

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

RELACION ETIOLOGICA DE CONVULSIONES NEONATALES CON EL
DESARROLLO DE EPILEPSIA A 36 MESES. SEGUIMIENTO EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE SUBESPECIALIDAD EN
NEUROLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA:

DRA. KARINA SALGADO HERNANDEZ

TUTORES:

DR. CARLOS LOPEZ CANDIANI
DRA. PATRICIA HERRERA MORA
DRA. LETICIA MUNIVE BAEZ

México D.F. 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

- RELACION ETIOLOGICA DE CONVULSIONES NEONATALES CON EL DESARROLLO DE EPILEPSIA A 36 MESES. SEGUIMIENTO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA



DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DE DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. MATILDE RUIZ GARCIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEURÓLOGIA PEDIATRICA



DR. CARLOS LOPEZ CANDIANI
TUTOR DE TESIS



DRA. PATRICIA HERRERA MORA
COTUTOR DE TESIS



DRA. LETICIA MUNIVE BAEZ
COTUTOR DE TESIS

A Dios que hizo posible que alcanzara una meta más

A mis Padres por su cariño y apoyo incondicional

A Jorge por el amor, la comprensión, la paciencia, por acompañarme y apoyarme desde el primer día...y por el regalo más reciente

A todos mis profesores del Instituto Nacional de Pediatría por su sabiduría, dedicación y enseñanza

A mis amigos de la Residencia por su amistad y los buenos momentos

A todos ustedes...

GRACIAS

RESUMEN

Antecedentes: Las crisis convulsivas son expresiones de una despolarización repentina y paroxística de un grupo de neuronas que causa una alteración transitoria en la función neurológica pueden incluir alteraciones motoras, sensitivas o autonómicas con o sin alteración del estado de alerta. Son las manifestaciones clínicas o subclínicas, de naturaleza epiléptica que suceden durante los primeros 28 días de vida, son más frecuentes en el periodo neonatal que en cualquier época de la vida. El riesgo estimado en las crisis neonatales ocasionales de desarrollar epilepsia ulterior se sitúa entre el 10 al 30% según la serie consultada, esto dependerá de la naturaleza del proceso neuropatológico subyacente

Objetivos: Conocer la frecuencia de desarrollo de epilepsia a 36 meses en pacientes con crisis convulsivas neonatales. Determinar en el grupo de pacientes que desarrollo epilepsia a 36 meses, la frecuencia de las diferentes etiologías

Material y Métodos: Estudio de cohorte, prospectivo y longitudinal. Incluyó pacientes egresados de UCIN con crisis convulsivas neonatales, se realizo seguimiento por consulta externa durante 36 meses, analizando los datos con el programa SPSS 11.0 para Windows, representando los resultados en tablas y cuadros.

Resultados: Serie de 19 pacientes, 53% del sexo masculino, 47% del sexo femenino; el 31.5% desarrollaron epilepsia a los 36 meses, las causas principales de crisis convulsivas neonatales fueron las alteraciones metabólicas.

Conclusiones: En este grupo el 30% desarrollo epilepsia la etiología relacionada fueron alteraciones metabólicas, es importante dar seguimiento clínico a todos los pacientes con crisis convulsivas neonatales independientemente de la etiología

INDICE

Antecedentes.	5
Justificación.	15
Planteamiento de Problema.	16
Objetivos.	17
Hipótesis.	18
Material y Métodos.	19
Resultados.	23
Discusión.	26
Conclusiones.	28
Bibliografía.	29
Anexos.	31

ANTECEDENTES

Las crisis convulsivas son expresiones de una despolarización repentina y paroxística de un grupo de neuronas que causa una alteración transitoria en la función neurológica pueden incluir alteraciones motoras, sensitivas o autonómicas con o sin alteración del estado de alerta. A menudo son el primer signo de disfunción neurológica en neonatos, sin embargo la expresión clínica de las crisis a esta edad es muy variable, poco organizada y con frecuencia sutil. (2, 8, 21)

Las crisis neonatales se encuentran dentro de la Clasificación de la Epilepsia y Síndromes Indeterminados o Crisis No Clasificadas (ILAE 1989), en el 2001 la ILAE realizó una propuesta de clasificación de Crisis Epilépticas e incluyó a las crisis neonatales dentro de las crisis focales e incluyó las crisis familiares benignas y las encefalopatías neonatales dentro de los Síndromes Epilépticos. (9)

Las crisis convulsivas neonatales son las manifestaciones clínicas o subclínicas, de naturaleza epiléptica que suceden durante los primeros 28 días de vida, son más frecuentes en el periodo neonatal que en cualquier época de la vida, la incidencia es variable depende del centro hospitalario, diferencias metodológicas y del grado de sofisticación utilizado en el diagnóstico; la incidencia se reporta en recién nacidos a término de 0.7 a 2.7 x 1000 nacidos vivos y en prematuros de 57 a 132 x 1000 nacidos vivos menores de 1500 grs. Son un problema común en las terapias intensivas neonatales y pueden ocurrir a cualquier edad gestacional; así mismo son la patología neurológica más frecuente en etapa neonatal. (1, 5, 9)

La fisiopatología se caracteriza por peculiaridades anatómicas y fisiológicas del cerebro en desarrollo del recién nacido: como ramificación dendrítica y axonal en proceso activo, sinaptogénesis incompleta, mielinización deficiente en los sistemas corticales eferentes.

La sinaptogénesis excitatoria se desarrolla antes que la inhibitoria en corteza cerebral e hipocampo, las neuronas inmaduras en estas estructuras anatómicas son más propensas a actividad epiléptica y además el sistema inhibitor de la sustancia negra tiene una maduración deficiente, es probable que parte de la actividad convulsiva se sitúe a nivel subcortical. Todo esto explica la focalización de las crisis convulsivas neonatales y su deficiente propagación. (25)

Las características clínicas de las crisis neonatales son bastantes diferentes a las observadas en otras edades, las crisis generalizadas tónico-clónicas generalizadas son raras debido a que los neonatos no tienen capacidad de generar descargas epileptiformes organizadas y mantenidas. Las crisis neonatales se clasifican clínicamente en sutiles, tónicas, clónicas y mioclónicas. (25)

Las crisis neonatales incluyen fenómenos clínicos paroxísticos que muestran relación temporal con actividad convulsiva electrográfica, es decir relacionados a descargas eléctricas hipersincrónicas que pueden diseminarse y activar otras estructuras del cerebro, también se incluyen fenómenos clínicos paroxísticos que no muestran relación temporal constante con actividad electrográfica, todavía no está claro cuántos de estos fenómenos clínicos también pueden ser epilépticos se cree que algunos son descargas eléctricas desde estructuras subcorticales no detectadas por electroencefalograma de superficie, la clasificación de las crisis convulsivas neonatales propuesta por el Dr. Joseph J. Volpe incluye las convulsiones clínicas y las relaciona con posible actividad epileptiforme en el electroencefalograma. (23, 24, 25)

**CLASIFICACION DE
CRISIS
CONVULSIVAS
NEONATALES**

CONVULSIONES
ELECTROGRAFICAS

CONVULSIONES CLINICAS	FRECIENTES	RARAS
Sutiles	+	
Clónicas		
Focales	+	
Multifocales	+	
Tónicas		
Focales	+	
Generalizadas		+
Mioclónicas		
Focales, Multifocales		+
Generalizadas		+

* Volpe JJ. Pediatrics 1989; 84:422-428

Se ha reconocido desde hace tiempo que las crisis neonatales ocurren en poblaciones de alto riesgo tales como trauma al nacimiento, encefalopatía hipóxico-isquémica, infecciones en SNC, cirugía de cardiopatías congénitas. (22)

Los mecanismos por los que se produce compromiso neurológico durante una convulsión incluyen hipoventilación que conduce a hipoxia e hipercapnia con incremento de la presión arterial y del flujo sanguíneo cerebral; incremento en el consumo de ATP que a su vez estimula la utilización de glucosa y despolarización de membranas con liberación de glutamato, un neurotransmisor excitatorio, incremento del calcio neuronal y muerte celular.

En un estudio prospectivo de 157 neonatos con crisis convulsivas solo 38% tuvieron confirmación electroencefalográfica. El EEG es confirmatorio para la presencia de crisis convulsivas hasta en un 60% de los neonatos con crisis y está influenciado por la edad gestacional y la etiología de las crisis, en recién nacidos de término se puede elevar a 75% y cuando se conjuga con las siguientes etiologías se incrementa aun más: meningoencefalitis (95%), encefalopatía hipóxico-isquémica (80%). En los neonatos hay un alto índice de convulsiones secundarias y actualmente un bajo índice de etiología idiopática (2-5%). (5, 7)

Entre las causas conocidas, la reconocida como causante de la mayor parte de las crisis neonatales es la hipoxia-isquemia. La mayor parte de los casos de asfixia ocurre antes o durante el trabajo de parto y sólo 10% de los casos de asfixia ocurre postnatalmente. Entre otras causas de crisis convulsivas neonatales podemos citar las infecciones de sistema nervioso, hemorragia intracraneal, enfermedad cerebrovascular y alteraciones metabólicas agudas como hipoglucemia, hipocalcemia, hipo e hipernatremia; con menor frecuencia malformaciones del sistema nervioso central, errores innatos del metabolismo, dependencia de piridoxina, abstinencia de drogas,

intoxicaciones. En la siguiente tabla se expresan los principales factores etiológicos en orden de frecuencia (5, 7, 17, 18)

ETIOLOGIA	FRECUENCIA
Encefalopatía hipóxico-isquémica	54%
Hemorragia intracraneal	15%
Infecciones de SNC	10%
Infarto de arteria cerebral	6%
Alteraciones metabólicas agudas	5%
Errores innatos de metabolismo	4%
Malformaciones de SNC	4%
Intoxicación por drogas maternas, convulsiones neonatales benignas, etc.	2%

A través del tiempo ha cambiado el perfil etiológico de las crisis convulsivas neonatales, debido a los avances en el manejo obstétrico y neonatal sobre todo han mejorado las condiciones adversas a las cuales se expone el cerebro inmaduro, así mismo se han mejorado las técnicas diagnósticas sobre todo de imagen lo cual ha facilitado el diagnóstico etiológico. (22)

Dentro del abordaje diagnóstico para identificar la etiología de las crisis convulsivas neonatales se encuentran estudios de primera línea, como biometría hemática, química sanguínea completa con determinación de

electrolitos incluyendo magnesio y fósforo, análisis de LCR, gasometría, ultrasonido transfontanelar y electroencefalograma, como estudios de segunda línea se realizan tomografía computada e imagen por resonancia magnética, determinación de aminoácidos en orina y ácidos orgánicos en orina. Es importante realizar un estudio completo debido a que muchos factores metabólicos corregibles es probable que no requieran manejo antiepiléptico. (2, 3)

Las crisis convulsivas neonatales por sí mismas pueden causar lesión y exacerbar el daño cerebral preexistente, generalmente las crisis convulsivas son autolimitadas, situación suficiente por la que no todas las crisis convulsivas deben ser tratadas o la terapia anticonvulsivante puede ser discontinuada rápidamente. La mayoría de las crisis neonatales no son cuadros epilépticos verdaderos, sino crisis ocasionales que son la expresión de un trastorno funcional, metabólico u orgánico del cerebro neonatal. (1, 5)

El electroencefalograma forma parte importante en el diagnóstico de crisis neonatales, por lo general se obtiene durante el período interictal, los trazos durante las crisis convulsivas sospechadas proporcionan información útil respecto a la presencia de fenómenos epilépticos verdaderos, la principal utilidad del electroencefalograma en la valoración de convulsiones neonatales es ayudar a determinar si el lactante con fenómenos clínicos sutiles está experimentando crisis convulsivas epilépticas, determinar si el lactante con parálisis muscular sufre fenómenos clínicos, definir las características de fondo interictales, que son útiles para estimar el pronóstico. Para que el electroencefalograma resulte un estudio útil se requiere conocimiento del desarrollo normal de las características electroencefalográficas en recién nacidos, técnicos hábiles e interpretación de los trazos electroencefalográficos por expertos. (1, 4, 24)

Las crisis neonatales pueden ser difíciles de diagnosticar aún para observadores experimentados, las manifestaciones clínicas pueden ser sutiles y pasar por alto incluso con una inspección cuidadosa, algunas manifestaciones clínicas pueden ser movimientos corporales, actividades y conductas similares

a movimientos naturales del neonato sano, como sobresaltos, estiramientos, hipo, movimientos oculares rápidos de sueño activo. (4)

Las crisis clínicas paroxísticas, manifestadas en neonatos enfermos no son provocadas por crisis electrográficas por ejemplo: postura de opistotónos no epilépticos, estereotipos motores como pedaleo, algunos expertos creen que estas crisis clínicas paroxísticas representan rutas motoras del tallo encefálico primitivo, las cuales se liberan durante enfermedades cerebrales severas, estos no tienen valor epiléptico, por lo tanto no responden a tratamiento antiepiléptico, se sugiere también que algunos episodios catalogados clínicamente como crisis convulsivas que no tienen correlación electroencefalografía sean descargas de origen troncoencefálico no sometidos a la inhibición normal de la corteza cerebral, del 70-80% de eventos clínicos cursan con EEG normal y cuando se monitorizan pacientes con crisis convulsivas clínicas se detectan cambios paroxísticos eléctricos en ausencia de expresión clínica. (12, 13)

Es bien reconocido que no todas las crisis neonatales se pueden detectar mediante electroencefalograma de superficie y que se presentan un gran número de crisis electrográficas clínicamente silentes. (8)

El tratamiento se basa en el conocimiento del tipo de convulsiones, la fisiopatología, la duración y severidad de las mismas, la historia natural de la causa subyacente. Al momento no hay consenso en cuanto a cómo se deben de tratar las crisis convulsivas neonatales, ya que en la mayoría de las ocasiones las crisis se autolimitan y el utilizar antiepilépticos por tiempo prolongado tiene efectos adversos en el neurodesarrollo. (1, 14, 15)

Sin embargo el tratamiento debe de ir orientado a la causa que está produciendo las crisis convulsivas, solamente en casos específicos e individualizados se dará manejo anticonvulsivo por lo ya mencionado, en general se recomienda el uso de Fenobarbital en aquellos pacientes que lo ameriten, se describe en algunas series que se logra el control con una dosis

de 20 mg/kg/do en el 50%, y con dosis repetidas hasta alcanzar dosis acumulada de 40 mg/kg/di hasta en el 70% de los pacientes. (9, 11)

Hay una relación estrecha entre las crisis neonatales, su etiología y secuelas neurológicas permanentes. La mortalidad por convulsiones neonatales ha descendido desde un 40% en la década de los 60, hasta menos de un 15% en la actualidad. La asociación de alteraciones electroclínicas con lesión documentada en la neuroimagen, se asocia con muerte o secuelas neurológicas hasta en el 75% de los casos. La morbilidad se manifiesta como parálisis cerebral, epilepsia o déficit neurofuncional cognitivo, de memoria o de conducta debido a la alteración en la conexión neuronal y los cambios en la composición de los receptores y la estructura de las dendritas. (1, 2)

En diversos estudios se reconoce que un factor pronóstico importante es el patrón en la actividad de base en el electroencefalograma sobre todo las alteraciones de actividad de base de moderadas a severas, en cuanto a la etiología asociada a mal pronóstico en primer lugar está la disgenesia cerebral, le siguen la encefalopatía hipóxico-isquémica e infecciones de sistema nervioso central. (22)

El riesgo estimado en las crisis neonatales ocasionales de desarrollar epilepsia ulterior se sitúa entre el 10 al 30% según la serie consultada, esto dependerá de la naturaleza del proceso neuropatológico subyacente, los posibles efectos adversos de la actividad epiléptica en el cerebro en desarrollo y los efectos secundarios de los antiepilépticos. (1)

En un estudio hecho por Brunquell en 2002, realizado en 77 pacientes se reportó epilepsias postnatal en el 21%, con mayor prevalencia en aquellos con crisis neonatales tónicas y sutiles. (2)

En cuanto a pronóstico existe evidencia del efecto adverso de las crisis convulsivas en el neurodesarrollo y la presencia de alteraciones cognitivas y del comportamiento debido a afectación en la neurogénesis y en la organización, estructura y conexiones neuronales (4,7). Sólo el 25% de los recién nacidos

menores de 31 SDG tiene un desarrollo normal comparado con el 60% de los recién nacidos a término. En cuanto a parálisis cerebral infantil se reporta un incremento de hasta 3 veces en frecuencia en neonatos con crisis convulsivas en relación a controles. (7)

Se han reportado algunas condiciones que se relacionan con buen pronóstico, como son:

- La presencia de una o dos crisis en 24 hrs, que responden al tratamiento de causa metabólica o infecciosa
- Ausencia de etiología, incidencia familiar y aparición al quinto día de vida
- Ausencia de alteraciones clínicas o signos neurológicos anormales
- Electroencefalograma con buena organización de sueño, con un periodo interictal normal o con alteraciones leves

Así mismo se han descrito condiciones de mal pronóstico, las cuales son relacionadas a la etiología, así como la asociación a lograr tener un desarrollo neurológico normal:

- La hemorragia intraventricular presentará alteraciones o déficit neurológico aproximadamente en el 90%
- La Encefalopatía hipóxico isquémica se ha asociado en un 50% de riesgo de desarrollo normal
- La hipocalcemia se describe relacionada a la edad de presentación, tendrá un mejor pronóstico si se presenta después del 5º día de vida, aproximadamente el 100% tendrá un desarrollo normal, se menciona que si se presenta antes del 5º día de vida sólo el 50% tendrá un desarrollo normal
- La hipoglucemia y la meningitis bacteriana alcanzan el 50% sin complicaciones
- En el caso de las malformaciones de SNC se describe que hasta el 100% presentaran desarrollo neurológico anormal

Se considera que lo anterior es en las crisis convulsivas neonatales vistas como entidad y no asociadas a otras complicaciones.

JUSTIFICACION

La mayoría de los grandes centros hospitalarios en el mundo llevan seguimiento de los egresados de las unidades de cuidados intensivos neonatales. En nuestra institución si bien se lleva control de pacientes egresados de la UCIN por algún tiempo, no se ha sistematizado este seguimiento por patologías y creemos interesante seguir una cohorte con niños que han presentado convulsiones neonatales y saber qué es lo que sucede con estos pacientes, el presente proyecto es complemento del protocolo de investigación 053/99 "Etiología de las crisis convulsivas neonatales en el INP"

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la relación etiológica de las convulsiones neonatales con el desarrollo de epilepsia posterior, en el Instituto Nacional de Pediatría?

OBJETIVO GENERAL

- Conocer la frecuencia de desarrollo de epilepsia a 36 meses en pacientes con crisis convulsivas neonatales

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Identificar pacientes en etapa neonatal que hayan presentado crisis convulsivas que ingresaron a la UCIN de INP durante el periodo enero 2000 a diciembre 2002
- Conocer en el grupo de pacientes que presentó crisis convulsivas neonatales ingresados en la UCIN del INP durante el periodo enero 2000 a diciembre de 2002 la etiología de las mismas

- Determinar la frecuencia de desarrollo de epilepsia a 36 meses en pacientes ingresados en la UCIN del INP durante el periodo de enero 2000 a diciembre de 2002
- Determinar en el grupo de pacientes que desarrollo epilepsia a 36 meses, la frecuencia de las diferentes etiologías
- Conocer la distribución de epilepsia de acuerdo al sexo, edad de presentación
- Determinar en el grupo que desarrollo epilepsia la frecuencia de epilepsia de difícil control

HIPOTESIS

Las lesiones estructurales cerebrales desarrollarán epilepsia a 36 meses; los pacientes con crisis convulsivas neonatales originadas por desequilibrios metabólicos no generarán epilepsia posterior

MATERIAL Y METODOS

Diseño:

Estudio de cohorte, prospectivo, longitudinal.

Población a estudiar:

Pacientes egresados de la UCIN del INP con diagnóstico de crisis convulsivas neonatales

Criterios de inclusión:

Pacientes con diagnóstico de crisis convulsivas neonatales ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo Enero 2000 a Diciembre de 2002 que el padre o tutor autorice el seguimiento a cinco años (anexo 1)

Criterios de eliminación:

Perdida del paciente en el seguimiento antes de 36 meses por cualquier causa

Material

Expediente clínico

Hoja de recolección de datos (anexo 2)

EEG

Métodos:

A los pacientes egresados de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales con diagnóstico de crisis convulsivas y se tenga la etiología de las mismas, se incluyeron en el estudio. A su padre o tutor se le solicitó autorización para participar en el estudio y al obtenerse el consentimiento y compromiso se incluyó en el estudio. Se estableció una base de datos de los pacientes que incluyó dirección, teléfono de casa, familiares o trabajo, con la finalidad de localizarlos fácilmente durante el periodo del estudio.

Se realizó seguimiento por consulta externa por alguno de los investigadores, obteniendo datos específicos como presencia de crisis convulsivas en el periodo, tipo de crisis, número de episodios (frecuencia mensual), medicamentos ingeridos y resultado de electroencefalograma realizado durante el periodo. Se anotó si existió algún padecimiento intercurrente o tratamiento especial que tenga implicaciones probables en evolución de crisis convulsivas (infecciones de sistema nervioso, cirugía de cráneo, etc.)

La frecuencia de las consultas médicas por parte de los investigadores fue semestral y se solicitó al menos un estudio electroencefalográfico por año. Todos los EEG fueron interpretados por la misma investigadora (Dra. Patricia Herrera Mora). En cada consulta se llenó el formato de seguimiento (anexo).

Al finalizar el período de 36 meses de seguimiento se condensará la información para procesarla y analizarla.

Definiciones operacionales:

Crisis convulsivas: Movimientos estereotipados automáticos

Epilepsia: Presencia de crisis convulsivas recurrentes en un mismo paciente

Electroencefalograma anormal: Se incluirán las siguientes categorías (la categoría "a" es normal y se menciona para comparación)

- a) Ritmo de base normal para la edad sin descargas epileptiformes
- b) Ritmo de base normal para la edad del paciente con descargas epileptiformes: puntas, ondas agudas, ondas lentas, punta-onda
- c) Ritmo de base anormal para la edad, sin descargas epileptiformes
- d) Ritmo de base anormal con presencia de descargas epileptiformes
- e) Anormalidades electroencefalográficas interictales:
 - Patrón brote-supresión
 - Depresión generalizada del voltaje
 - Actividad de base persistentemente lenta
 - Ondas agudas multifocales
 - Inmadurez de la actividad del sueño

Instrumento de recolección

Ver anexo 1

Análisis estadístico e interpretación de datos

Se recolectaron los datos en la forma elaborada ex professo. Se concentraron y analizaron los datos con el programa SPSS 11.0 para Windows. Obteniendo para las variables cuantitativas las medidas de tendencia central y dispersión; para las variables cualitativas tablas de frecuencia relativa y se presentarán gráficas con dichos datos. Se analizaron los datos con prueba de χ^2 . Se presentaron los resultados en gráficas relacionando la etiología de las crisis convulsivas neonatales con el porcentaje de niños que desarrollaron epilepsia a 36 meses.

CONSIDERACIONES ETICAS

Se trató de un estudio prospectivo, por lo tanto, requiere la autorización del padre o tutor. Por las características de seguimiento, fue conveniente obtener también compromiso de ambas partes para evitar deserciones por parte del familiar responsable del paciente.

RESULTADOS

Se integró una serie de 19 pacientes 53% fueron del sexo masculino y 47% del sexo femenino; se realizó seguimiento durante 36 meses o 6 consultas de seguimiento. La edad media de presentación al momento de diagnóstico de las crisis neonatales fue de 11 días (DE 8.13). La edad media a la 6ª consulta de seguimiento fue de 34.4 meses (DE 10.1).

La frecuencia media de las crisis convulsivas neonatales al diagnóstico fue de 2.37 crisis/día (DE 1.42) a los 36 meses de seguimiento se reporto una media de 0.79 crisis/mes (DE 1.93).

La exploración neurológica al momento del diagnóstico de crisis convulsivas se encontró normal en 42.1% y anormal en el 57.9% de los pacientes; a los 36 meses de seguimiento el 57.9% de los pacientes presentaron un examen neurológico normal y 42.1% anormal reportando en la mayoría cuadriparesia espástica.

La etiología identificada al momento del diagnóstico de las crisis neonatales fue hipoglucemia y alteraciones electrolíticas (hiponatremia e hipocalcemia) en la misma proporción de pacientes (21.1%), seguidas de infecciones, encefalopatía por bilirrubina y hemorragia intracraneal por alteraciones hematológicas tales como plaquetopenia con un 15.7% respectivamente. En el 10.5% de los pacientes se identificó encefalopatía hipóxico-isquémica.

Al momento del diagnóstico se les realizó electroencefalograma a 18 de 19 pacientes, reportándose anormal en el 89.4% de los pacientes, la anormalidad más reportada fue alteración cortico-subcortical en 42.1% de estos pacientes.

En cuanto a los estudios de imagen, el ultrasonido transfontanelar se realizó en 79% de los pacientes reportando como hallazgo principal datos compatibles con encefalopatía hipóxico-isquémica en el 40% de los estudios realizados, el 20% se reportó con edema cerebral. En algún momento durante los 36 meses de seguimiento se les realizó estudio de imagen al 36.8% de los pacientes, identificando anormalidad en el 71.4% manifestada por atrofia cortical.

En relación al tratamiento utilizado se inició manejo con antiepiléptico en el 95% de los pacientes. En un paciente se requirió el uso de biterapia anticomicial. A los 36 meses de seguimiento el 31.6% de los pacientes se reportó con tratamiento con monoterapia antiepiléptica.

Encontramos que el 31.5% de los pacientes desarrollaron epilepsia a los 36 meses de seguimiento, de los cuales el 66% se reportó con examen neurológico anormal tanto al momento del diagnóstico como a los 36 meses de seguimiento.

De las causas de crisis convulsivas neonatales encontramos a la hipoglucemia y las alteraciones electrolíticas como las principales etiologías que se relacionaron con el desarrollo de epilepsia a los 36 meses.

En lo referente al electroencefalograma al momento del diagnóstico de las crisis convulsivas, se reportaron anormalidades en el 75% de los pacientes con examen neurológico normal; sin embargo en el 100% de los pacientes con examen neurológico anormal se reportaron alteraciones en el electroencefalograma.

En el seguimiento a 36 meses, el 54.5% de los pacientes reportados al ingreso con examen neurológico anormal persistieron con alteraciones en el examen; en cambio el 62.5% de los pacientes reportados con examen neurológico normal al ingreso continuaron igual a los 36 meses.

El 25% de los pacientes que tuvieron examen neurológico normal al ingreso desarrollaron epilepsia a los 36 meses y el 36.3% de los pacientes con examen neurológico anormal al ingreso desarrollaron epilepsia a los 36 meses

DISCUSION

En el presente estudio se dio seguimiento a un grupo de neonatos con diagnóstico de crisis convulsivas para determinar la relación entre la etiología y el desarrollo de epilepsia a 36 meses. En nuestro grupo encontramos entre las causas más comunes de crisis neonatales a las alteraciones metabólicas (hipoglucemia, hiponatremia e hipocalcemia) lo cual contrasta con la literatura que señala a la encefalopatía hipóxico-isquémica y hemorragia intracraneal (1, 8, 11, 22) como principales causas, dejando a las alteraciones metabólicas en tercero o cuarto lugar como causales de crisis convulsivas neonatales, lo cual puede deberse a que el presente estudio se realizó en un Hospital de Referencia por lo cual los pacientes ingresaron ya con múltiples tratamientos, lo cual pudo modificar el cuadro clínico inicial. Se ha reportado que el desarrollo de epilepsia en pacientes con crisis convulsivas neonatales, depende de varios factores tales como, la causa subyacente de las crisis o el desarrollo de secuelas neurológicas (2), se reporta una incidencia de 10-30% de desarrollo de epilepsia en pacientes que tuvieron crisis neonatales, en nuestro grupo de estudio, a los 36 meses de seguimiento el 31.5% desarrollaron epilepsia, lo cual corresponde con la literatura.

Encontramos que la principal etiología relacionada con el desarrollo de epilepsia fueron alteraciones metabólicas (hipoglucemia, hipocalcemia e hiponatremia), en contraste con la literatura consultada que reporta a las disgenesias cerebrales y la hemorragia intracraneal como principales causas en el desarrollo de epilepsia; en esta serie no tuvimos reporte de disgenesias cerebrales a pesar de que a la mayoría de los pacientes se les realizó ultrasonido transfontanelar que es poco sensible para detectar disgenesias cerebrales principalmente trastornos del desarrollo cortical. El estudio ideal es la imagen por resonancia magnética, otro factor fue que durante el seguimiento a la mayoría de los pacientes con examen neurológico anormal no se les realizó estudio de imagen para descartar dicha etiología como causa de epilepsia.

Durante el seguimiento encontramos en nuestro grupo que el 36% de los pacientes que se reportaron con secuelas neurológicas dos pacientes desarrollaron epilepsia; uno con diagnóstico de hipoglucemia y el otro con alteraciones electrolíticas en el periodo neonatal, lo cual no concuerda con lo reportado en la literatura en donde las alteraciones estructurales y secuelas de encefalopatía hipóxico-isquémica se reportan como principal causa. (11)

En cuanto a los hallazgos en el electroencefalograma la totalidad de los pacientes que a los 36 meses se reportaron con epilepsia tuvieron alteraciones en el electroencefalograma al momento del diagnóstico, así mismo se ha reportado que un factor predictor importante para el desarrollo de epilepsia es la presencia de alteraciones en la actividad de base en el electroencefalograma neonatal (22), sin embargo una limitante en nuestro estudio es que no se tuvieron estos datos disponibles en la totalidad de los pacientes, por lo tanto es difícil establecer una relación entre las alteraciones de la actividad de base del EEG neonatal y el desarrollo de epilepsia. Así mismo es difícil establecer relación entre los cambios en el electroencefalograma y la evolución del examen neurológico, ya que en el seguimiento no se les realizó electroencefalograma a la mayoría de los pacientes.

Con el presente estudio no pudimos establecer una relación directa entre el examen neurológico anormal al momento del diagnóstico y el desarrollo de epilepsia a los 36 meses ya que sólo el 36% de los pacientes con alteraciones neurológicas en el periodo neonatal desarrollaron epilepsia. Sin embargo debemos mencionar que poco más de la mitad de los pacientes que tuvieron examen neurológico anormal en el periodo neonatal persistió con alteraciones neurológicas a los 36 meses de seguimiento, independientemente del desarrollo de epilepsia.

CONCLUSIONES

- Las alteraciones metabólicas también se deben considerar como causa de epilepsia en nuestro medio
- El examen neurológico inicial no predijo el desarrollo de epilepsia a 36 meses, ni alteraciones en el neurodesarrollo
- Es importante dar seguimiento clínico a todos los pacientes con crisis convulsivas neonatales independientemente de la etiología
- Es necesario unificar criterios en cuanto al abordaje diagnóstico y seguimiento de las crisis convulsivas neonatales
- Proponemos realizar otros estudios prospectivos para determinar la relación entre los hallazgos en el electroencefalograma y el desarrollo de epilepsia

BIBLIOGRAFIA

1. Bartha A, Shen J, et al. Neonatal Seizures: Multicenter Variability in Current Treatment Practices. *Pediatr Neurol* 2007; 37:85-90
2. Brunquell PJ, Glennon CS, Dimario FJ, Lerer T. Prediction of outcome based on clinical seizure type in newborn infants. *J Pediatr* 2002; 140: 707-12
3. Clancy RR, Legido A: Postnatal Epilepsy after EEG-confirmed neonatal seizures. *Epilepsia* 1991; 32:69-76
4. Clancy R. Prolonged electroencephalogram monitoring for seizures and their treatment. *Clin Perinatol* 2006; 33: 649 – 665
5. Evans D, Leven M. Neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 78(1):F70-75
6. Ferriero DM. Neonatal brain injury. *N Engl J Med* 2004; 351: 1985 – 95
7. Hill A, Volpe JJ. Asfixia perinatal: Aspectos clínicos. *Clin Perinatol* 1989; 2:473-496
8. Kumar A, Gupta A, Talukdar B. Clinico-Etiological and EEG Profile of Neonatal Seizures. *Indian J Pediatr* 2007; 74 (1): 33-37
9. Legido A, Clancy RR, Berman PH. Recent advances in the diagnosis, treatment, and prognosis of neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 1988; 4: 79 – 86
10. Lombroso CT. Neonatal seizures: a clinician's overview. *Brain & Dev* 1996; 18:1-28
11. Lombroso C. Neonatal Seizures: Gaps Between the Laboratory and the Clinic. *Epilepsia* 48 (Suppl 2) 2007: 83-106
12. Mizrahi EM, Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures. *Neurology* 1987; 37: (12) 1837 – 44.
13. Mizrahi EM. Neonatal seizures: problems in diagnosis and classification. *Epilepsia* 1987; 28 (suppl 1) s46 – 55
14. Mizrahi EM. Consenso y controversias en el tratamiento clínico de crisis neonatales. *Clin Perinatol* 1989; 2:527-542
15. Mizrahi Em. Neonatal seizures. In: Shimnhar S, Amir N, Branski D (eds): *Childhood seizures*. *Pediatr Adolesc Med*. Basal, karger, 1995; vol 6, 18:31
16. Mizrahi EM, Clancy R, Dunn JK et al. Neurologic impairment, developmental delay and post natal seizures two years after video EEG documented seizures

in near term and full term neonates. Report of the clinical research centers for neonatal seizures. *Epilepsia* 2001; 102 – 47.

17.Scher Ms, Painter MJ. Controversias respecto a las crisis neonatales. *Clin Ped Nort* 1989; 2: 305-336

18.Scher MS, Alvin J, et al. EEG screening for seizures in an inborn neonatal population prior to antiepileptic drug administration. *Pediatr Res* 1995; 37:385

19.Scher MS. Seizures in the newborn infant. *Clin Perinatol* 1997; 23:735-771

20.Sosa MJ. Síndromes epilépticos neonatales: Revisión Práctica *Pediatr* 1995; 4(19): 43-47

21.Stafstrom CE. Neonatal seizures. *Pediatr Rev* 1995; 16:245-256

22.Tekgul H, Volpe J, et al. The Current Etiologic Profile and Neurodevelopmental Outcome of Seizures in Term Newborn Infants. *Pediatrics* 2006; 117: 1270-1280

23.Tharp B. Neonatal Seizures and Syndromes. *Epilepsia* 2002; 43(Suppl 3): 2-10

24.Volpe JJ. Neonatal seizures: Current Concepts and Revised Classification. *Pediatrics* 1989; 84:422-428

25.Volpe JJ. *Neurology of the newborn* 4ed. Philadelphia: Saunders 2001.

Nombre _____

Caso No _____ Registro _____

No	Fecha	Edad	Examen neurológico	Tx Antiepileptico	Frecuencia de crisis	EEG	Enf. agregadas	Estudio de imagen	Médico
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									

Observaciones: _____

Nombre del padre o tutor: _____

Dirección y teléfono: _____



**Carta de Consentimiento Informado
Crisis Convulsivas Neonatales**

Por medio de la presente manifiesto que he sido informado del proyecto de investigación "Relación etiológica de convulsiones neonatales con el desarrollo de epilepsia a cinco años. Seguimiento en el INP". Doy mi consentimiento para que participe en el proyecto de investigación de mi hijo (a) _____ con registro en el INP _____ en mi calidad de _____ (anotar el parentesco del paciente). Estoy conciente y acepto que debo traer a mi hijo (a) a control médico al menos dos veces por año y realizar un estudio electroencefalográfico una vez al año como mínimo, el cual no es doloroso y forma parte del control de los niños con crisis convulsivas

Nombre y firma del padre o tutor

Domicilio completo y teléfono

Nombre y firma del médico

Testigo
Nombre y firma

Testigo
Nombre y firma

Fecha:

ANEXO 3. Cuadros y Tablas

Etiología	n=19
Hipoglucemia	n=4 (21.1%)
Alteraciones electrolíticas	n=4 (21.1%)
Infecciosa	n=3 (15.7%)
Hiperbilirrubinemia	n= 3 (15.7%)
Hematológicos	n=3 (15.7%)
Encefalopatía hipóxico-isquémica	n=2 (10.5%)

Cuadro 1. Etiología de crisis convulsivas neonatales

Cuadro 2. Examen neurológico al diagnóstico y al seguimiento

Hallazgos	Dx (n=19)	36 meses (n=19)
Normal	n=8 (42.1%)	n=11 (57.9%)
Anormal	n=11 (57.9%)	n=8 (42.1%)

Cuadro 3. Hallazgos a la exploración neurológica al diagnóstico y al seguimiento

Hallazgo	Dx (n=19)	36 meses (n=19)
Normal	n= 8 (42.1%)	n=11 (57.9%)
Anormal	n=11 (57.9%)	n= 8 (42.1%)
Hipoactivo	n= 5 (45.4%)	
Hipotonía	n= 3 (27.3%)	
Hiperreflexia	n= 2 (18.2%)	
Irritabilidad	n= 1 (9.1%)	
Cuadriparesia espástica		n= 5 (62.5%)
Hemiparesia		n= 1 (12.5%)
Alteraciones visuales		n= 1 (12.5%)
Microcefalia		n= 1 (12.5%)

Cuadro 4. Electroencefalograma al diagnóstico y al seguimiento

Hallazgo	Dx (n=19)	36 meses (n=19)
Normal	n= 1 (5.3%)	n=6 (31.6%)
Anormal	n=17 (89.5%)	n=5 (26.3%)
No tiene	n= 1 (5.3%)	n=8 (42.1%)

Cuadro 5. Hallazgos en electroencefalograma al diagnóstico y al seguimiento

Hallazgo	Dx (n=18)	36 meses (n=11)
Normal	n= 1 (5.3%)	n=6 (31.6%)
Anormal	n=17 (89.5%)	n= 5 (26.3%)
Alt. Corticosubcortical	n= 9 (52.9%)	
Lentificación generalizada.	n= 3 (17.7%)	n= 2 (40%)
Paroxístico generalizado.	n= 2 (11.8%)	n= 2 (40%)
Brote-supresión	n= 2 (11.8%)	
Paroxístico focal	n=1 (5.8%)	n= 1 (20%)

Cuadro 6. Estudio de imagen al diagnóstico y seguimiento

Hallazgos	Dx (n=19)	36 meses (n=19)
Normal	n=4 (21.1%)	n=1(5.3%)
Anormal	n=11 (57.8%)	n=2 (10.5%)
No tiene	n= 4 (21.1%)	n=16 (84.2%)

Cuadro 7. Hallazgos por imagen al diagnóstico

Hallazgos	Dx (n=15)
Normal	n= 4 (21.1%)
Anormal	n=11 (57.8%)
Encefalopatía hipóxica isquémica	n= 6 (54.5%)
Edema cerebral	n= 3 (27.2%)
Hemorragia intraparenquimatosa	n= 1 (9.1%)
Atrofia cortical	n= 1 (9.1%)

Cuadro 8. Tratamiento al diagnóstico y al seguimiento

Tratamiento	Dx (n=19)	36 meses (n=19)
Con tratamiento	n=18 (94.8%)	n=6 (31.6%)
Sin tratamiento	n=1 (5.3%)	n=13 (68.4%)

Cuadro 9. Tratamiento antiepiléptico al diagnóstico y al seguimiento

Fenobarbital	n=17 (94.4%)	n= 2 (33.3%)
Acido valproico		n= 2 (33.3%)
Lamotrigina		n= 1 (16.7%)
Carbamazepina		
Vigabatrina		n= 1 (16.7%)
Fenobarbital + DFH	n= 1 (5.6%)	

Cuadro 10. Etiología, examen neurológico, electroencefalograma, tratamiento e imagen al diagnóstico

Etiología	Examen neurológico		EEG		Tx			I m a g e n		
	Normal	Anormal	Normal	Anormal	No tiene	Si	No	Normal	Anormal	No tiene
Hipoglucemia (n=4)		4/4		4/4		3/4	1/4	2/4	1/4	1/4
Alt. Electrolitos (n=4)	3/4	1/4	1/4	3/4		4/4		1/4	2/4	1/4
Infecciosos (n=3)		3/3		3/3		3/3			2/3	1/3
Hiperbilirrubinemia (n=3)	2/3	1/3		2/3	1/3	3/3		1/3	2/3	
Hematológicos (n=3)	2/3	1/3		3/3		3/3			3/3	
EHI (n=2)	1/2	1/2		2/2		2/2			1/2	1/2

Cuadro 11. Etiología, examen neurológico, presencia de epilepsia, electroencefalograma y tratamiento a los 36 meses de seguimiento

Etiología (n=19)	Epilepsia		Examen neurológico		EEG			Tratamiento				
	Si	No	Normal	Anormal	Normal	Anormal	No tiene	Si	No	Normal	Anormal	No tiene
Hipoglucemia (n=4)	2/4	2/4	2/4	2/4		3/4	1/4	2/4	2/4			4/4
Alt. Electrolíticas (n=3)	2/4	2/4	2/4	2/4	2/4	1/4	1/4	2/4	2/4			4/4
Infecciosa (n=3)	1/3	2/3	2/3	1/3	2/3	1/3		1/3	2/3	1/3		2/3
Hiperbilirrubinemia (n=3)		3/3	2/3	1/3		2/3	1/3		3/3	1/3		2/3
Hematológicos (n=3)	1/3	2/3	1/3	2/3		3/3		1/3	2/3		1/3	2/3
EHI (n=2)		2/2	2/2			1/2	1/2		2/2	1/2		1/2