



UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN



HOSPITAL PUERTO MONTT

Comprometidos con tu salud

CONVULSIONES NEONATALES

REUNIÓN CLÍNICA NEONATOLOGÍA
Dra. Alexandra Uherek – Residente 2ª Pediatría

25 DE ABRIL 2023

HOJA DE RUTA

- Introducción
- Epidemiología
- Factores de riesgo
- Fisiopatología
- Etiologías
- Clasificación
- Diagnóstico
- Diagnóstico diferencial
- Tratamiento
- Pronóstico
- Complicaciones
- Conclusiones
- Bibliografía



INTRODUCCIÓN

Una convulsión se define clínicamente como una alteración paroxística en la función neurológica, ya sea de forma conductual, motora o autonómica...

La convulsión es el síntoma mas importante de la disfunción del SNC y refleja una variada gama de alteraciones...

Importancia de diagnóstico precoz por:

- Puede significar una **enfermedad grave** y requerir un tratamiento específico.
- Pueden producir **daño neuronal per se**.
- Pueden **interferir con la evolución del RN**, alterando la homeostasis, manejo nutritivo y ventilatorio.



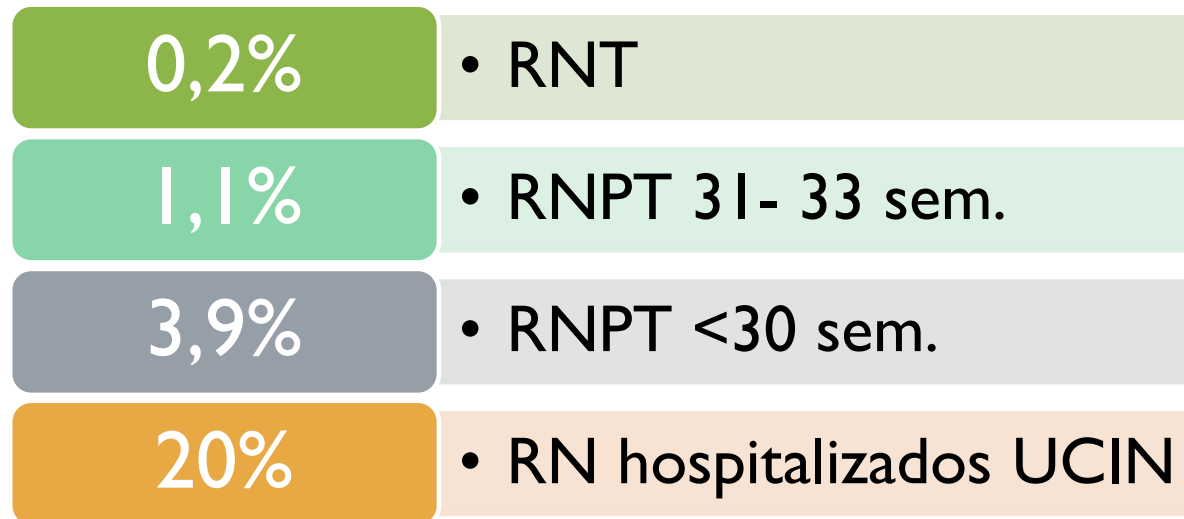
Tapia JL. González A. Neonatología. Ed. 4° (2018). Cap 55 (477- 485)

Hannah C. Glass. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 23 (2018) 218e222

Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine .Terrie E.Inder. (2019) cap 55, (1015-1043)

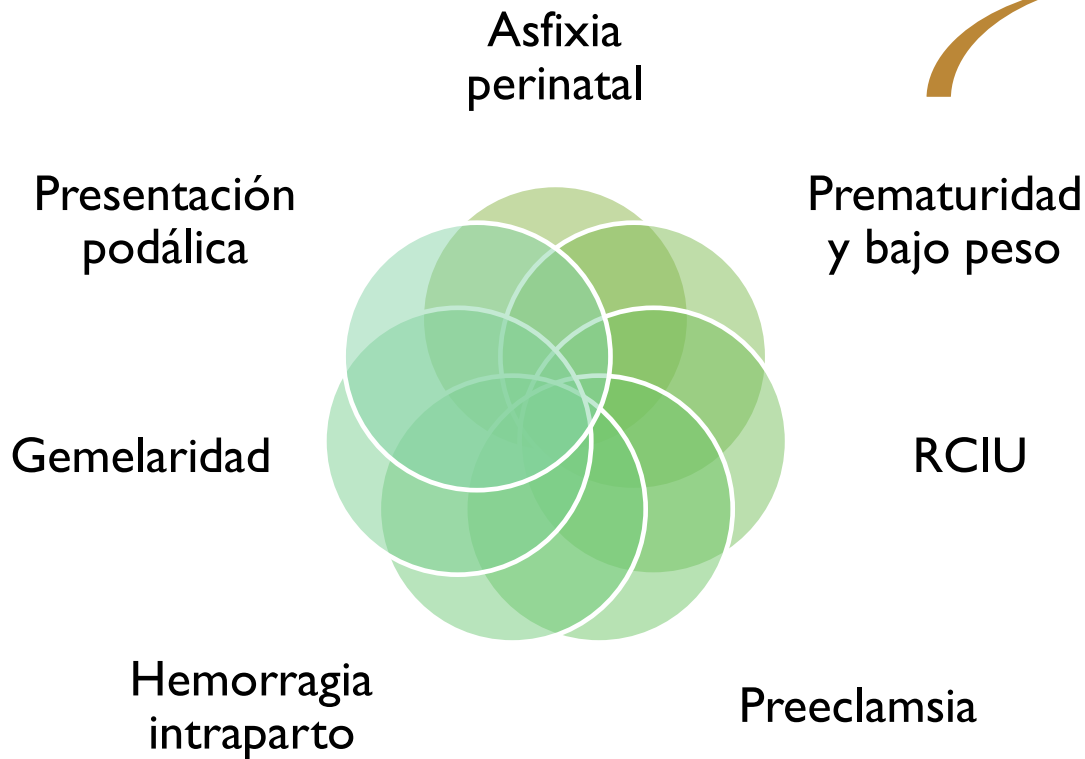
EPIDEMIOLOGÍA

- Incidencia general estimada 1/1000 a 5/1000 RNV.
- Tasas considerablemente más altas en RNPT y BPN.



En el 84 % de los RNT, las convulsiones sintomáticas agudas ocurren dentro de los 3 primeros días de vida.

FACTORES DE RIESGO

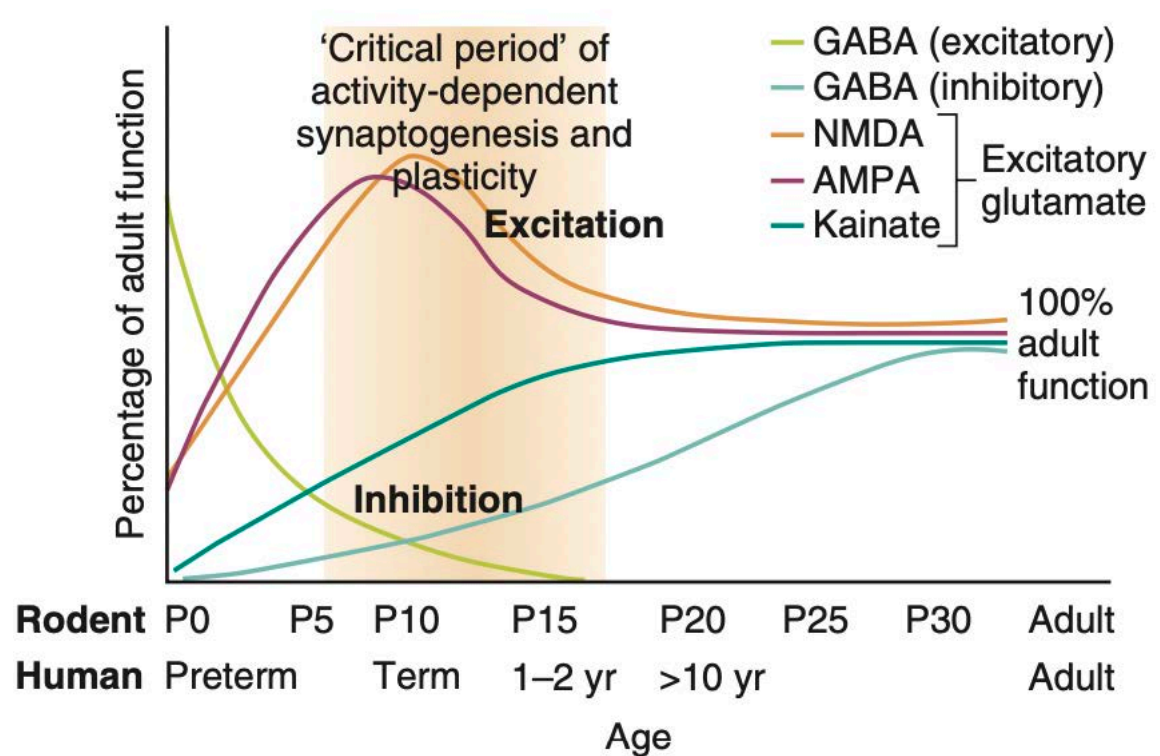
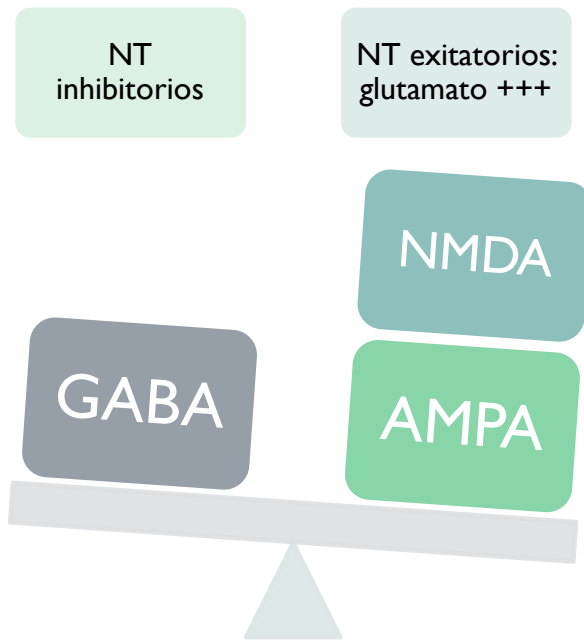


Complicaciones en los prematuros que son FR de convulsiones neonatales:

- RN masculino
- SDR
- DAP
- NEC
- LMPV
- HIV
- Cirugías

FISIOPATOLOGÍA

NT Cerebrero inmaduro



Vulnerabilidad del cerebro en desarrollo del RN relacionada con la rica expresión de receptores de glutamato, parece desempeñar un **papel en la diferenciación y plasticidad neuronal...**

FISIOPATOLOGÍA DE LA CONVULSIÓN

Convulsiones ↑ requerimientos de bombeo de iones dependiente de energía...

Caída en ATP y ↑ ADP.

Tasa acelerada de utilización de glucosa en un intento de preservar los suministros de fosfocreatina y ATP.

Se conduce a la estimulación de la glucólisis, con ↑ lactato...

Lactato causa vasodilatación local y ↑ FSC...

↑ flujo cerebral para entregar energía al cerebro...

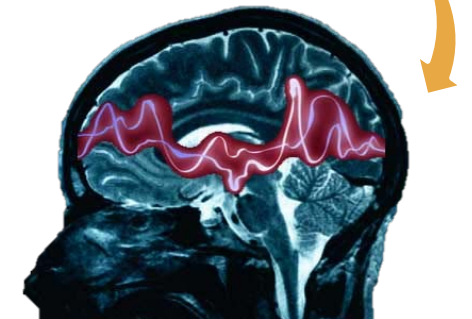
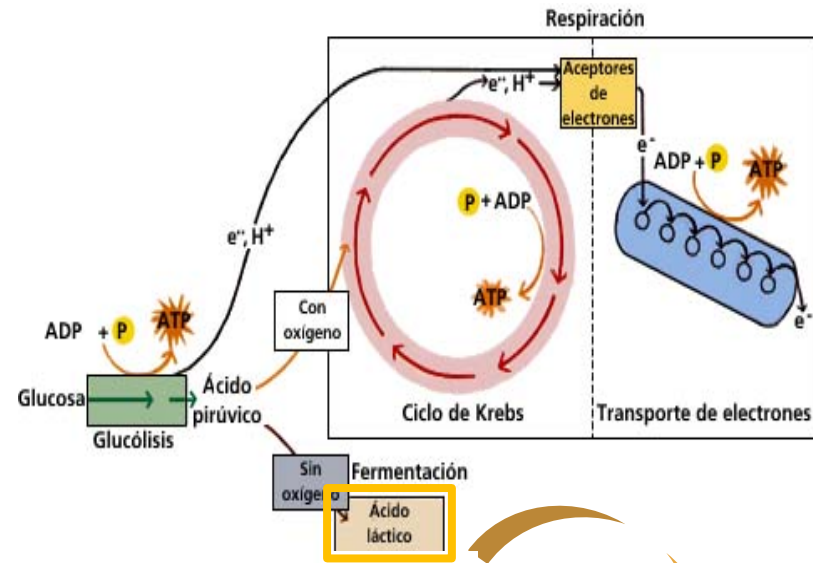
El lactato se utiliza como combustible metabólico...

pero a veces los mecanismos compensatorios no son suficientes → lesión cerebral secundaria...

Hipoventilación y apnea → hipoxemia e hipercapnia

Disfunción cardíaca y ↓ GC → hipotensión, ↓ FSC y alteración metabolismo energético.

Convulsión: descarga eléctrica sincrónica
→ Despolarización excesiva de neuronas



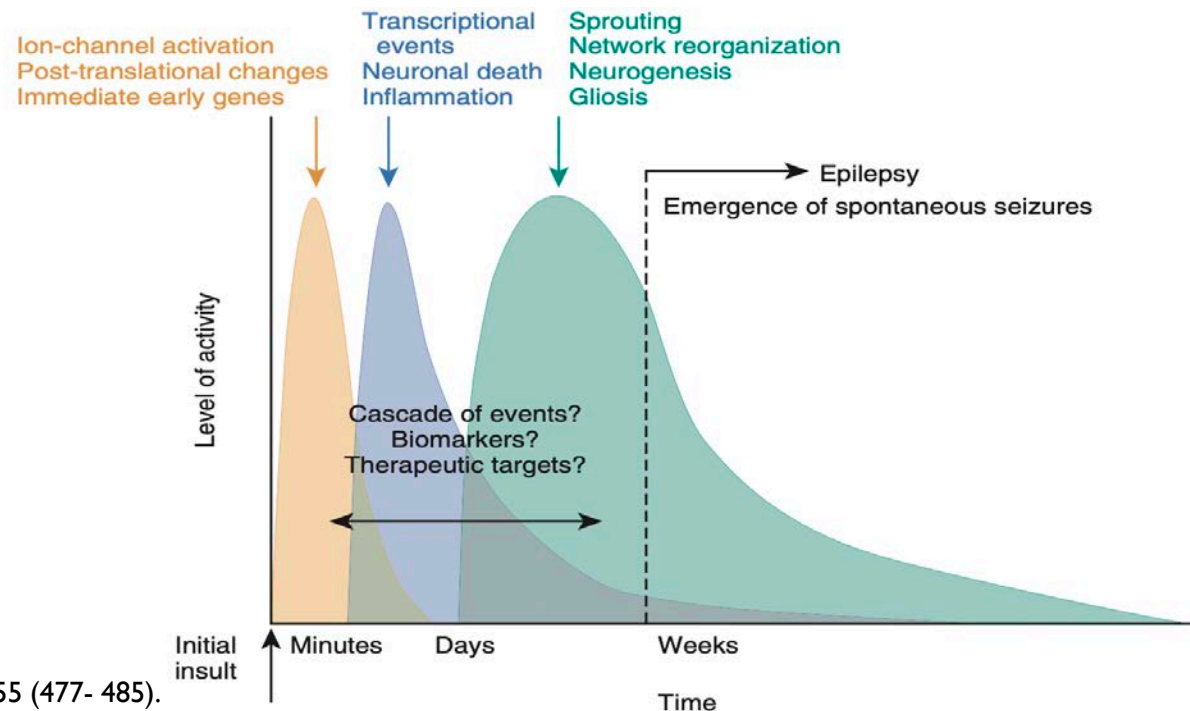
FISIOPATOLOGÍA:

- Menor umbral convulsivante, y menos convulsiones prolongadas:
 - < densidad sinapsis activas.
 - < consumo energía.
- Inmadurez cascadas bioquímicas para muerte celular.

Cerebro inmaduro



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



ETIOLOGÍAS

Table 1 Important causes of neonatal seizures

Hypoxic-ischemic encephalopathy	The most common cause in term neonates (60% of moderate to late preterm neonates)
Acute metabolic derangements	Hypoglycemia, hypocalcemia, hypomagnesemia, hypo- or hypernatremia, withdrawal syndromes with maternal drug use during pregnancy (metabolic causes may represent 10% of neonatal seizures)
Inborn errors of metabolism	Pyridoxine-dependent seizures, nonketotic hyperglycinemia
Cerebrovascular insult	Perinatal stroke, intracerebral hemorrhage, intraventricular hemorrhage (most common cause in premature neonates), subdural hemorrhage, subarachnoid hemorrhage Intracranial hemorrhage cause seizures in a third of preterm neonates and may be the most common etiology for neonates < 32 weeks' gestation.
Central nervous system infection	Bacterial, viral, or fungal meningoencephalitis, intrauterine (TORCH) infections
Developmental structural cerebral malformations	Cerebral dysgenesis, lissencephaly, hemimegalencephaly
Epilepsy syndromes	Benign neonatal familial convulsions, Ohtahara syndrome, early myoclonic epilepsy
Genetic syndromes	<i>KCNQ2</i> , <i>KCNT1</i> , <i>CDKL5</i> , <i>STXBP1</i> , etc. (15–25%)

ETIOLOGÍAS

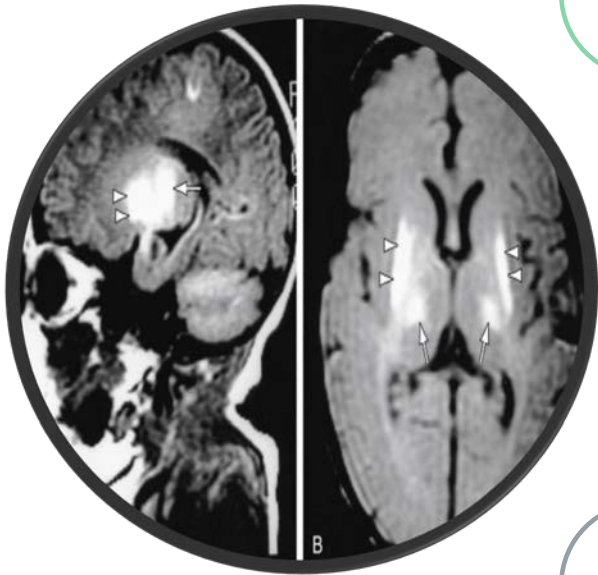
TABLE 55.3 Neonatal Seizure Etiologies in Relation to Time of Seizure Onset and Relative Frequency

Cause	Time of Onset		Relative Frequency [†]	
	0-3 Days	>3 Days	Premature	Full Term
Hypoxic-ischemic encephalopathy	+		+++	+++
Cerebrovascular stroke	+		+	+++
Intracranial hemorrhage	+	+	++	+
Intracranial infection	+	+	++	++
Developmental defects	+	+	++	++
Hypoglycemia	+		+	+
Hypocalcemia	+	+	+	+
Other metabolic	+			+
Epilepsy syndromes	+	+		+

[†]Relative frequency of seizures: +++, most common; ++, less common; +, least common.

ETIOLOGÍAS:

I. Encefalopatía Hipóxico Isquémica (EHI)



Causa más común de convulsiones neonatales tanto RNT y RNPT → representa > 50% de las causas.

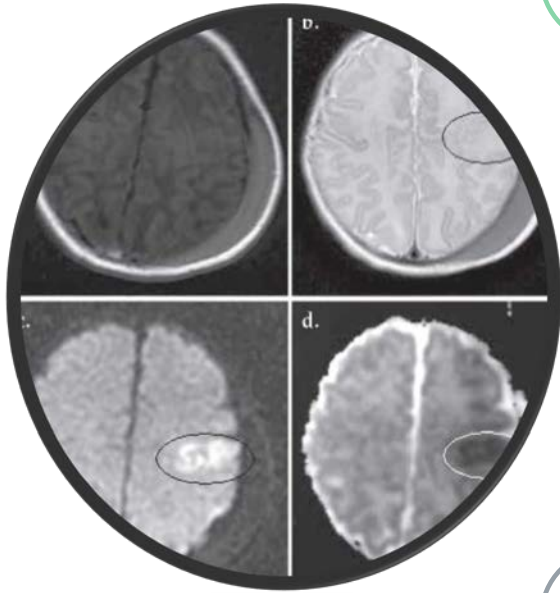
Carga de convulsiones suele ser alta y puede producir un E° epiléptico en un 10- 15 %.

Momento convulsiones EHI: ++ 1° 24 hrs de vida.

Convulsiones en EHI pueden iniciarse durante hipotermia, el recalentamiento y rara vez post regreso a normotermia.

ETIOLOGÍAS:

2. Accidente Cerebrovascular Isquémico (ACV)



2° causa más común RNT → 10- 20% casos → Incidencia 1/1600-5000.

50% ACV neonatal sin diagnóstico neonatal → de los diagnosticados, hasta el 97 % presenta convulsiones.

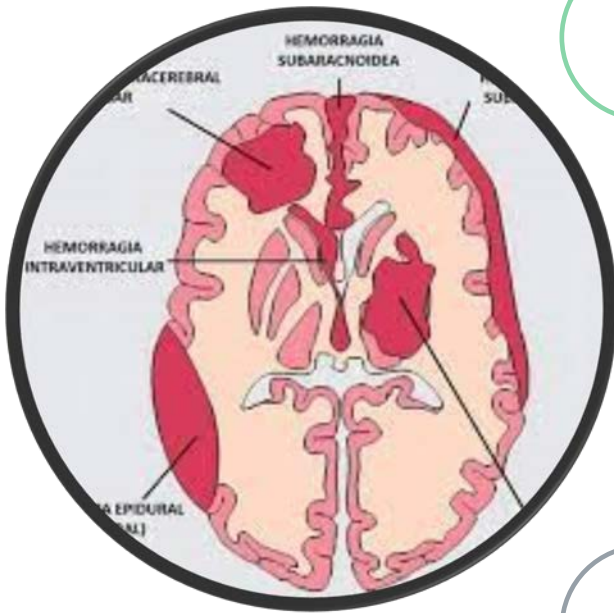
ACV difiere clínicamente con EHI (lesiones difusas): activos entre convulsiones.

Momento Convulsiones: post 1° 12 horas de vida (más tarde que EHI).

Menos frecuente es la trombosis venosa del seno cerebral (1/8000-38 000 RN/ año).

ETIOLOGÍAS:

3. Hemorragia Intracraneal



Asociación con EHI o origen traumático dificulta incidencia: 15% de los casos en RNT.

Convulsiones 2° HSA: 2° día postparto.

Hemorragia intraventricular matriz germinal → HIV: + RNPT y se produce primeros 3 ddv.

HSD suele asociarse con eventos traumáticos → la contusión cerebral suele dar los fenómenos convulsivos (+ focales).

ETIOLOGÍAS:

6. Anormalidad estructurales



Diagnóstico por imágenes in útero o RM neonatal → 29% de las epilepsias neonatales.

Malformaciones congénitas SNC pueden ser multifactoriales (múltiples genes patogénicos y anomalías cromosómicas).

Malformaciones estructurales (focales o difusas) o alt migración: agenesia cuerpo calloso, polimicrogiria, lisencefalia, esquizencefalia, holoprosencefalia.

La mayoría con una presentación temprana de convulsiones tiene un trastorno de la migración neuronal.

ETIOLOGÍAS:

7. Errores Innatos del Metabolismo (EIM)



Clínica: dificultad alimentación y respiración, letargo, hipotonía.

Laboratorio: hipoglucemia, acidosis metabólica GAP normal, cetosis, hiperamonemia, ↑ lactato y transaminitis.

Imágenes pueden mostrar lesión grave sin un historial clínico de lesión hipóxica al nacer.

Causas: epilepsia dep. piridoxina, hiperglicinemia no cetósica, acidurias orgánicas, tr. ciclo urea, tr. Peroxisomales y tr glicosilación.

Convulsiones suelen ser resistentes a medicamentos y resultados adverso.

ETIOLOGÍAS:

8. Síndromes Genéticos Epilépticos Neonatales

TABLE 55.4 Early Onset Epileptic Encephalopathies Characterized by Burst-Suppression

Clinical Features	Early Myoclonic Encephalopathy (EME)	Early Infantile Epileptic Encephalopathy (EIEE) (Ohtahara Syndrome)
Major clinical seizure types at onset	Myoclonic (also focal motor clonic and tonic)	Tonic spasms (also focal motor clonic)
Electroencephalographic interictal pattern	Suppression burst	Suppression burst
Relation to sleep	Enhanced by sleep	Same asleep and awake
Evolution	Persistent suppression burst	Transition to hypsarrhythmia
Etiology	Metabolic (rarely structural or genetic)	Bilateral structural cerebral lesions (rarely metabolic or genetic)
Outcome	Unfavorable	Unfavorable
Genes	ERBB4, PIGA, SETBP1, SIK1, SLC25A22	STX BP1 in ~30%; KCNQ2 in ~20%; SCN2A in ~10%; AARS, ARX, BRAT1, CACNA2D2, GNAO1, KCNT1, NECAP1, PIGA, PIGQ, SCN8A, SIK1, SLC25A22

CLASIFICACIÓN

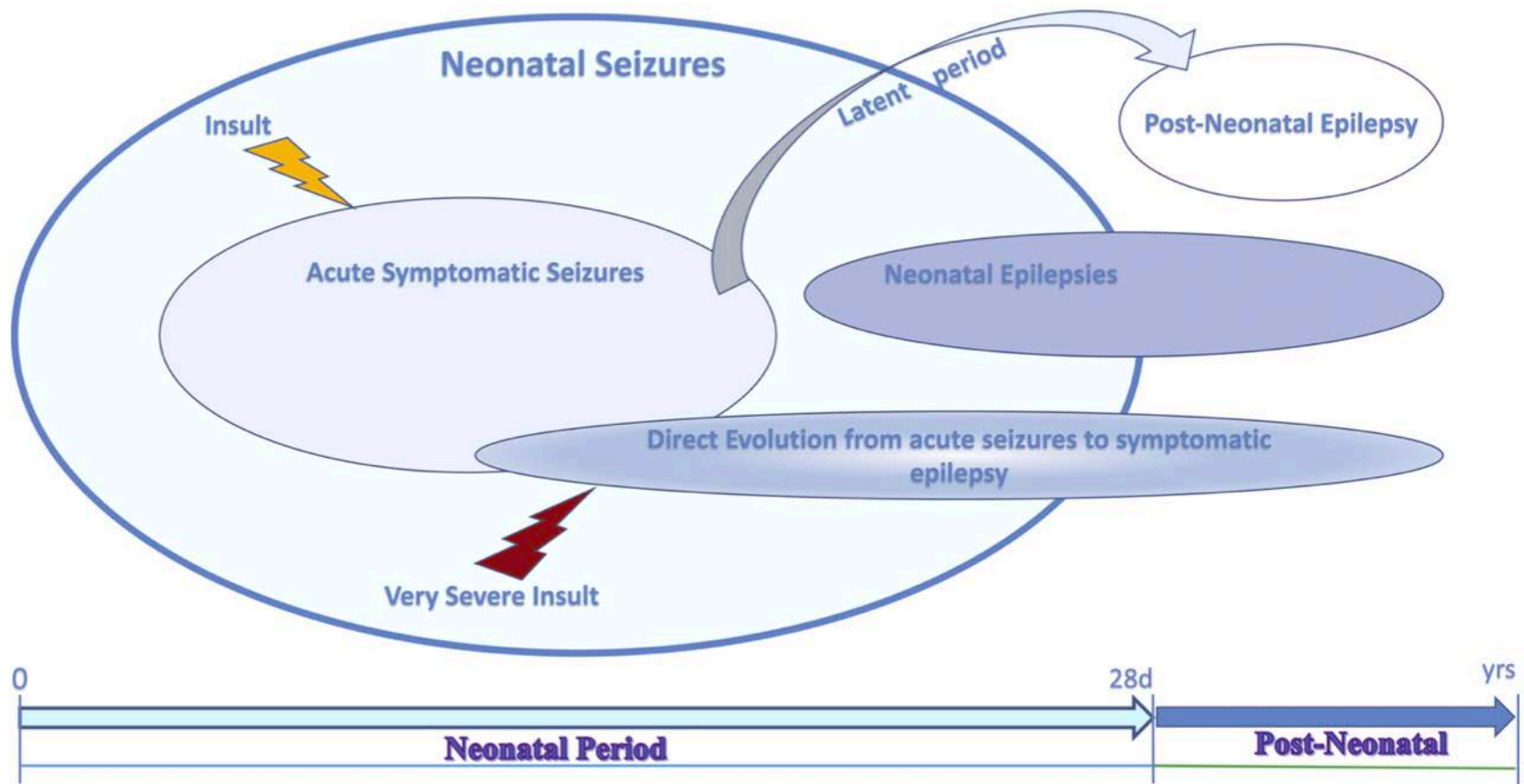


Fig. 1. Different clinical scenarios involving seizures in the neonatal period and their distinct post-neonatal evolution.

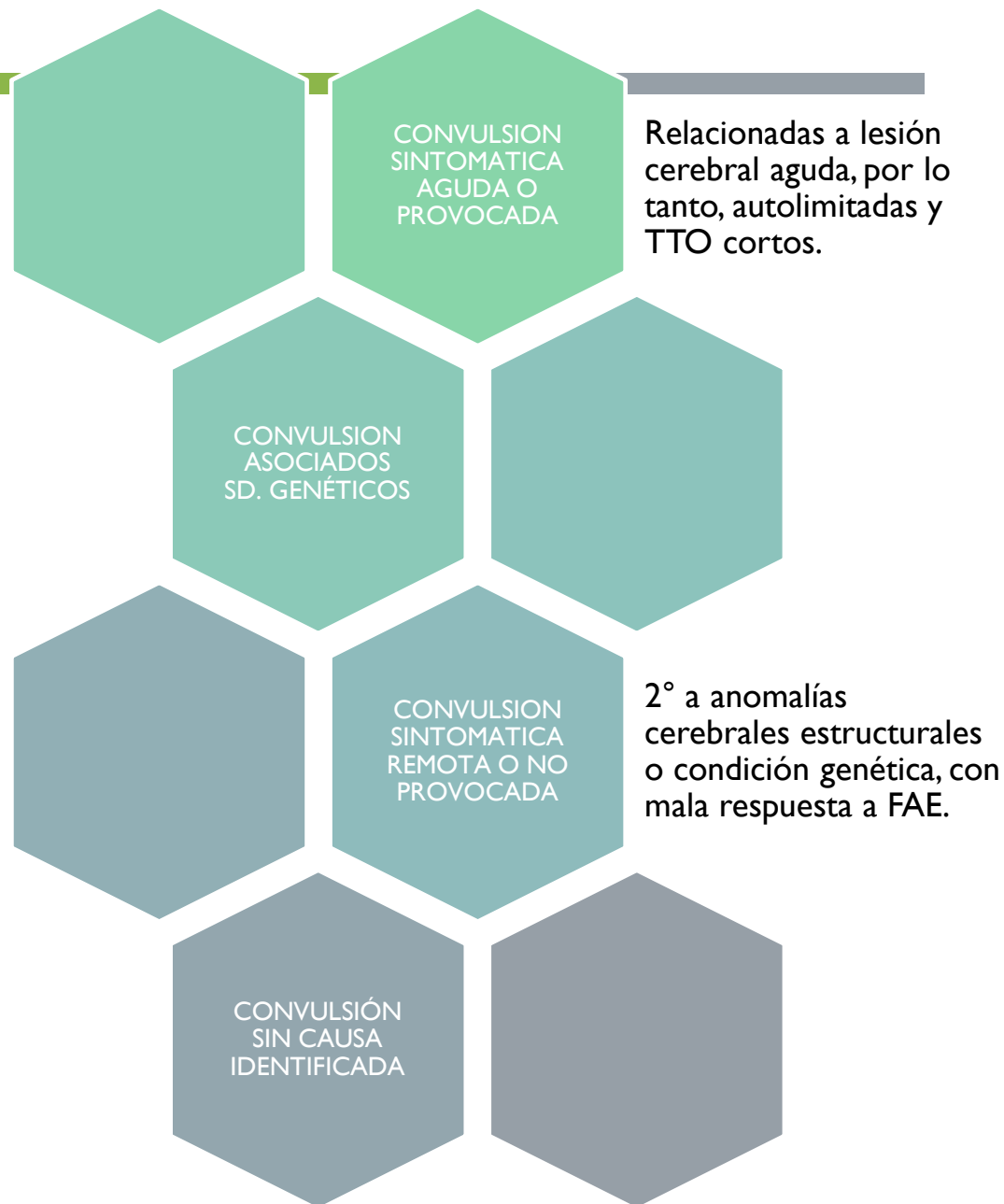
CLASIFICACIÓN

Clasificación clínica de Volpe:

TABLE 55.1 Classification of Neonatal Seizures

Clinical Seizure	Electroencephalographic Seizure Correlate	
	Common	Uncommon
Subtle	+	
Clonic		
Focal	+	
Multifocal	+	
Tonic		
Focal	+	
Generalized		+
Myoclonic		
Focal, multifocal		+
Generalized	+	

Focales (un segmento corporal),
Multifocales (más de un segmento corporal, asincrónico, migratorio) y
Generalizadas (más de un segmento corporal, bilateral, sincrónico y no migratorio).

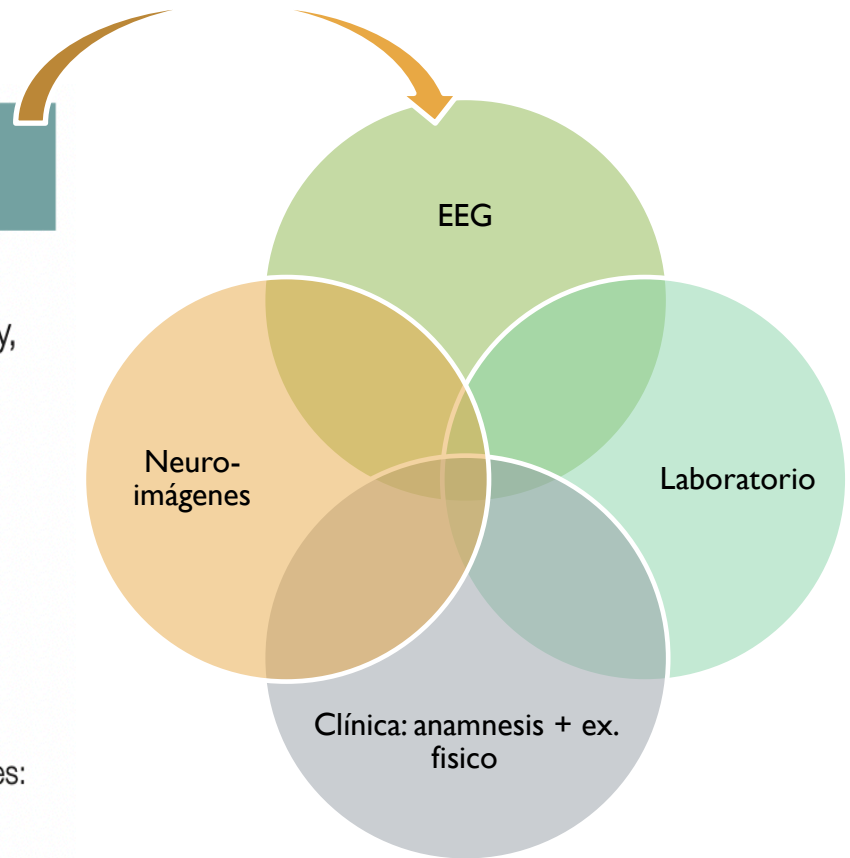


DIAGNÓSTICO:

• **BOX 55.1** Electrographic Criteria for Neonatal Seizures

- Sudden change in EEG
- Repetitive waveforms that evolve in morphology, frequency, and/or location
- Amplitude: at least 2uV
- Duration: at least 10 seconds
- Seizures must be separated by at least 10 seconds to be considered separate.
- Clinical signs may or may not be present.

Adapted from 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;30:161-173, with permission.



DIAGNÓSTICO

Test Type	Test Specifics
Blood Tests	<ul style="list-style-type: none">• Glucose, electrolytes, calcium, magnesium, ammonia, lactate, arterial blood gases including pH (bedside glucose test if hypoglycemia is suspected)• Thrombophilia evaluation when there is evidence of cerebral arterial or venous thrombosis
Cerebrospinal fluid	<ul style="list-style-type: none">• Cell count, glucose, protein, bacterial culture• Herpes simplex virus (HSV) polymerase chain reaction and culture if HSV encephalitis is suspected• Lactate and amino acids if inborn error of metabolism is suspected

DIAGNÓSTICO EEG

Table 2 Comparison between amplitude-integrated and conventional video EEGs

Amplitude-integrated EEG (aEEG)	Conventional video EEG (cEEG)
Bandpass filtered, rectified, and compressed, semilogarithmic EEG display with a line drawn between upper and lower peaks of the processed signal	Display of ongoing waveforms across multiple channels
Two to four recording electrodes with a ground electrode	Minimum of 9–11 recording electrodes
Usually not linked to other physiologic parameters	Frequently linked to ECG, EMG, SpO ₂ , and video for comprehensive assessments any event
Easier to set up	Needs expert technician with knowledge of 10/20 EEG measuring system
Interpretation readily available	Needs expert neurophysiologist
Misses short duration seizures, focal seizures with no involvement of the central-parietal regions, as well as ictal discharges of lower amplitude	Better sensitivity and specificity for detection of neonatal seizures
Accuracy of sensitivity and specificity variable and depend on the experience of the raters, patient population, and the availability of raw tracing for review	The current gold standard for diagnosis of neonatal seizures

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Mioclonías del sueño

- RNT sanos en sueño No REM.
- Sacudidas musculares bilaterales, sin compromiso cara. EEG y Ex. Físico (N).

Sacudidas

- 2/3 RN sanos en 1° 3 ddv.
- Temblores rítmicos, sensibles a estímulos, que paran al suetar la extremidad.

Actividades del sueño

- Fase REM: movimientos oculares, respiratorios, irregulares y bucales.

Apneas

- Cese respiración > 20 seg o menor si bradicardia o desaturación.

Hiperplexia

- Respuesta motora excesiva a un brusco estímulo auditivo o táctil (percusión nasal).
- Rigidez generalizada, espasmo tónico y apnea.

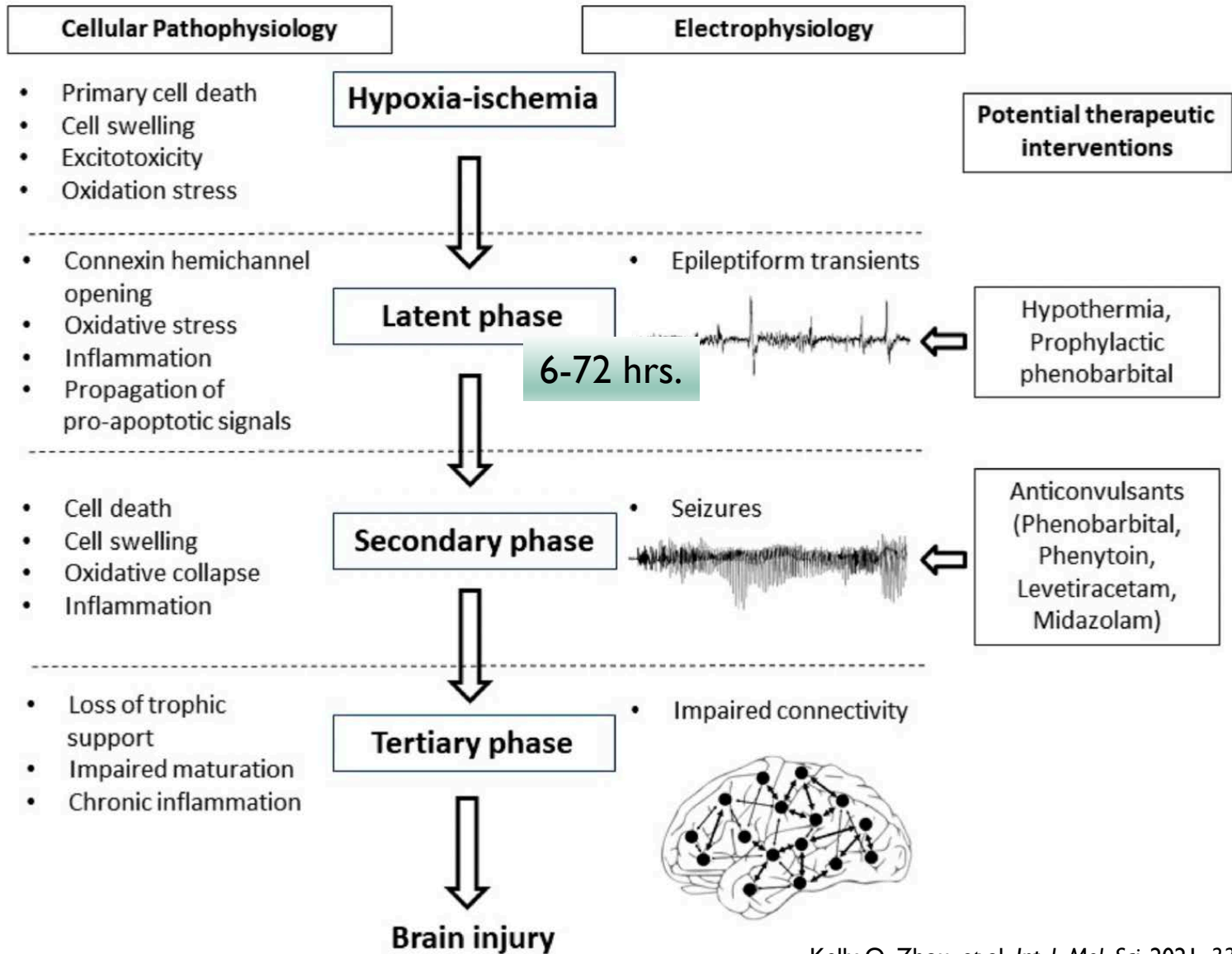
TRATAMIENTO

Tratar o no tratar las convulsiones con FAE?...

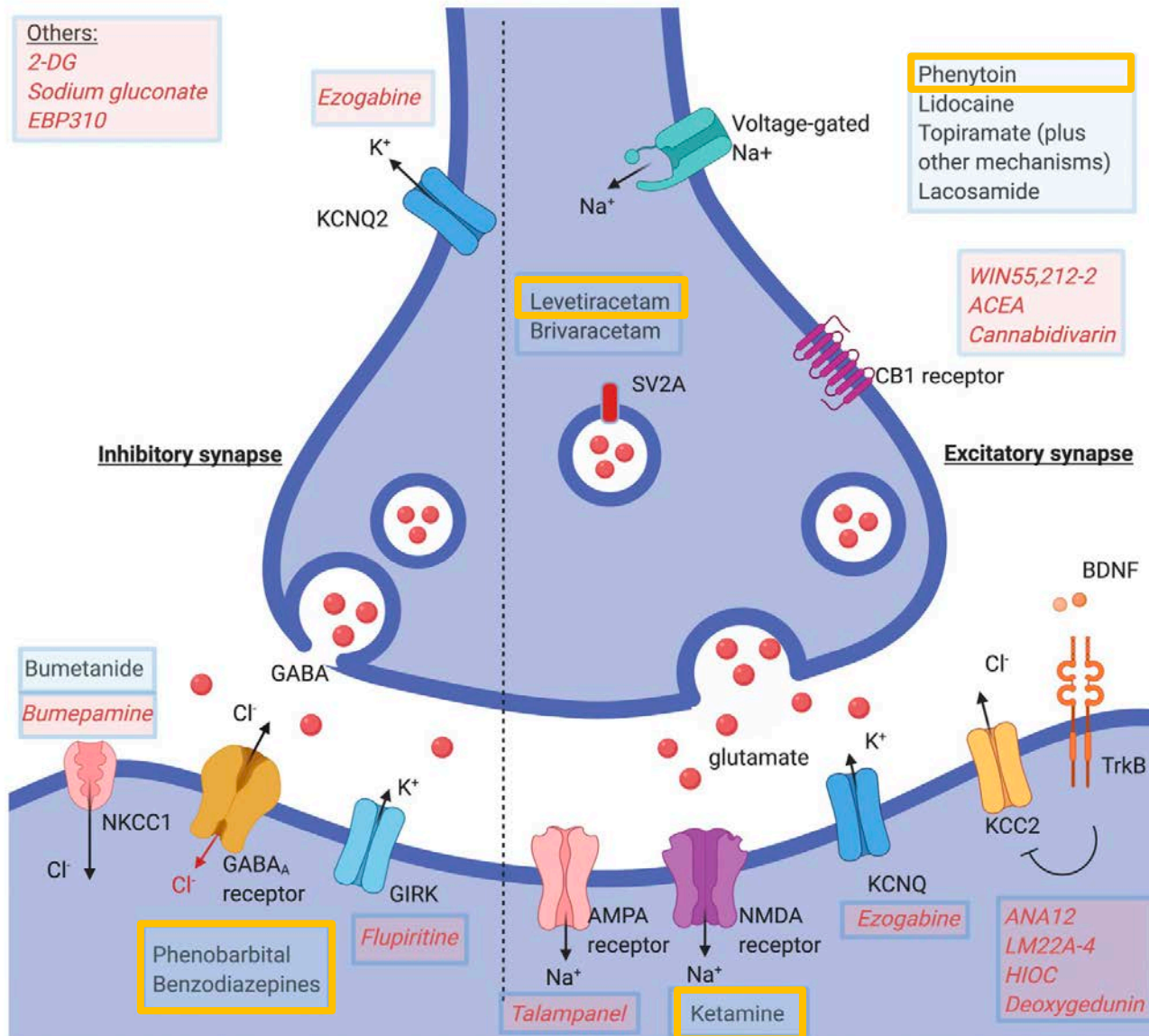
Table 3 Steps in the management of an acute neonatal seizure

Steps in management of acute seizure	Response to therapy	Maintenance therapy
Step 1: Stabilize vital functions		
Step 2: Correct transient metabolic disturbances		
a) Hypoglycemia: (target blood glucose 70–120 mg/dl); 10 % Dextrose water IV bolus dose 2 ml/kg		Glucose: as high as 8 mg/kg/min IV infusion
b) Hypocalcemia: 10 % Calcium gluconate IV @ 2 ml/kg (with cardiac monitoring)		Calcium gluconate: 500 mg/kg/24 h PO
c) Hypomagnesemia: 50 % Mag sulphate IM @0.2 ml/kg		Mg sulfate(50 %): 0.2 ml/kg/24 h, IM
Step 3: Phenobarbital 20 mg/kg IV loading	40 % seizures stop	Phenobarbital: 3–4 mg/kg/24 h IV, PO
Repeat 5 mg/kg IV-to a total of 40 mg/kg <i>Not</i> if severely asphyxiated	70 % seizures stop	
Consider continuous EEG monitoring		
Consider intubation / ventilation		
Step 4: Phenytoin 20 mg / kg slow IV load Repeat 5 mg/kg IV	85 % seizures stop	Phenytoin : 3–4 mg/kg/24 h IV
Step 5: Lorazepam 0.05 mg/kg IV (max 0.1 mg/kg) OR Midazolam 0.05–0.15 mg/kg→0.06–0.4 mg/g/h	95–100 % seizures stop	
Step 6: Pyridoxine 50–100 mg IV (EEG monitoring) 3 d trial of oral pyridoxine (30 mg/kg/d)		Lifelong supplementation if response
Step 7: Others – Newer antiepileptic drugs		
Step 8: Treat the cause (can be simultaneous)		

TRATAMIENTO



TRATAMIENTO



TRATAMIENTO: FENOBARBITAL

I. Fenobarbital



Dosis carga 15-20 mg/kg/EV, si persiste repetir dosis 10 mg /kg por máximo 2 veces.

Dosis mantención Post 12 a 24 hr (VM prolongada): 3-5 mg/kg/día c/12 hrs.

RAM Sedación, supresión respiratoria e hipotensión, neurotoxicidad?

Recomendado por la OMS como tratamiento 1° línea.

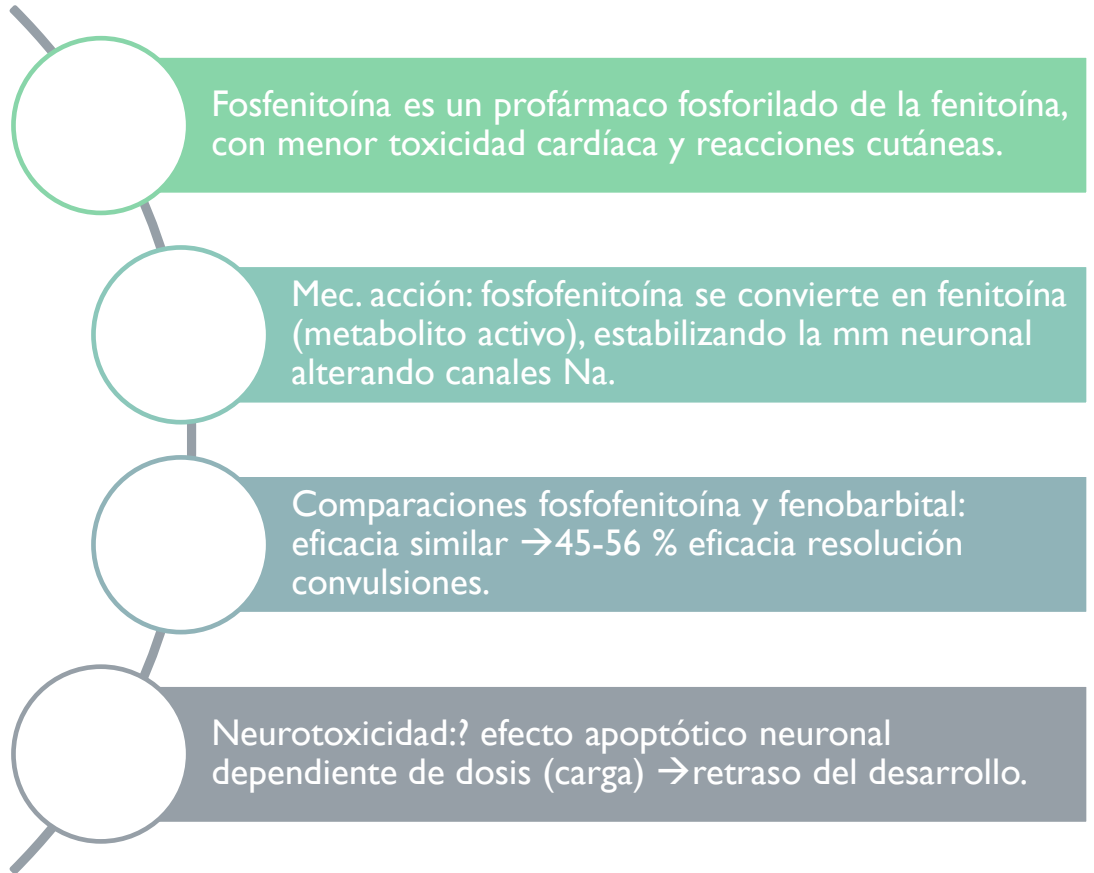
Modulador recep. GABA A, produciendo excitación en RN (tasas reducidas respuesta v/s adultos).

Neurotoxicidad?: apoptosis neuronas corteza, sustancia blanca y sist. límbico; interrupción desarrollo sináptico inhibidor neuronas hipocampo → cambios cognitivos, conductuales y ansiedad.

Neuroprotector si uso preventivo RN EHI?: ↓ incidencia convulsiones pero sin cambios en mortalidad o resultado neurológico al alta → revisión Cochrane concluyó que no se recomienda exposición profiláctica.

TRATAMIENTO:

2. Fenitoína y Fosfenitoína



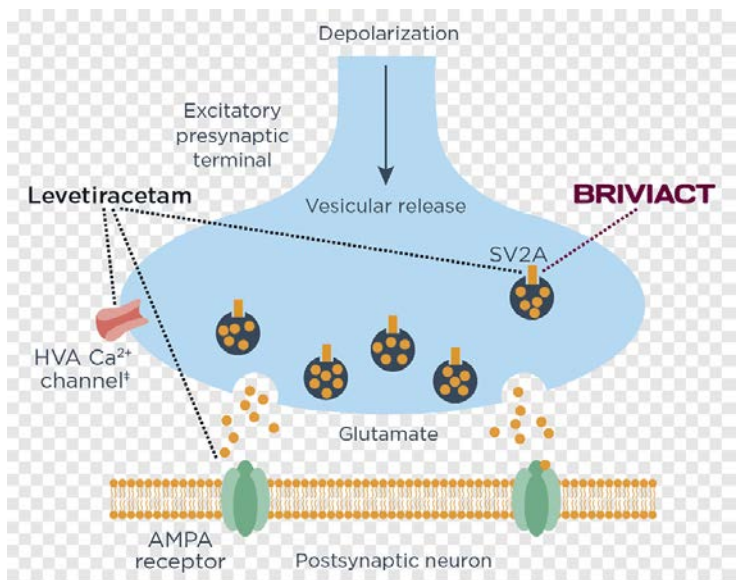
Dosis carga 20mg/kg EV (hasta 35 mg/kg), se puede repetir la carga por un máx. 2 veces.

Dosis mantención 12 hrs postcarga, 2-5mg/kg/día c/12 horas.

RAM Interacciones farmacológicas, hipotensión y arritmias, cutáneo

TRATAMIENTO:

3. Levetiracetam



Mecanismo acción: glicoproteína de vesícula sináptica 2A, implicada en la liberación de NT, aunque se desconoce el mecanismo exacto.

Beneficios: interacciones farmacológicas mínimas, menores RAM y mayor eficacia en comparación con el fenobarbital en la epilepsia infantil.

Pruebas sólidas de superioridad del fenobarbital como anticonvulsivo de 1^o línea sobre el levetiracetam.

Dosis carga 20-60 mg/kg ev

Dosis mantención 10 mg/kg/dosis cada 12 horas, con ajustes semanales hasta dosis máx 70 mg/kg/día.

Levetiracetam Versus Phenobarbital for Neonatal Seizures: A Randomized Controlled Trial

2020

Cynthia Sharpe, MBChB,^{a,b} Gail E. Reiner, DNP,^b Suzanne L. Davis, MBChB, PhD,^a Mark Nespeca, MD,^b Jeffrey J. Gold, MD, PhD,^b Maynard Rasmussen, MD,^c Rachel Kuperman, MD,^d Mary Jo Harbert, MD,^e David Michelson, MD,^f Priscilla Joe, MD,^g Sonya Wang, MD,^b Neggy Rismanchi, MD, PhD,^b Ngoc Minh Le, MD,^k Andrew Mower, MD,^h Jae Kim, MD,ⁱ Malcolm R. Battin, MBChB,^m Brian Lane, MD,^j Jose Honold, MD,^l Ellen Knodel, RCP,ⁱ Kathy Arnell, RN,^k Renee Bridge, BSN, RN,ⁱ Lilly Lee, BA,^j Karin Ernstrom, MS,ⁿ Rema Raman, PhD,ⁿ Richard H. Haas, MB, BChir,^b FOR THE NEOLEV2 INVESTIGATORS

OBJETIVOS: comparar LEV v/s PB

- Fenobarbital y fenitoína con frecuencia no controlan las convulsiones.
- Preocupaciones sobre seguridad de FAE en el cerebro en desarrollo.
- Levetiracetam es seguro y eficaz comprobado en pacientes mayores; pero en RN??

MÉTODOS: N° 106 → 36-44 sem, >2.2 k

- E° multicéntrico, aleatorizado, ciego, controlado, de fase IIb (2013-2017).
- **Resultado 1°: ausencia de convulsiones durante 24 hrs en EEG (2 neurofisiólogos).**

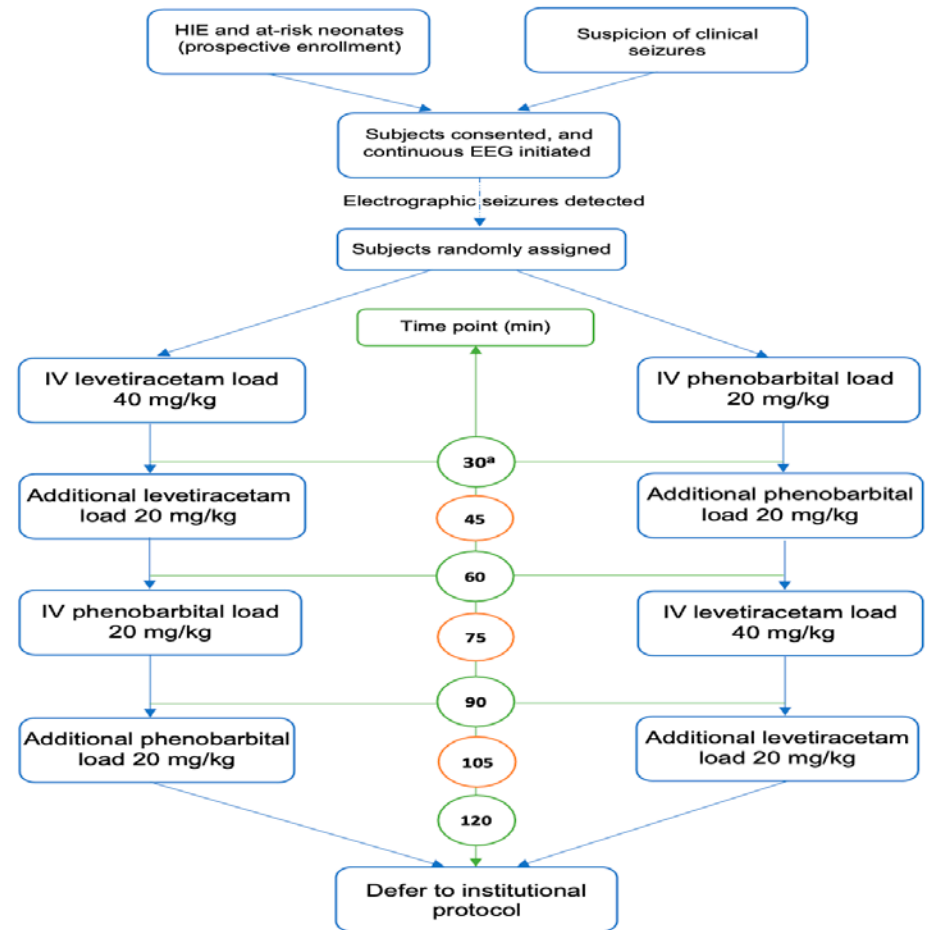


FIGURE 1

Study protocol and timing. ^aProgression to the next treatment occurs if electrographic seizures persist 15 minutes after completion of 15-minute infusion or recur within 24 hours.

Levetiracetam Versus Phenobarbital for Neonatal Seizures: A Randomized Controlled Trial

Cynthia Sharpe, MBChB,^{a,b} Gail E. Reiner, DNP,^b Suzanne L. Davis, MBChB, PhD,^a Mark Nespeca, MD,^b Jeffrey J. Gold, MD, PhD,^b Maynard Rasmussen, MD,^c Rachel Kuperman, MD,^d Mary Jo Harbert, MD,^e David Michelson, MD,^f Priscilla Joe, MD,^g Sonya Wang, MD,^b Neggy Rismanchi, MD, PhD,^b Ngoc Minh Le, MD,^k Andrew Mower, MD,^h Jae Kim, MD,ⁱ Malcolm R. Battin, MBChB,^m Brian Lane, MD,^j Jose Honold, MD,^j Ellen Knodel, RCP,ⁱ Kathy Arnell, RN,^k Renee Bridge, BSN, RN,ⁱ Lilly Lee, BA,^j Karin Ernstrom, MS,ⁿ Rema Raman, PhD,ⁿ Richard H. Haas, MB, BChir,^b FOR THE NEOLEV2 INVESTIGATORS

TABLE 2 Prespecified Primary and Secondary Outcome Measures (Modified Intention-To-Treat Population)

	Phenobarbital (20–40 mg/kg), <i>n</i> (Cessation %)	Levetiracetam (40–60 mg/kg), <i>n</i> (Cessation %)	Fisher's Exact <i>P</i>	Relative Risk (95% CI)
Primary outcome measure				
24-h seizure cessation rate (<i>N</i> = 83)	24 of 30 (80)	15 of 53 (28)	<0.001	0.35 (0.22–0.56)
Secondary outcome measures				
48-h Seizure cessation rate (<i>N</i> = 75)	18 of 28 (64)	8 of 47 (17)	<0.001	0.26 (0.13–0.53)
1-h Seizure cessation rate (<i>N</i> = 83)	28 of 30 (93)	26 of 53 (49)	<0.001	0.53 (0.39–0.7)
Subanalysis of patients with HIE treated with hypothermia				
24-h seizure cessation rate (<i>N</i> = 27)	9 of 10 (90)	6 of 17 (35)	0.014	0.39 (0.2–0.77)

RESULTADOS:

- 80% de los RN con fenobarbital sin convulsiones durante 24 hrs v/s el 28 % de levetiracetam.
- Mejora del 7,5 % en la eficacia con un ↑ de la dosis de levetiracetam de 40 a 60 mg/kg.

CONCLUSIONES:

- El fenobarbital fue más eficaz que el levetiracetam para el tratamiento de las convulsiones neonatales.
- Se observaron tasas más altas de efectos adversos con el tratamiento con fenobarbital.

JPPT | Retrospective Clinical Investigation

Levetiracetam Compared to Phenobarbital as a First Line Therapy for Neonatal Seizures: An Unexpected Influence of Benzodiazepines on Seizure Response

Charlotte B. Wagner, PharmD; Alexander M. Kreimer, PharmD; Nina P. Carrillo, PharmD; Elizabeth Autry, PharmD; Aric Schadler, PhD; Aaron M. Cook, PharmD; and Noelle R. Leung, PharmD

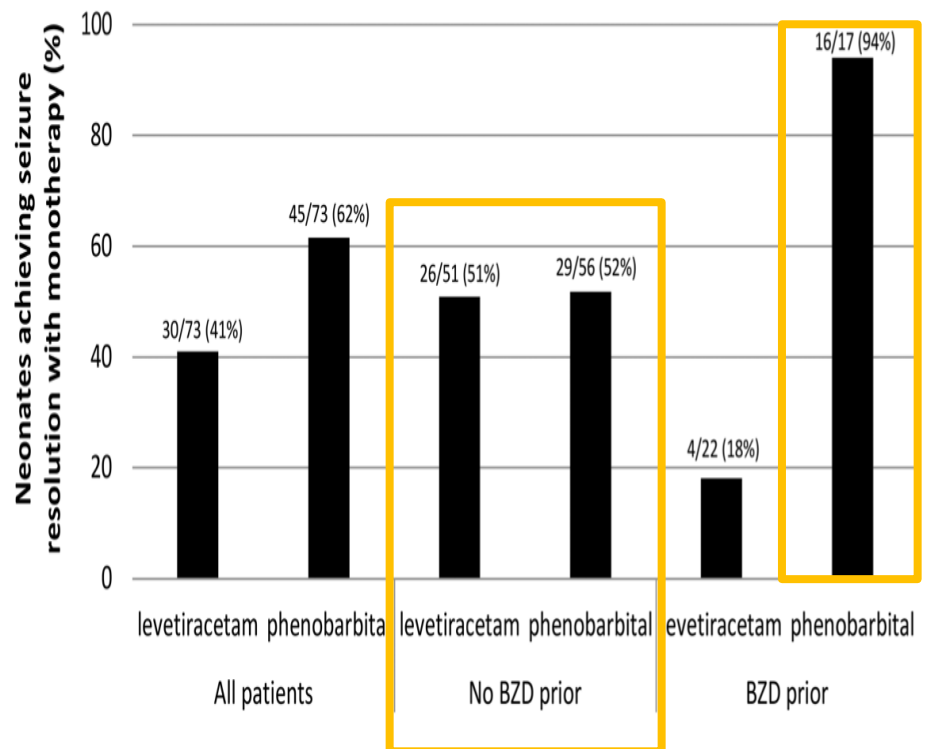
MÉTODOS: N° 73.

- E° cohorte retrospectivo, 2012 - 2018.
- Kentucky Children's Hospital, USA.
- Evaluación resolución convulsiones en RN con TTO 1° línea fenobarbital v/s levetiracetam.

RESULTADOS:

- EG 36 – 37 sem. → PN: 2750 y 3002 gr.
- 61,6 % resolución convulsiones con fenobarbital v/s 41,1 % con levetiracetam ($p = 0,01$).
- RN sin BZD previas: resolución convulsiones fue similar entre los grupos (51-52%).
- RN que recibieron BZD: **tasa de resolución convulsiones fue 94,1 % para fenobarbital y 18,2 % para levetiracetam.**

Figure 2. Percent of neonates achieving seizure resolution after receiving phenobarbital or levetiracetam first line in the whole cohort, and in those who did or did not receive a benzodiazepine prior.



A Comparative Study of Levetiracetam and Phenobarbital for Neonatal Seizures as a First Line Treatment

Nagwa Elsayed Akeel, MD¹, Hany Abdelaziz Suliman, MD¹, Ashraf Hamed Al-Shokary, MD¹, Asmaa Obada Ibrahim, MD², Naglaa M. Kamal, MD³ , Abobakr Abosree Abdelgalil, MD³, Moustafa Kotb Elmala, MD⁴, Hatem Hamed Elshorbagy, MD⁵, Khaled Amin Nasef, MD³, Ahmed Mahmoud Attia, MD⁶, and Mohamed Gamal El Din Fathallah, MD³

Objetivos: Evaluar uso levetiracetam como TTO 1° línea de convulsiones NN v/s fenobarbital.

Métodos: N° 104 RN con convulsiones.

- Ensayo prospectivo, doble ciego, aleatorizado y controlado.
- UCIN Hospital Universitario de Benha, Egipto.
- 2 años (03/2020 a 03/2022).

Algoritmo manejo:

- RN carga 20 mg/kg de fármaco A (fenobarbital) o B (levetiracetam).
- Si convulsiones persistentes: 2° dosis carga del mismo FAE.
- Si convulsiones persistentes con 2° FAE: cambio al otro FAE → si falla: fenitoína 20 mg/kg.

Table 2. Risk Factors of Neonatal Seizure.

Characteristics	Group A	Group B	P-value
	No=52	No=52	
	No. (%)	No. (%)	
Maturity			
Term	42 (80.76)	44 (84.61)	.223
Preterm	10 (19.23)	8 (15.38)	
Antenatal risk factors			
Gestational diabetes	10 (19.23)	8 (15.38)	.043*
PROM	4 (7.69)	3 (3.84)	
Gestational hypertension	6 (11.53)	4 (7.69)	
Thyroid disorders	2 (3.84)	3 (3.84)	
Cardiac disorders	1 (1.92)	2 (3.84)	
Seizure disorders	0 (0.0)	1 (1.92)	
Others	8 (15.38)	5 (9.61)	
No risk factors	22 (42.30)	26 (50.00)	
Mode of delivery			
Normal delivery	39 (75.00)	40 (76.92)	.781
Cesarean section	13 (25.00)	12 (23.08)	
Perinatal asphyxia			
Yes	15 (28.84)	17 (32.69)	.037*
No	37 (71.15)	35 (67.30)	

*Statistically significant.

A Comparative Study of Levetiracetam and Phenobarbital for Neonatal Seizures as a First Line Treatment

Nagwa Elsayed Akeel, MD¹, Hany Abdelaziz Suliman, MD¹, Ashraf Hamed Al-Shokary, MD¹, Asmaa Obada Ibrahim, MD², Naglaa M. Kamal, MD³ , Abobakr Abosree Abdelgalil, MD³, Moustafa Kotb Elmala, MD⁴, Hatem Hamed Elshorbagy, MD⁵ , Khaled Amin Nasef, MD³, Ahmed Mahmoud Attia, MD⁶, and Mohamed Gamal El Din Fathallah, MD³

Resultados:

- Cese convulsiones post 1 o 2 dosis: (p = 0,01).
 - A: 34 (65,38 %) B: 41 (78,84 %).
- RAM:
 - A: 12 (23,07 %) B: sin RAM.

Conclusión:

- El levetiracetam se considera un fármaco eficaz y seguro como FAE de primera línea en las convulsiones neonatales.

Table 3. Characteristics of Neonatal Seizure Among Studied Groups.

Characteristics	Group A	
	No=52	Group B
Timing of onset of seizures		
Postnatal day 1	23 (44.23)	21 (40.38)
Postnatal day 2 to 4	16 (30.76)	18 (34.61)
Postnatal day 5 to 7	5 (9.61)	7 (13.46)
Postnatal day >7th day	8 (15.38)	6 (11.53)
Number of episodes prior to initiation of AED		
1	24 (46.15)	22 (42.30)
2	15 (28.84)	18 (34.61)
3	8 (15.38)	7 (13.46)
4	3 (3.84)	4 (7.69)
>/=5	2 (3.84)	1 (1.92)
Type of seizure		
Myoclonic	1 (1.92)	0 (0.00)
Tonic	26 (50.00)	29 (55.76)
Clonic	12	13
Subtle	1 (1.92)	1 (1.92)
Spastic	1 (1.92)	0 (0.0)
Mixed form	11 (21.15)	9 (17.30)
Etiology of seizures		
HIE	22 (42.30)	19 (36.53)
Neonatal sepsis/meningitis	18 (34.61)	17 (32.69)
Intracranial hemorrhage	3 (3.84)	3 (3.84)
Benign neonatal epilepsy syndrome	2 (3.84)	2 (3.84)
IEM	1 (1.92)	3 (3.84)
Cortical malformation	2 (3.84)	1 (1.92)
Idiopathic	4 (7.69)	7 (13.46)

TRATAMIENTO STATUS NEONATAL:

4. BZD

Definición status epiléptico neonatal Sociedad Estadounidense Neurofisiología Clínica: duración convulsiones que se totaliza > 50% de un período de 1 h.

1° línea status epiléptico pediátrico, pero datos limitados
Status neonatal.

Agonistas alostéricos receptores GABA A, con los mismos desafíos relacionados con el patrón de maduración en el cerebro del RN.

Neurotoxicidad: modelos animales demuestran que el midazolam puede aumentar la lesión neuronal asociada al status epiléptico sin aumentar la supervivencia.

TRATAMIENTO:

4. BZD

	Lorazepam	Diazepam	Midazolam
Inicio anticonvulsivante	2-3 mins	1 min	1 min
Lipofílico	++	+++ (rápida eliminación cerebral)	+++
Duración acción	6 a 24 hrs (40 hrs en EHI)	20 -30 mins	30 min
RAM	Menor depresión respiratoria o hipotensión que diazepam	Mayor riesgo colapso circulatorio con insuf. respiratoria. Ampollas con benzoato de Na: desacoplado complejo > riesgo querníctero.	Menor depresión respiratoria y sedación que el lorazepam o el diazepam
Dosis	0,05 a 0,1 mg/kg ev	0,2- 0,3 mg/kg ev	Dosis carga: 0,05-0,2 mg/kg e infusión 0,05-0,1 mg/kg/h inicial, máx 0,5 mg/kg/hora.
Usos	Mayor uso en status	Poco uso en status	Uso status refractario (BIC)
Presentación Ampolla	4 mg/ml	10 mg/2 ml	5 mg/ml

TRATAMIENTO:

Efectividad FAE??

TABLE 55.7 Expected Response of Neonatal Clinical Seizures to Sequence of Therapy

Anticonvulsant Drug* (Cumulative Dose)	Cessation of Seizures (Cumulative Percentage)
Phenobarbital, 20 mg/kg	40%
Phenobarbital, 40 mg/kg	70%
Phenytoin, 20 mg/kg	85%
Lorazepam, 0.05- 0.10 mg/kg	95%-100%

*All drugs administered intravenously.

Based largely on data of Gilman JT, Gal P, Duchowny MS, Weaver RL, et al. Rapid sequential phenobarbital treatment of neonatal seizures. *Pediatrics*. 1989;83:674-678; and on personal experience.

Duración FAE??

La duración del tratamiento es individual y depende de distintos factores: examen neurológico, etiología y EEG.

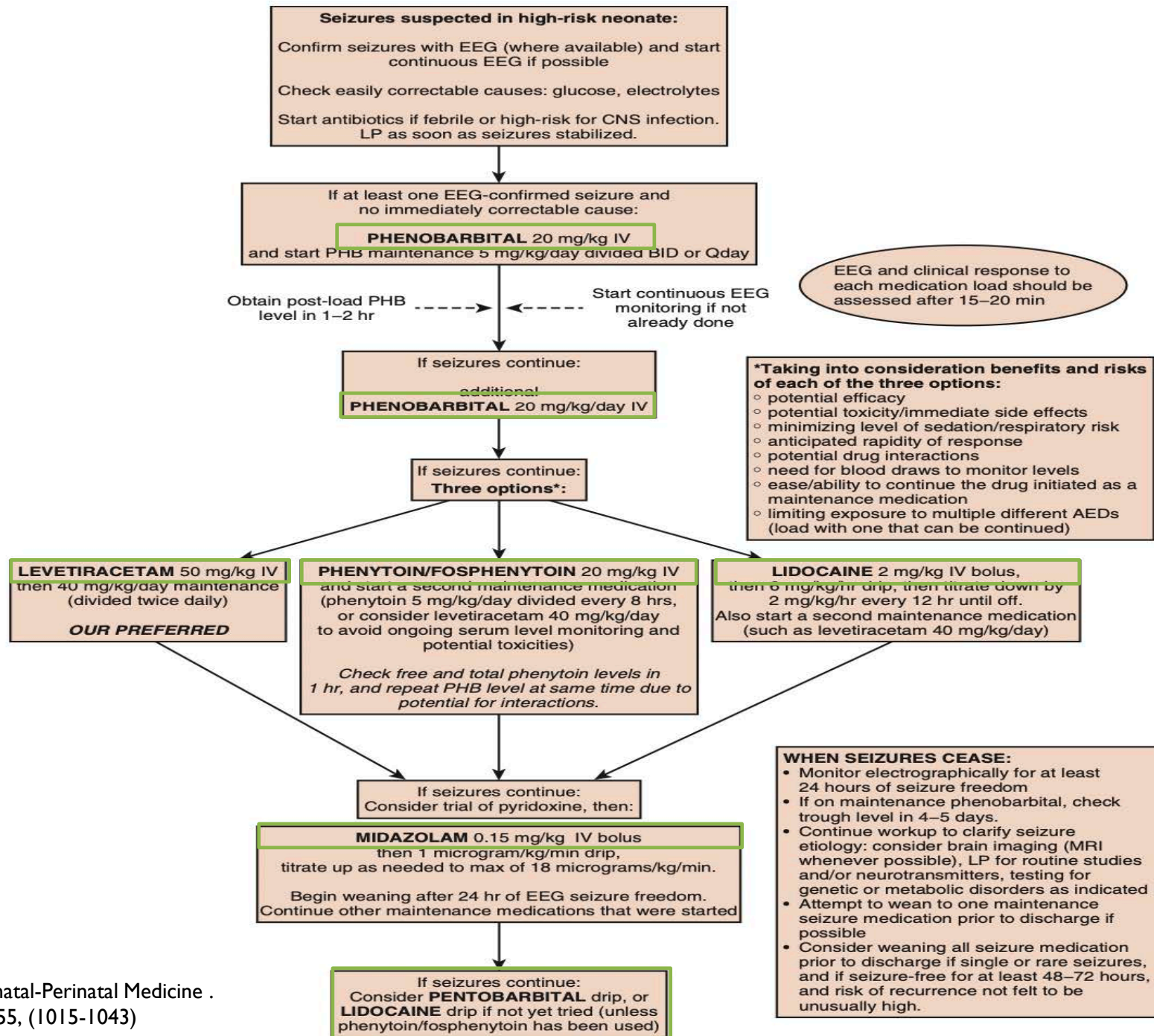


La incidencia de epilepsia posneonatal, PC o resultados anormales desarrollo neurológico a los 2 años, no se reduce con una duración prolongada con FAE.



La OMS recomienda la interrupción de la medicación anticonvulsiva en RN con un examen neurológico normal y/o EEG normal después de al menos 72 h sin convulsiones.

ALGORITMO MANEJO



PRONÓSTICO:

Factores de riesgo de mal pronóstico...

Table 1

Risk factors for adverse outcomes after acute symptomatic seizures in neonates.

Risk factor	Low risk	Intermediate risk	High risk
Delivery type [45]	Vaginal	Cesarean	
Birth weight [48]	>2500 g	1000–1499 g 1500–2499 g	<1000 g
Apgar score at 1 min [48]	8–10	4–7	0–3
Seizure onset [45]	Between 24 and 72 h of life	<24 h of life	>72 h of life
Lowest pH on first day of life [43]	>6.8		≤6.8
Neurological examination [48]	Normal or mildly abnormal	Moderately abnormal	Severely abnormal
EEG background [43,45,48,49]	Normal or mildly abnormal	Moderate or severely abnormal	Burst suppression pattern
Antiseizure medication efficacy [48]	Immediate response	Partial response	No response
Neonatal status epilepticus [48]	Absent		Present
Semiology [45]	Focal clonic		Subtle, multifocal clonic, tonic, myoclonic
Seizure etiology [45]	Intracranial hemorrhage or ischemic stroke	Hypoxic–ischemic encephalopathy	Infection
Ultrasound results [48]	Normal	IVH I or II, transient echodensities, mild ventricular dilatation	IVH III, PVHI
Pattern of brain injury [38,42,43]		Cortical injury	Deep gray injury Brainstem injury

EEG, electroencephalography; IVH, intraventricular hemorrhage; PVHI, periventricular hemorrhagic infarction.

PRONÓSTICO

- ❖ Mortalidad: 10-35%.
- ❖ Secuelas 35%: RM, déficit motores y convulsiones.

Las crisis pueden alterar desarrollo cerebral → 2° ↓ dendritas y neurogénesis: déficit aprendizaje, memoria y alteraciones conducta.

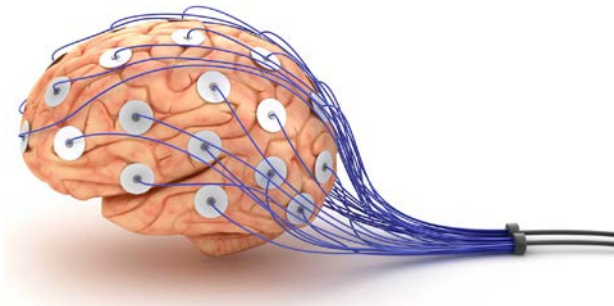


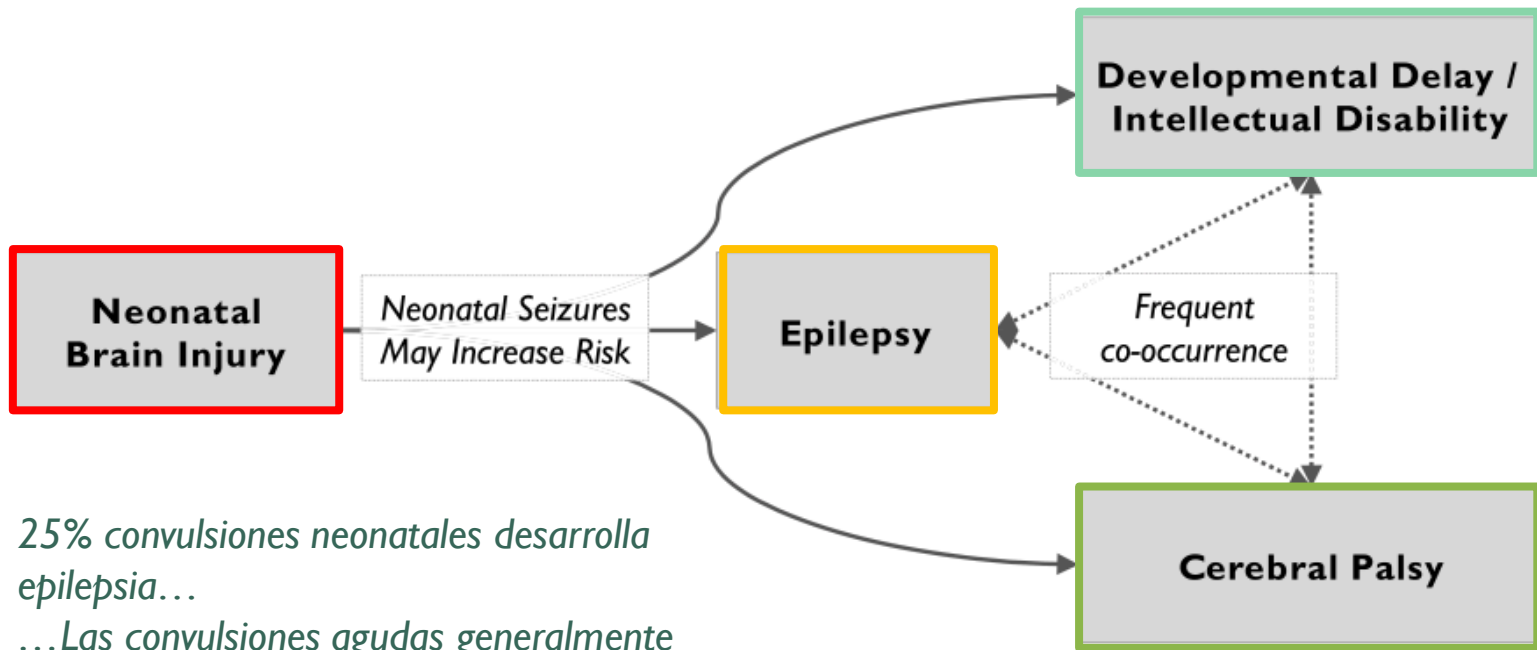
TABLE 55.6 Prognosis of Neonatal Seizures: Relation to Neurologic Disease

Neurologic Disease*	Normal Development [†]
Hypoxic-ischemic encephalopathy	50%
Intraventricular hemorrhage [‡]	10%
Primary subarachnoid hemorrhage	90%
Hypocalcemia	
Early-onset	50% [§]
Later-onset	100% [#]
Hypoglycemia	50%
Bacterial meningitis	50%
Developmental defect	0%

- ❖ Si EEG normal...8-9% RN presentará secuelas.
- ❖ Si EEG anormal...90% RN presentará secuelas.

COMPLICACIONES

Incidencia RDSM global 40% de niños sobrevivientes de convulsiones neonatales.



*25% convulsiones neonatales desarrolla epilepsia...
...Las convulsiones agudas generalmente desaparecen en 72 hrs y luego las convulsiones no provocadas reaparecen después de meses a años.*

*PC es más frecuente en supervivientes de convulsiones neonatales que en población general...
...Subtipo predominante de PC: cuadriparesia espástica.*

CONCLUSIONES

Las convulsiones neonatales son frecuentes y multifactoriales.

El diagnóstico puede ser complejo en ocasiones, requiriendo un alto índice de sospecha clínica, estudio EEG y exámenes de laboratorios para determinar sus etiologías.

El tratamiento de las convulsiones neonatales presenta un desafío único debido a las características fisiopatológicas del cerebro inmaduro.

A pesar de los avances significativos en la investigación preclínica, las terapias actualmente disponibles para las convulsiones neonatales sintomáticas agudas no han cambiado sustancialmente en décadas.

- Por el contrario, la FDA ha aprobado más de 20 nuevos FAE para adultos, ninguno aprobado para RN.
- **Los FAE actuales en RN: muestran una eficacia moderada y tienen un alto potencial de efectos adversos... por lo que se requieren mayores estudios.**

BIBLIOGRAFIA

- ❖ Ziobro JM, Eschbach K., Shellhaas R. *Neurotherapeutics*. 2021 Jul;18(3):1564-1581.
- ❖ Akeel NE., et al . *Glob Pediatr Health*. 2022 Dec 20;9:2333794X221143572.
- ❖ Pisani F., et al. *Seizure: European Journal of Epilepsy* 85 (2021) 48–56
- ❖ Tapia JL. González A. *Neonatología*. Ed. 4° (2018). Cap 55 (477- 485).
- ❖ Debopam Samanta. *Neuropediatrics* 2021 Apr;52(2):73-83.
- ❖ Wagner, CB et al. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2021;26(2):144–150
- ❖ Fanaroff and Martin's *Neonatal-Perinatal Medicine*. Terrie E. Inder. (2019) cap 55, (1015-1043)
- ❖ Kelly Q. Zhou, et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 7121.
- ❖ Hannah C. Glass. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 23 (2018) 218e222
- ❖ Hahn JS., Olson DM. *Neoreviews* (2004) 5 (8): e327–e335.
- ❖ F. Pisani, C. Spagnoli / *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 23 (2018) 191e196
- ❖ Sujata Kanhere. *Indian J Pediatr* (September 2014) 81(9):917–925
- ❖ Sharpe C, Reiner GE, Davis SL, et al. *Pediatrics*. 2020;145(6):e20193182