrodos convencionales Fp1-F3 y Fp2-F4)

En línea media transversa:

- sólo 1 electrodo temporal a cada lado: T3-T4
- 1 electrodo central a cada lado: C3-C4

Posterior: electrodos O1-O2

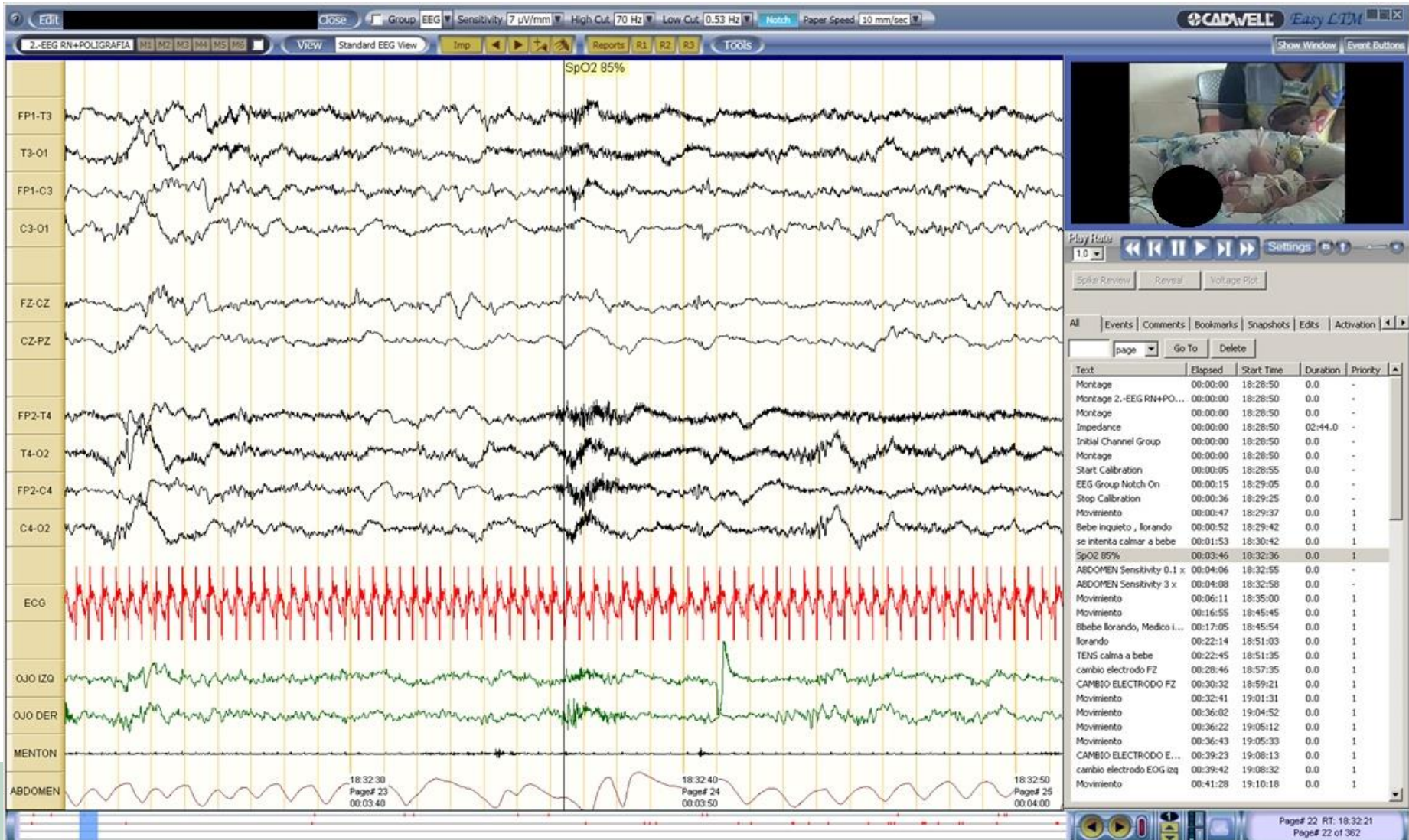
T3-T4, C3-C4, O1-O2: son lo mismos electrodos homónimos del sistema convencional

Recomendaciones para el registro:

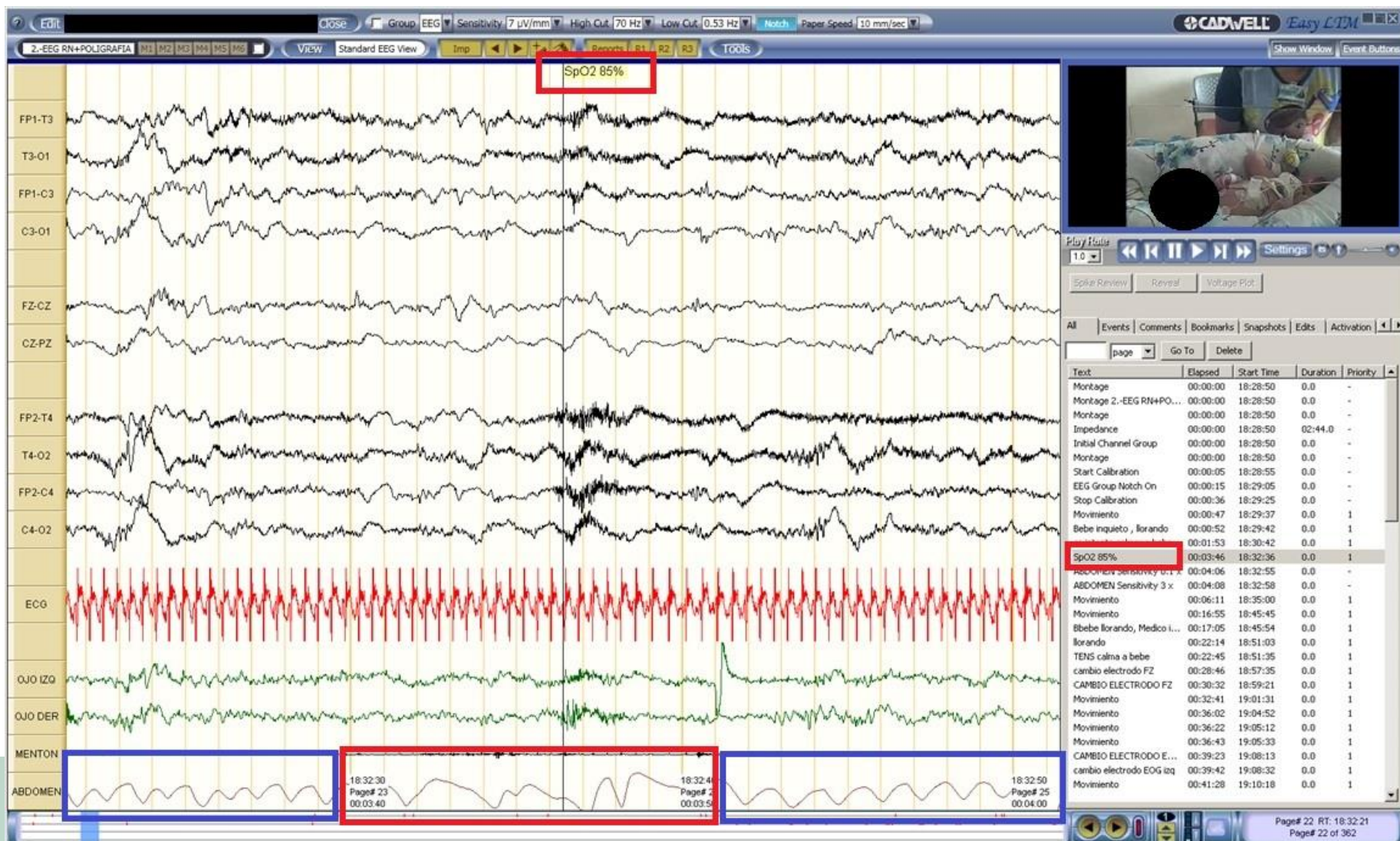
- Básico: **video-EEG**
- Recomendable agregar otros parámetros:
 - Electromiograma (EMG) de mentón y deltoides
 - Electro-oculograma (EOG)
 - Electrocardiograma (ECG)
 - Monitoreo del flujo aéreo nasal
 - Movimientos respiratorios abdominales.
 - Saturación O₂ %

de no existir el registro de estos parámetros es imperativo una buena anotación del técnico EEG durante el examen. Vea el siguiente ejemplo...

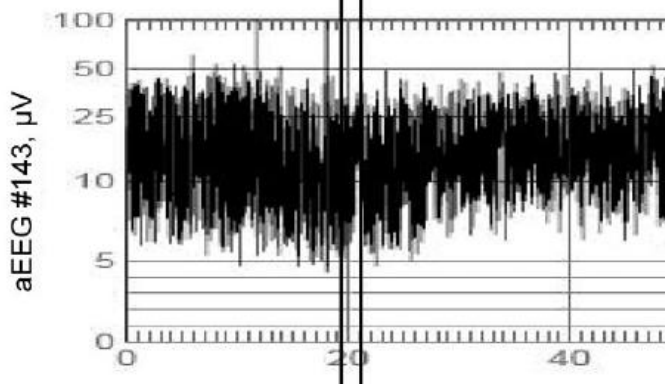
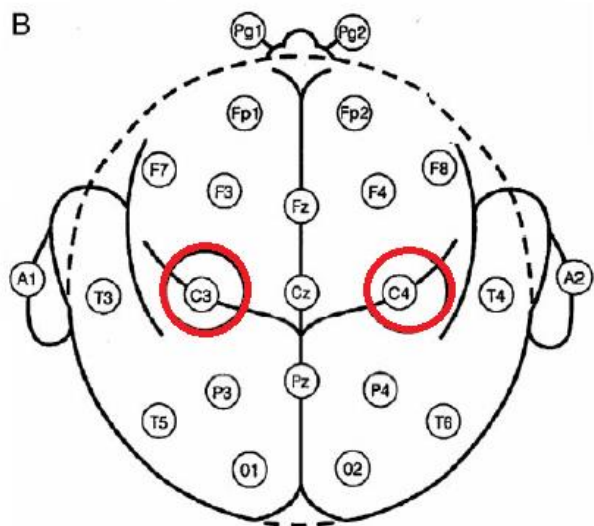
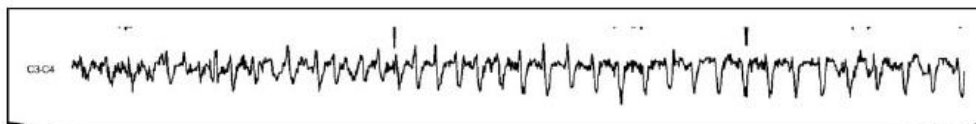
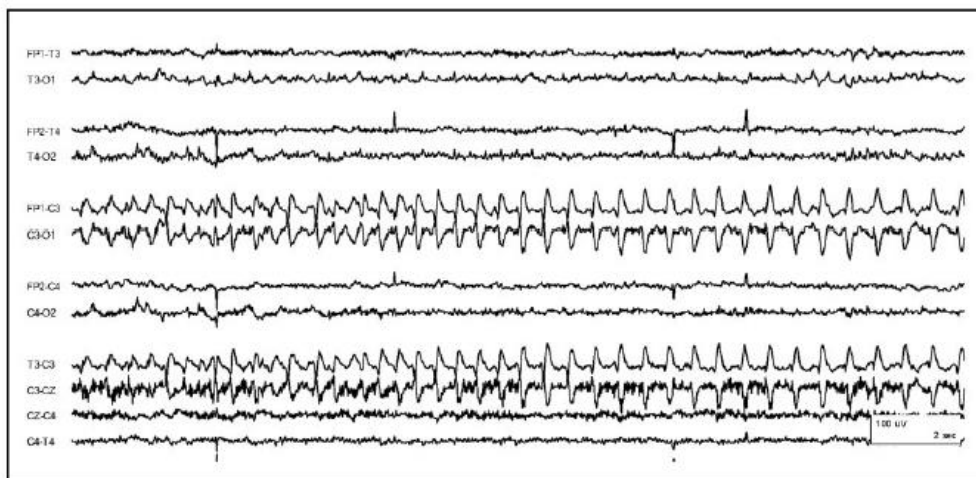
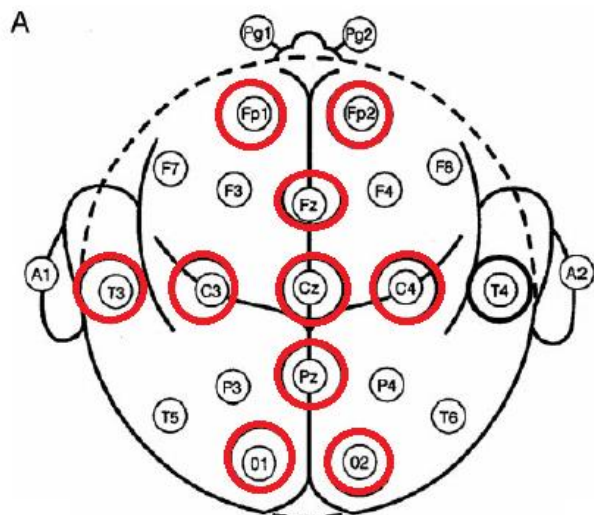
Ejemplo HPM: RN de término hospitalizado por Apneas y desaturaciones. Se solicitó EEG para descartar CN



Al no contar con el parámetro de saturación en el registro, técnico EEG anotó durante el examen la **desaturación O2 coincidente abajo en registro de respiración abdominal con irregularidad/pausa respiratoria de 10 segundos de duración (en rojo)**, evidente en comparación con **respiración regular previa y posterior (en azul)**. No hay correlato EEG ictal de este episodio, se descarta CN, y paciente siguió estudio con Polisomnografía.

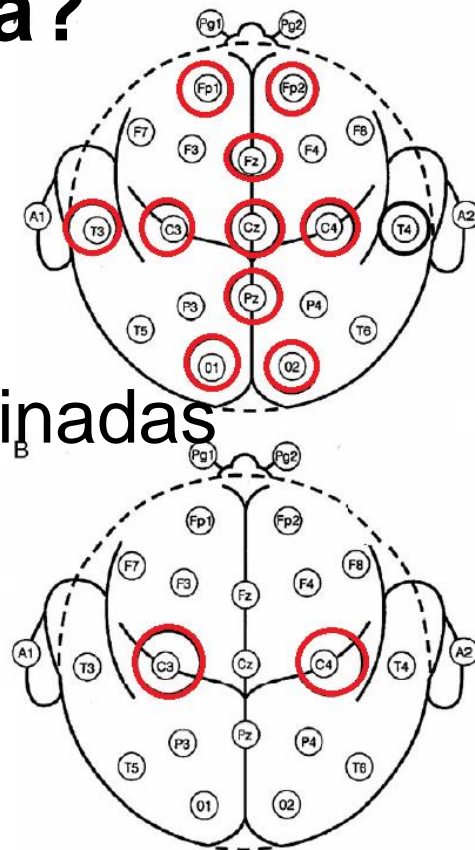


¿Y el EEG de amplitud integrada?

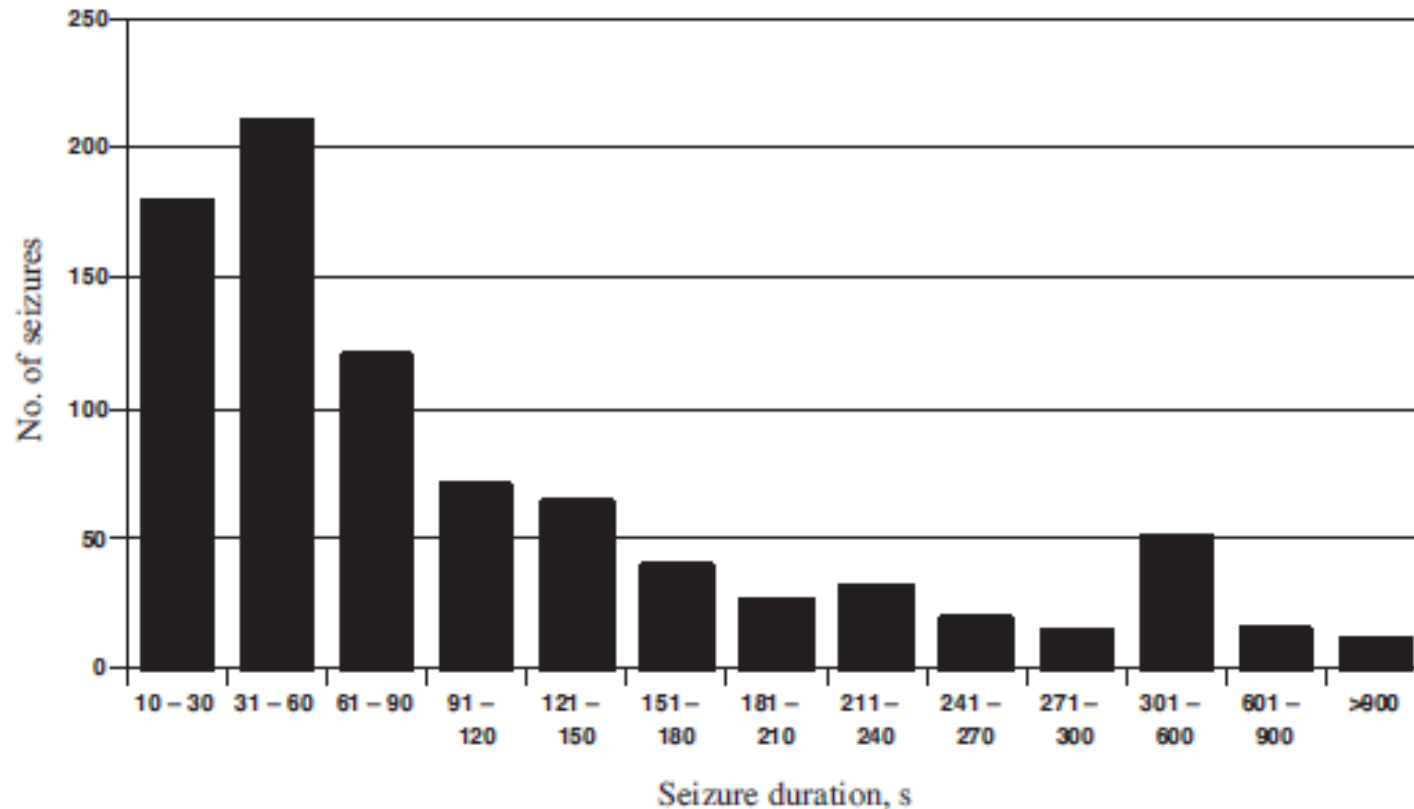


¿Y el EEG de amplitud integrada?

- **851** crisis confirmadas en **125** EEG convencionales
- Convertidas a **aEEG (C3-C4)** y examinadas por 6 neonatólogos
- Resultados identificando trazados anormales::
- **40%** (22-57%) de **125** EEG alterados
- **26%** (12-38%) de **851** crisis
- Factores asociados...

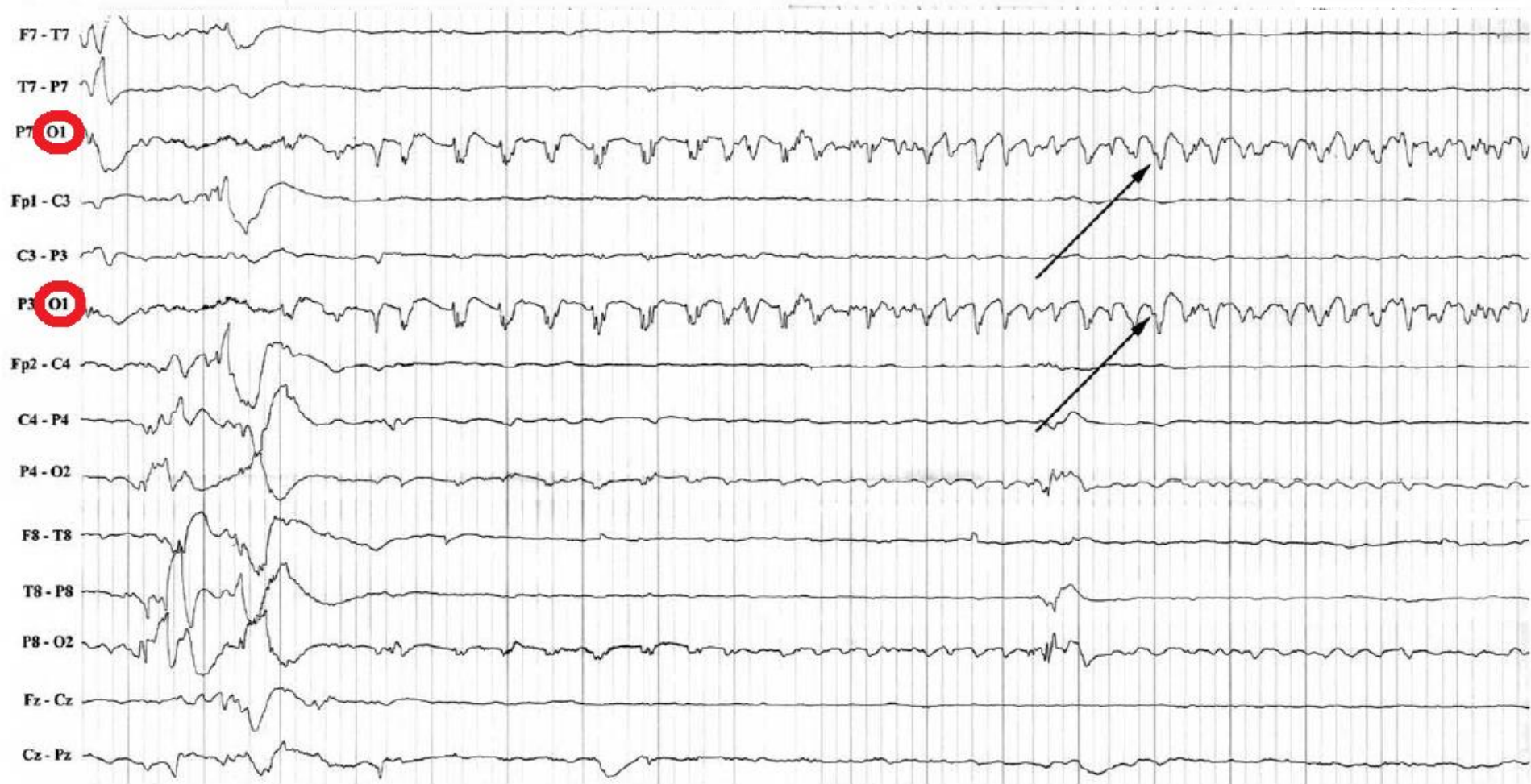
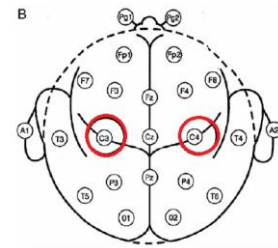


aEEG y duración de las crisis:



- Crisis más breves: más difíciles de identificar en aEEG
- Veá el gráfico: lo más frecuente son las crisis breves...

aEEG y localización de las crisis



EEG continuo: recomendaciones

- **A quiénes:**

- RN que presenta eventos anormales y repetidos sugerentes de ser ictales
- RN “enfermo” o de riesgo

- **Por cuánto:**

- Casos de Riesgo: 24 horas
- Detección de crisis: seguir hasta el control de estas por 24 horas

Revisión de Clasificaciones previas

Table 2. Classification of neonatal seizures.

(1) adapted from Volpe³		
Type	Characterisation	Ictal EEG abnormalities
Subtle	Ocular, oral-buccal-lingual, autonomic, apnoea, limb posturing and movements	Variable
Clonic	Repetitive jerking, distinct from jittering. Unifocal or multifocal	Common
Myoclonic	Rapid isolated jerks. Focal, multifocal or generalised	Common if generalised, uncommon if focal
Tonic	Stiffening. Decerebrate posturing. Focal or generalised	Common if focal, uncommon if generalised
(2) adapted from Mizrahi and Kellaway^{4,10}		
Type	Characterisation	Epileptic origin
Focal clonic	Rhythmic muscle contractions	✓
Focal tonic	Sustained posturing of limb/trunk	✓
Myoclonic	Random single contractions	✓/-
Spasms	Flexor or extensor, ± in clusters	✓
Electrographic	By definition no clinical correlate	✓
Generalised tonic	Sustained symmetric posturing	-
Motor automatism	Ocular, oral-buccal-lingual or progression movements of limbs	-

- *Note cómo en ambas clasificaciones (destacado en amarillo) las crisis no siempre tenían un correlato EEG ictal.*
- *Cabe preguntarse: ¿cuántas de estas serán realmente CN...?*

Revisión de Clasificaciones previas: el problema de las crisis sutiles

- Son el tipo de crisis más frecuentes, tanto RN de término como de pretérmino.
- Sus manifestaciones incluyen:
 - Fenómenos oculares (mirada fija, parpadeo, desviación de ojos, apertura de ojos)
 - Fenómenos orales (articular, masticar, chupar, sonreír)
 - Fenómenos autonómicos (cambio en la presión arterial y/o ritmo cardíaco, palidez, aumento de salivación o secreciones; Apnea central que ocurre raramente como la única manifestación de la crisis)
 - Movimientos focales del cuerpo (postura de las extremidades, natación, pedaleo)
- Cuidado: fenómenos clínicos similares pueden verse en RN de pretérmino o con encefalopatía (y no ser CN). Aunque tienden a ser menos estereotipados y pueden ser suprimidos o provocados por estimulación, son clínicamente muy difíciles de diferenciar.
- **La ausencia de correlato EEG ictal hace que el origen epiléptico de estos sea menos probable.**

La nueva clasificación ILAE

- Primera clasificación ILAE para CN, propuesta por grupo de expertos
- Intento por aplicar el conocimiento que se tiene hasta la fecha sobre CN
- Se basa en esquema básico de última Clasificación ILAE de crisis epilépticas (Fisher et al, 2017)
- CN son únicamente de inicio focal
- Énfasis en necesidad del EEG para el diagnóstico
- Incluye 2 “*nuevos*” tipos de crisis
 - Crisis electrográficas o subclínicas
 - Crisis secuenciales

La nueva clasificación ILAE: primer paso propone confirmación de CN con EEG

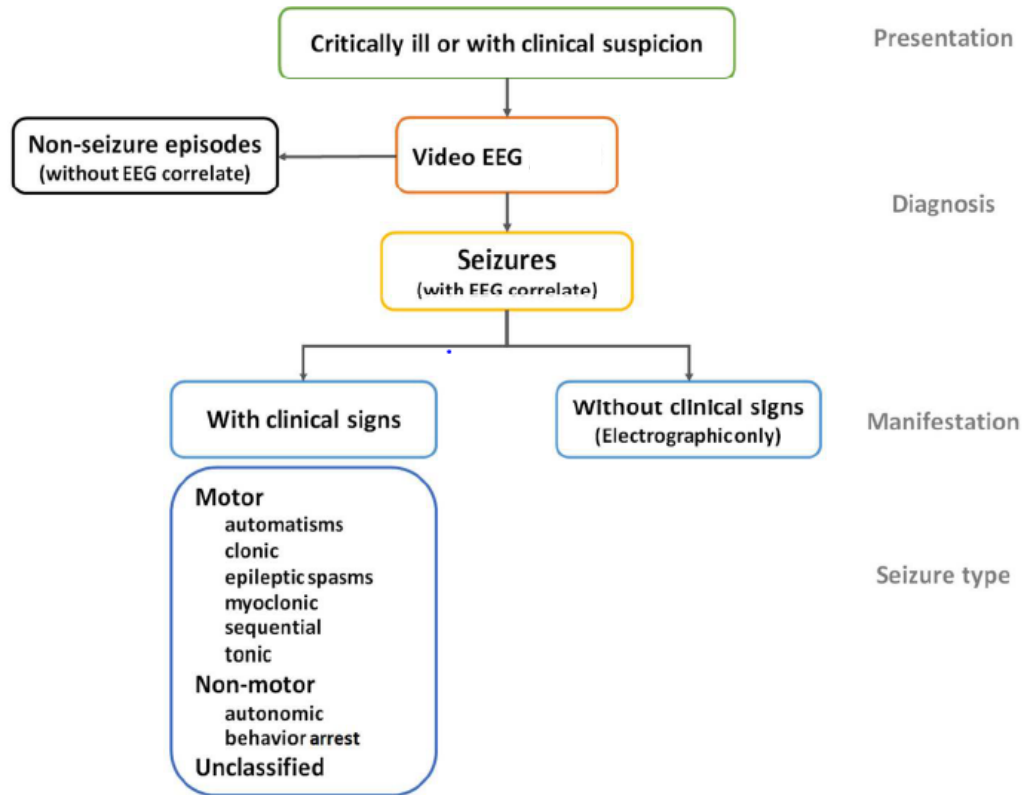
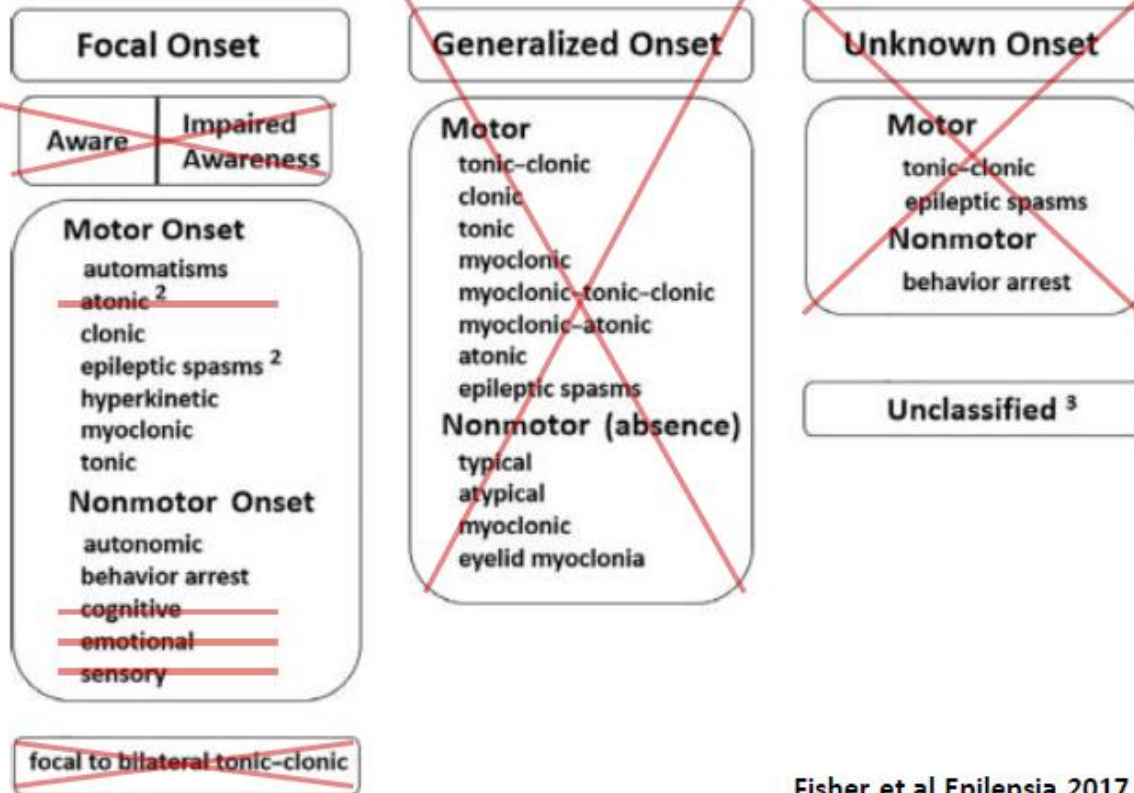


Figure 2: Proposed diagnostic framework of seizures in the neonatal period including classification of seizures. Adapted from 2017 ILAE seizure classification.³ Neonates present with discrete events suspected to be epileptic seizures or are critically ill (often ventilated, sedated and treated with muscle relaxants in intensive care).

La nueva clasificación ILAE: toma como base última clasificación de crisis de 2017

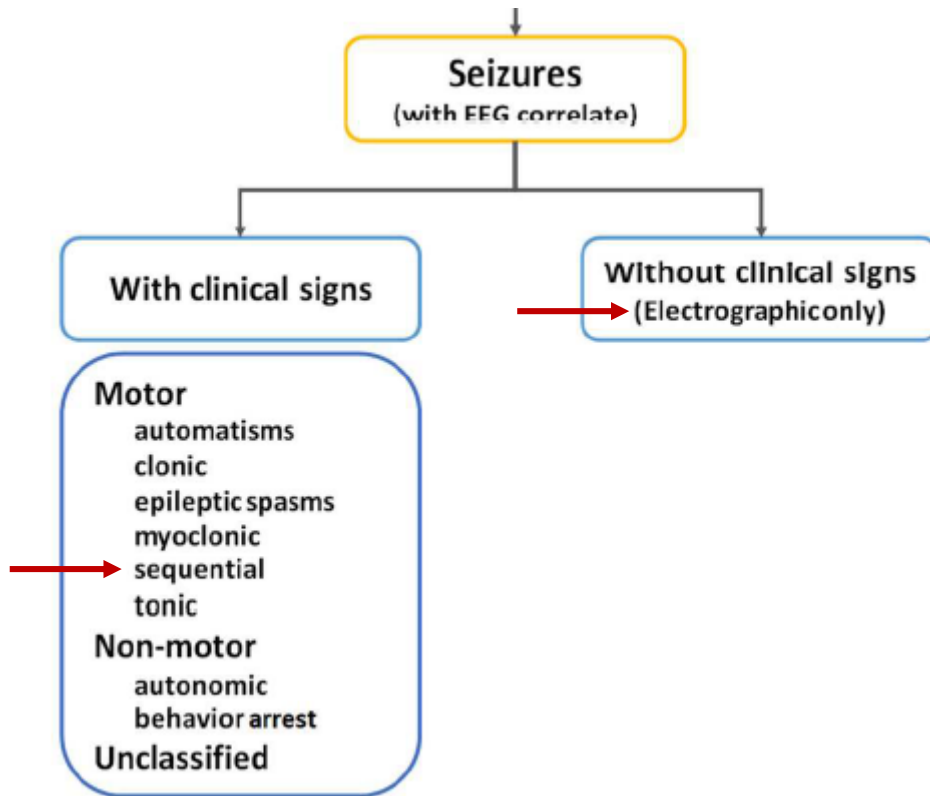
ILAE 2017 seizure classification



Fisher et al Epilepsia 2017

- *Note (en rojo) las modificaciones hechas:*
- No hay CN de origen generalizado ni desconocido (son todas de origen focal)
- No hay “generalización secundaria” (focal a TC bilateral)
- No se distingue estado de alerta/conciencia (difícil de evaluar en RN)
- No hay crisis atónicas, ni cognitivas, ni emocionales ni sensoriales

La nueva clasificación ILAE: esquema final propuesto



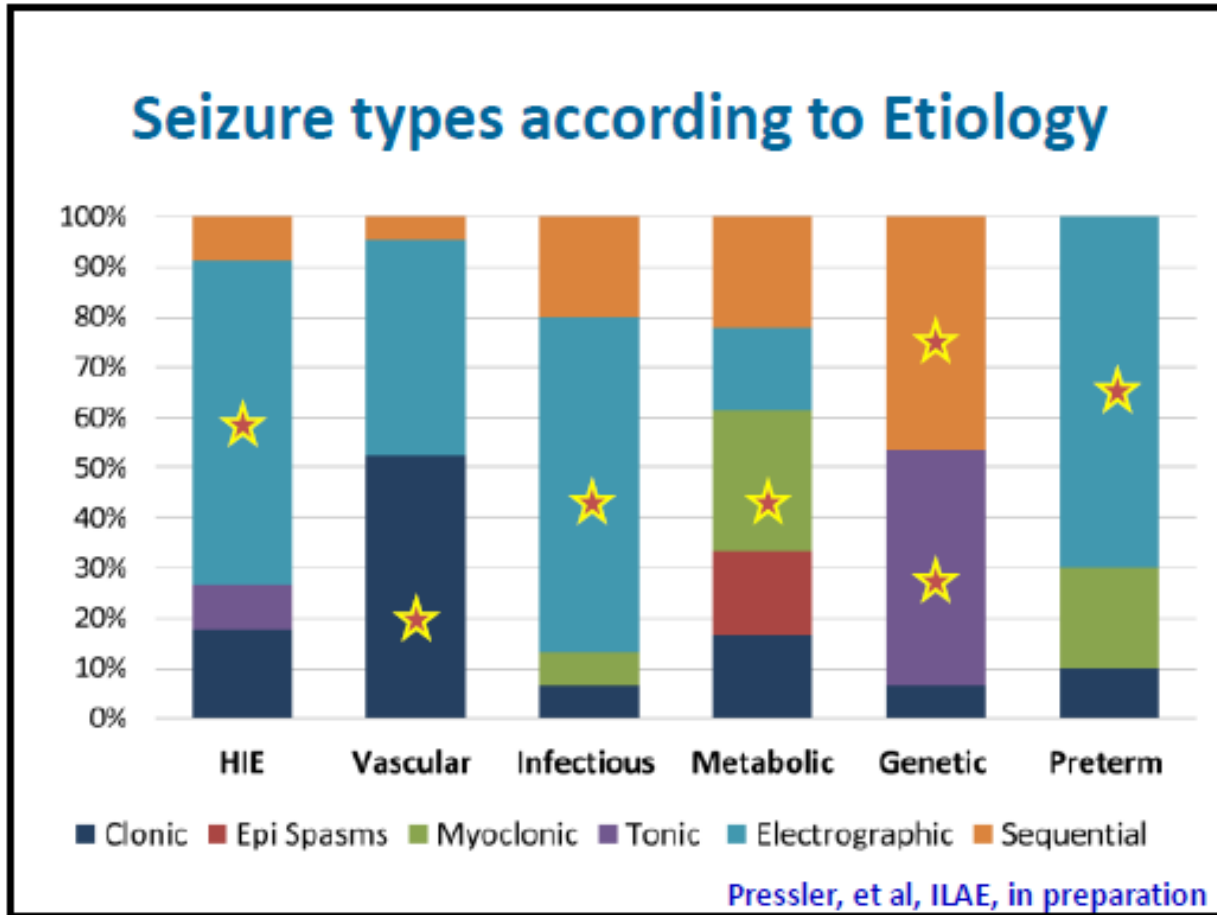
Note los 2 “nuevos” tipos de crisis:

- Crisis electrográficas o subclínicas
- Crisis secuenciales:
 - aquellas CN con distintas manifestaciones clínicas secuenciales en la misma crisis

La nueva clasificación ILAE: aún en desarrollo

- Borrador publicado en 2018 para su discusión, permitiendo comentarios on-line
- A fines de 2018 se resumen tales comentarios en documento con puntos de acuerdo y puntos a discutir
- Aún pendiente publicación definitiva de la Clasificación

¿Existe asociación entre tipo de CN y etiología?



- En algunos casos sí

Tratamiento: Fenobarbital vs Fenitoína

Eficacia comparable pero incompleta en ambas

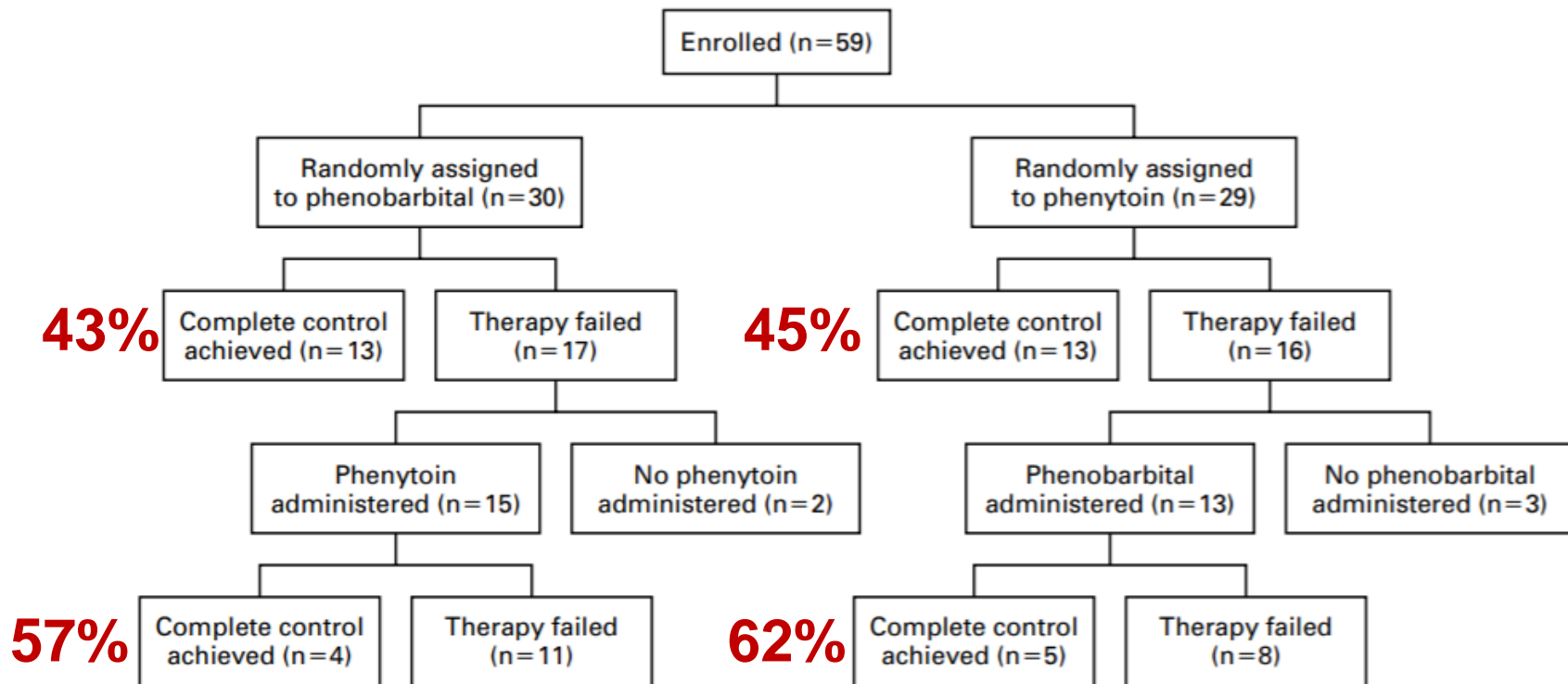


Figure 1. Treatment Assignment and Outcomes of 59 Neonates with Seizures Treated with Phenobarbital or Phenytoin.

Tratamiento: Fenobarbital vs Levetiracetam

- Estudio multicéntrico randomizado en RNT
- 106 RNT randomizados
- Outcome: % control de crisis
 - Primario (24h): **29% LEV vs 80% Fenob**
 - Secundario(48h): 17% LEV vs 64% Fenob
 - Efectos adversos: 19% LEV vs 31% Fenob
- *Datos aún no publicados, puede revisarlos en [clinicaltrials](https://clinicaltrials.gov)*

Conclusiones

- Particularidades respecto a otros grupos etáreos
- Dificultad en diagnóstico
- Necesidad de una nueva clasificación
- Necesidad de EEG continuo en RN de alto riesgo
- El fenobarbital sigue siendo la primera opción

ANEXOS

Video explicativo

- Explicación de Dr. Wirrell de Clínica Mayo sobre CN
- <https://youtu.be/zcJi9bgkYmw>
- *Note ud. 2 cosas:*
 - *cómo empieza definiendo las CNs como una descarga eléctrica neuronal anormal que con frecuencia –pero no siempre- conlleva una manifestación clínica*
 - *Señala la importancia del video-EEG y el correlato EEG ictal para diferenciar CN de otros movimientos/eventos del RN*

Video 1: crisis

- Video de CN tipo boxeo y pedaleo
- <https://www.jpeds.com/cms/attachment/b4afa8ca-2a24-401d-9d63-714bf544809d/mmc1.mp4>
- El evento sí tiene correlato EEG ictal (*ver siguiente diapositiva*), por tanto sí es CN

Video 1: registro EEG ictal



Figure. A 15-second EEG page of longitudinal neonatal bipolar montage showing seizure onset. The EEG (*black arrow*) is characterized by the appearance of low-amplitude rhythmic theta activity in the left frontal electrodes (Fp1), which evolve and then spread diffusely to involve the right frontal electrodes (Fp2).

Video 1: análisis crisis

- ¿Cómo podría clasificarse según la nueva clasificación?
- *Probablemente:*
- *Crisis focal motora tipo automatismos (boxeo-pedaleo)*

Más links con videos

Gracias!

- <https://youtu.be/6PaeGEYb8Oo>
- https://youtu.be/ojtyUc_Z4Ek
- <https://youtu.be/hyRhVWrZbF8>
- <https://youtu.be/hRm2Ke0RdUs>
- https://youtu.be/agf3jr82_zg
- <https://youtu.be/PYfWxXHY5ak>