



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO  
GÓMEZ

TÍTULO

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES  
CON CRISIS CONVULSIVAS EN EL PERÍODO  
NEONATAL A LOS DOS AÑOS DE EDAD,  
ATENDIDOS EN EL DEPARTAMENTO DE  
NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL INFANTIL DE  
MÉXICO FEDERICO GÓMEZ, EN EL PERÍODO DE  
ENERO 2014 A JUNIO 2015.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:  
NEONATOLOGÍA



PRESENTA

DRA. MAYLING VANESSA ESPINOZA CHÁVEZ

DIRECTOR DE TESIS:  
DRA. EDNA PATRICIA VÁZQUEZ SOLANO

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2018





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

HOJA DE FIRMAS.

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO



TUTORES M-EN C. DRA. EDNA IPATRICIA VÁZQUEZ.  
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO NEONATOLOGÍA  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.

## DEDICATORIA

- *A mi madre por su apoyo y por ser ejemplo de superación, honestidad y amor al trabajo.*
- *A mi hermano, por su apoyo incondicional en todo momento.*
- *A mi tutor Dra. Edna Vázquez por sus consejos, desvelo y apoyo.*
- *A mis amigas y adscritos del servicio de neonatología por creer en mí y animarme a seguir adelante.*
- *A todas las personas que hicieron posible este trabajo.*

Mayling Espinoza.

# ÍNDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2
ANTECEDENTES.....	4
MARCO TEÓRICO .....	8
Generalidades .....	8
Etiología.....	9
Clasificación de las convulsiones según Volpe .....	11
Diagnóstico .....	12
Tratamiento.....	13
Pronóstico.....	17
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	20
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	21
JUSTIFICACIÓN.....	22
OBJETIVOS .....	24
Objetivo General .....	24
Objetivos Específicos.....	24
MÉTODO.....	25
Tipo de estudio .....	25
Área y período de estudio .....	25
Población (sujetos de estudio) .....	25
Criterios de selección.....	26
Técnicas y procedimientos para recolectar la información .....	27
Fuente de información .....	27
Consideraciones éticas .....	27
Plan de análisis estadístico.....	28
OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES .....	29

RESULTADOS .....	36
DISCUSIÓN.....	54
CONCLUSIONES .....	60
LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	61
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	62
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICA .....	63
ANEXOS.....	67
Instrumento de recolección de la información .....	67
Cuadros y gráficos adicionales .....	71

## **RESUMEN**

Con el propósito de conocer el tratamiento y evolución durante los dos primeros años de vida de pacientes que cursaron con crisis convulsivas en el periodo neonatal, se llevó a cabo un estudio descriptivo retrospectivo, a través de la revisión de 44 casos de recién nacidos que fueron atendidos en el período de enero 2014 a junio 2015 en la consulta de seguimiento pediátrico del departamento de neonatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez. En los casos estudiados se reportaron con frecuencia similar convulsiones clónicas, mioclónicas y tónicas (entre el 20 y el 25%). Respecto a la probable etiología asociadas a las crisis convulsivas, las más frecuentes fueron las alteraciones metabólicas (31.8%), hemorragia interventricular (20.5%) y la asfixia perinatal (18.2%). En un 15% de los casos no fue posible identificar una etiología probable. En cuanto a la duración de las convulsiones el 43% de los casos presento un solo evento, mientras que el 29.5% presentó más de un evento entre los 2 y 29 días. Aproximadamente un 20% las crisis convulsivas persistieron (más de un mes). El 25% de los casos no recibió tratamiento anticonvulsivamente, el 43% recibió un solo tipo de anticonvulsivante y el 31.8% recibió más de un tipo. Entre los anticonvulsivantes más frecuentemente usados están levetiracetam con un 45.5%, fenobarbital 31.8%, fenitoina 25.0% y midazolam 13.6%. La media de duración del tratamiento fue de 13 meses (DE 7.6 meses; rango de 1 a 24 meses). El 25% de los casos recibió tratamiento entre 6 meses a menor de 12 meses y De 12 a 24 meses fue el 36.4%. Al comparar la duración del tratamiento y la persistencia de las crisis, se observa que algunos casos de crisis no persistentes el tratamiento continúa por varios meses. La frecuencia de secuela observada en nuestro estudio es superior a la descrita en otras series, correspondiendo a una frecuencia del 66%. De forma global el 61.3% presentó algún tipo de secuela o discapacidad mayor (especialmente motora) y solo el 5.6% de los casos presentó exclusivamente discapacidad leve.

## **INTRODUCCIÓN**

Las convulsiones neonatales constituyen el síntoma neurológico más frecuente y distintivo en los recién nacidos.<sup>1, 2</sup> La incidencia precisa es difícil de delimitar y depende de la población en estudio y los criterios diagnósticos empleados. Se ha estimado una incidencia aproximada en recién nacidos a término entre 0.5 a 3 por 1000 nacidos vivos. En pretérminos es incluso más alta variando entre 1 y hasta un 13% en recién nacido de muy bajo peso al nacer.<sup>1-9</sup>

Las convulsiones en este período difieren considerablemente de las convulsiones que se presentan en etapas posteriores de la vida con respecto a su perfil etiológico y presentación clínica.<sup>1, 3</sup> Por otro lado, el perfil etiológico en recién nacidos pre términos es diferente del observado en recién nacidos a término.<sup>6, 10</sup> La encefalopatía hipóxica isquémica es la causa más frecuente de convulsiones en recién nacidos a términos seguida por la isquemia focal, malformaciones cerebrales y desórdenes metabólicos.<sup>11, 12</sup> En recién nacidos pretérminos, la hemorragia intraventricular y las infecciones causan la mayoría de convulsiones reportadas en este grupo.<sup>6, 10</sup>

Las convulsiones neonatales representan un importante determinante de la evolución clínica de los recién nacidos. De forma general, para recién nacidos a término la mortalidad posterior a convulsiones neonatales se ha reducido de forma considerable en las últimas décadas. En los años 90 se reportaban tasas de hasta un 33%, actualmente la tasa de mortalidad es del 10% aproximadamente variando entre un 7 y 16%.<sup>8</sup>

Por el contrario, la prevalencia de secuelas adversas del neurodesarrollo permanece relativamente estable, típicamente del 46%, con un rango de 27 a 55%. Los predictores más fuertes del resultado clínico son las causas subyacentes de las convulsiones, en conjunto con el patrón de actividad electroencefalográfica. En recién nacidos pretérminos, cuyo pronóstico suele ser peor con altas tasas de mortalidad y discapacidad, las convulsiones son frecuentemente asociadas a un daño cerebral severo subyacente y por lo tanto a una discapacidad subsecuente.<sup>8</sup>

Existe actualmente controversia sobre si la convulsión neonatal misma causa daño al cerebro en desarrollo o si el daño es primariamente debido a la causa subyacente de la convulsión. Como resultado de esta controversia hay una continua discusión sobre si todas

las convulsiones (clínicas y subclínicas) deberían ser tratadas. Cuando las convulsiones subclínicas son tratadas, no hay consenso acerca del esquema de tratamiento más apropiado para la convulsión neonatal ni como evaluar la eficacia del tratamiento. Las opciones terapéuticas actuales para tratar las convulsiones neonatales (ej. principalmente antiepilépticos de primera generación) son relativamente inefectivos.<sup>9, 13</sup>

El Hospital Infantil de México Federico Gómez es un centro de referencia nacional de alta especialización y tiene como misión proporcionar atención médica de alta especialidad con seguridad y calidad a los niños, formar recursos humanos y llevar a cabo investigación científica de excelencia. A la fecha, la información sobre la temática es limitada y en este contexto, es importante sistematizar la información sobre el manejo que se viene brindando en dicho hospital, a los recién nacidos que sufren convulsiones neonatales.

Por lo tanto el propósito de la presente tesis es conocer el tratamiento recibido y la evolución hasta los dos años de edad, de pacientes que cursaron con crisis convulsivas en el periodo neonatal, atendidos en la consulta de seguimiento pediátrico del departamento de neonatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el período comprendido entre enero del 2014 y junio del 2015. Para tal efecto se llevó a cabo un estudio descriptivo, a través de la revisión del expediente clínico de una serie de casos identificados.

## ANTECEDENTES

Una revisión de las principales bases de datos de revistas y artículos científicos (PubMed, Google Scholar, HINARI, etc.) revele que son pocos los estudios disponibles en Latinoamérica sobre las convulsiones neonatales, su presentación clínica, manejo terapéutico y evolución de los recién nacidos. La mayoría de los estudios proceden de países desarrollados, y aquellos disponibles en la región se encuentran principalmente en forma de tesis monográficas y estudios de serie de casos. La comparabilidad entre dichos estudios es difícil debido tanto a la variabilidad de los criterios diagnósticos y terapéuticos y los parámetros de seguimiento implementados como a la variabilidad de la información suministrada en dichas publicaciones. En nuestro Hospital no se han reportado hallazgos descriptivos o relacionados con este tema de investigación.

A continuación, se discuten algunos antecedentes relevantes comparando hallazgos procedentes de países desarrollados, de la región latinoamericana y de México.

### *Frecuencia y presentación clínica de las convulsiones neonatales*

La Organización Mundial de la Salud en el 2011 publicó una guía para el abordaje de la convulsión neonatal, en el cual hacen una revisión y resumen de la prevalencia de convulsiones neonatales según etiología específica. Cuando ocurre encefalopatía hipóxica isquémica en términos la prevalencia de convulsiones es de 38 a 43% y en pretérminos de 40%. En recién nacidos con hipoglicemia ocurren convulsiones entre el 5 y el 8% y cuando se presenta hipocalcemia la ocurrencia de convulsiones varía entre el 2 y el 9%. En el caso de las infecciones del sistema nervioso central estas se asocian a convulsiones entre el 8 y el 10%.<sup>2</sup>

Glass y colaboradores, de la Universidad de California, publicaron en el 2009 los resultados de un estudio que tuvo por objetivo determinar si las convulsiones neonatales se asocian con los resultados del neurodesarrollo, de forma independiente a la presencia y severidad del daño cerebral identificado por resonancia magnética. En el estudio se incluyeron 143 casos atendidos entre noviembre de 1996 y junio del 2003. De estos 16 murieron y 76 (61% de los sobrevivientes) completaron la evaluación del neurodesarrollo a la edad de 4 años. Los autores encontraron que los niños con convulsiones neonatales tuvieron peores

resultados motores y cognitivos en comparación con los que no tenían convulsiones. La magnitud del efecto varió con la gravedad de las convulsiones; Los niños con convulsiones severas tuvieron una FSIQ (coeficiente de inteligencia) menor que aquellos con crisis leve o moderada ( $p < 0,0001$ ). Concluyendo que las convulsiones neonatales clínicas en el contexto de asfixia de nacimiento están asociadas con un peor desenlace neurológico, independientemente de la gravedad de la lesión cerebral hipóxico-isquémica<sup>14</sup>

En otro estudio publicado recientemente en el 2017 por Glass y colaboradores, caracterizaron las convulsiones neonatales de 611 recién nacidos que forman parte del registro nacional de convulsiones neonatales en 7 clínicas de Estados Unidos. De total de casos 92 (15%) fueron pretérminos. La encefalopatía hipóxica isquémica (33%) y la hemorragia intracraneal (27%) corresponden a más del 50% de la etiología en los recién nacidos pretérminos en estudio. Las convulsiones subclínicas fueron más frecuentes en recién nacidos pretérminos comparado con recién nacidos a término (24% vs 14%). La mortalidad fue más alta en los recién nacidos a término (dos veces más frecuente).<sup>10</sup>

Ríos Flores y colaboradores publicaron en el 2007 un estudio sobre la prevalencia de convulsiones neonatales en el Instituto Nacional de Perinatología de México. Los autores estimaron una prevalencia de convulsiones neonatales 0.89% (279/31,078 nacimientos vivos). De los 279 casos reportados estudiaron a 138 casos. De estos 138 casos analizados 87 fueron del sexo masculino (63%) y 51 del sexo femenino (37%). La edad gestacional fue menor de 37 semanas en el 64.5% de los pacientes. El peso promedio registrado fue de 2,115 g (rango de 550- 4,575 g; desviación estándar  $\pm$  958 g). La calificación de Apgar fue anormal ( $>7$  puntos) en el 11% de los pacientes. En el 15.9% de los casos se presentó el primer episodio de convulsión en las primeras 24 horas, 47.5%) en la primera semana de vida. Los tipos de crisis más frecuentes fueron mioclónicas (33.3%), clónicas en 23.9%, tónicas en 22.5% y sutiles en 20.3% de los casos. La etiología que se documentó con mayor frecuencia fue la encefalopatía hipóxica-isquémica (34.8%), la hemorragia intracraneal (21.7%), las infecciones del sistema nervioso (10.9%), malformaciones del sistema nervioso (9.4%) y alteraciones metabólicas en 8.7% de los casos. Los autores encontraron que se realizaron estudios electroencefalográficos en el 94.2% de los casos, de estos resultaron ligeramente anormal 59.25%, moderadamente anormal en 44 casos 33.9% y normales 6.9%<sup>15</sup>

### *Abordaje terapéutico*

En el estudio publicado por Glass y colaboradores la falla de la monoterapia fue similar entre pretérminos y recién nacidos a término. El fenobarbital fue la medicación inicial más común independientemente de la edad gestacional. La tasa de fallo de respuesta a la dosis de carga inicial fue del 63% tanto en pretérminos como a términos. Levetiracetam fue la siguiente medicación más frecuente, prescrita tanto como dosis inicial (0% a 24% según grupo gestacional) y global (de 27% a 44% según grupo gestacional).<sup>10</sup>

Ríos Flores y colaboradores, en su estudio sobre prevalencia de crisis convulsivas neonatales en el Instituto Nacional de Perinatología de México, publicados en el 2007, señala que el tratamiento antiepiléptico utilizado en la mayoría de los casos fue monoterapia con fenobarbital (82%). La fenitoína se administró en el 4%. En 10% de los casos se utilizó biterapia, siendo la combinación de fenobarbital y fenitoína la más utilizada (7.9%). En 4% de los pacientes se utilizaron tratamientos no convencionales como topiramato, lamotrigina y vigabatrina.<sup>15</sup>

Merchán y colaboradores publicaron el 2013 los resultados de un estudio cuyo objetivo fue conocer las concentraciones séricas posteriores a la dosis de impregnación y de mantenimiento de fenobarbital en recién nacidos con crisis convulsivas. Para tal efecto, se llevó a cabo un estudio observacional, retrospectivo incluyendo a recién nacidos (RN) con diagnóstico de crisis convulsivas que recibieron tratamiento con fenobarbital, en el Instituto Nacional de Perinatología de la Ciudad de México, del 1 de enero de 2005 hasta 1 de enero de 2008. Los autores estudiaron 64 pacientes (32 F; 32M), edad gestacional media de 32.3 semanas ( $\pm 4.1$ ), peso medio 1695 g ( $\pm 967.6$ ). El 48.4% de los RN recibieron impregnación de fenobarbital 20 mg/kg. El 60.9% recibió una dosis de mantenimiento de 3 mg/kg/día. Con dosis de 3 mg/kg/día la mayoría de pacientes presentó concentraciones entre 15 y 40 ug/ml, y con dosis de 5 mg/kg/día concentraciones > 40ug/ml. En RN con peso <1000 g predominaron las concentraciones supratrapéuticas (55.6%). En 48.6% de los RN se presentaron datos de toxicidad. Las pruebas de funcionamiento hepático estaban alteradas en el 53.4% de RN con concentraciones supratrapéuticas. Los autores concluyeron que existe gran variabilidad en concentraciones séricas de fenobarbital. Las dosis de impregnación de 15 y 20 mg/kg y de mantenimiento de 5mg/kg/día se asocian mayormente a concentraciones tóxicas.<sup>16</sup>

### *Secuelas asociadas a las convulsiones neonatales*

Ríos Flores y colaboradores, en su estudio sobre prevalencia de crisis convulsivas neonatales en el Instituto Nacional de Perinatología de México, señalan que de 138 casos estudiados con crisis convulsivas neonatales, en 108 continuaron con seguimiento pediátrico y neurológico (78.3%), el 25% presentó cuadro compatible con epilepsia, 40.7% retraso global del desarrollo, en 24.1% se documentó parálisis cerebral infantil y en 9.3% hipoacusia.<sup>15</sup>

Saltos-Mata publicó en el 2006 los resultados de un estudio sobre la incidencia de secuelas neurológicas en recién nacidos a término con encefalopatía hipóxica isquémica en el hospital pediátrico Roberto Gilbert Elizalde, Ecuador, entre enero del 2004 y noviembre del 2005. El autor llevó a cabo un estudio retrospectivo descriptivo, revisando el expediente clínico de 79 casos. El 69.6% de los RNAT con EHI presentó signos tomográficos y/o ecográficos indicativos de daño cerebral por hemorragia, hipoxia, isquemia o sus combinaciones. La incidencia general de las secuelas neurológicas fue del 31.7%, sobresalieron la parálisis cerebral, el retardo psicomotor y la epilepsia. El autor refiere que hubo un número considerable de pacientes sin control, lo que sugiere que hay una subestimación de la frecuencia de algunas secuelas.

## **MARCO TEÓRICO**

### **Generalidades**

Una convulsión neonatal es la manifestación de una disfunción del sistema nervioso central. Los recién nacidos pueden convulsionar por múltiples factores, como parto laborioso, hipoxia, acidosis/hipercapnia, hipoglucemia o hipocalcemia. Este tipo de sintomatología en el neonato es en sí un marcador de morbilidad neurológica y su control será factor pronóstico del desarrollo del niño. No siempre son fáciles de reconocer, pueden ser asintomáticas, presentarse como crisis generalizadas, movimientos oculares, bucolinguales o apneas; debido a la estructura cerebral neonatal, suelen dejar secuelas neurológicas a largo plazo, siendo uno de los factores de más alto riesgo para convulsiones futuras a lo largo de la vida. La crisis convulsiva suele ser el primer síntoma de muchos trastornos neurológicos neonatales.<sup>3, 11, 12, 17-23</sup>

Los mecanismos fisiopatológicos aún no son bien conocidos. La expresión de los receptores para las funciones excitatorias e inhibitorias de los neurotransmisores es edad dependiente, puede tardar en aparecer hasta 3- 4 semanas postnatales. De acuerdo con la edad, las funciones excitatorias e inhibitorias de los neurotransmisores se expresarán y pueden presentarse como crisis convulsiva en cualquier etapa del período neonatal. En el cerebro en desarrollo los neurotransmisores dopaminérgicos inhibitorios tienen un efecto predominante sobre los excitatorios. Los receptores gabaérgicos y las concentraciones de GABA son escasos. Se conoce que la maduración de la red inhibitoria GABA demora hasta 2-3 semanas.

En el cerebro inmaduro, poco mielinizado, la actividad convulsiva tiene un origen probablemente subcortical. El sistema límbico y las conexiones con el diencefalo están más desarrolladas lo que explicaría que las manifestaciones clínicas de las convulsiones neonatales rara vez en forma de crisis generalizadas y sí en forma de movimientos oculares, bucolinguales, rubicundez facial, midriasis, crisis de cianosis o apnea.<sup>12, 24, 25</sup>

## Etiología

Las convulsiones neonatales muy raramente se muestran como crisis generalizadas y se expresan como movimientos oculares, chupeteo, midriasis, crisis de cianosis, apnea, rubicundez facial, debido a que las conexiones del sistema límbico con el diencéfalo están más desarrolladas. En el neonato, un amplio rango de desórdenes sistémicos, y en especial del sistema nervioso central, puede incrementar el riesgo de convulsiones con alta mortalidad y el riesgo de discapacidad motora o cognitiva.<sup>11, 12</sup>

La causa más común de convulsiones neonatales sintomáticas es la encefalopatía hipóxica-isquémica (HIE) ocurriendo aproximadamente en dos terceras partes de los casos, producida por la hipoxia al nacer, distrés respiratorio, etc. Generalmente las convulsiones ocurren en el primer o segundo día de nacido y suelen ceder a los pocos días, siendo un factor de riesgo para epilepsia o déficits neurológicos o cognitivos.<sup>13, 26</sup>

La hipoglucemia transitoria o persistente se considera con niveles por debajo de 40 mg/dl en las primeras 72 horas de vida y por debajo de 60 mg/dl posteriormente. Las alteraciones electrolíticas, como la hipocalcemia precoz y tardía, con cifras de calcio total inferior a 7 mg/dl o 1 mg/dl de calcio iónico. La hipomagnesemia, con cifras inferiores a 1 mEq/l; la hipo o hipernatremia, con niveles < 120 o > 150 mEq/l, respectivamente. Entre las causas infecciosas, están las bacterias como el estreptococo del grupo B y E. coli; infecciones por toxoplasmosis y encefalitis virales causadas por herpes simple, coxsackie o citomegalovirus. Las malformaciones del desarrollo cortical que se presentan con convulsiones en los primeros años de vida incluyen lisencefalia, polimicrogiria, displasia focal cortical y esclerosis tuberosa.<sup>2, 6, 7</sup>

Causa poco frecuente es la epilepsia dependiente de piridoxina (PDE), que consiste en convulsiones que inician en los primeros días de vida (usualmente primeras 24 a 48 horas) y no responden a las drogas convencionales, cesan con la administración de piridoxina, reaparecen al suspenderla y cesan nuevamente al reiniciarla. Este tipo de convulsiones pueden recurrir durante un episodio febril.<sup>11, 12, 17, 21</sup>

*Etiología de las convulsiones en recién nacido*

Metabólicos agudos	Cerebrovascular	Infección del SNC	Desarrollo	Otros
Hipoglucemia	Encefalopatía hipóxico-isquémica	Meningitis bacteriana	Múltiples formas de disgenesia cerebral	Raros trastornos o síndromes genéticos
Hipocalcemia	Accidente cerebrovascular isquémico venoso y arterial	Meningoencefalitis viral		Convulsiones neonatales benignas familiares (identificación de mutaciones en los canales de sodio y potasio)
Hipomagnesemia	Hemorragia intracerebral	Infecciones intrauterinas (Torch)		Encefalopatía mioclónica temprana
Hipo/hipernatremia	Hemorragia intraventricular			
Síndromes de abstinencia por drogas maternas	Hemorragia subdural			
Iatrogenia administración inadvertida de anestésico local	Hemorragia subaracnoidea			
Errores innatos del metabolismo (sensible a piridoxina)				

Fuente: tomado de Jensen FE (2009)<sup>27</sup>

*Etiología de las convulsiones en recién nacido según grupo de edad*

Etiología	Edad de presentación		
	0-3 días	3 a 7 días	7 o más días
Hemorragia intracraneana	X	X	
Encefalopatía hipóxica	X		
Hipoglucemia	X		X
Alteración metabólica		X	
Infección		X	
Malformación cerebral	X	X	X
Anestesia	X		
Epilepsias neonatales		X	X

Fuente: Tomado y adaptado de Cuentas y colaboradores (2015)<sup>28</sup>

## Clasificación de las convulsiones según Volpe

A continuación se describe la clasificación clínica de las convulsiones según Volpe:<sup>2, 3, 29</sup>

- Sutiles: de las más frecuentes, suelen aparecer en el prematuro, sobre todo los que han sufrido encefalopatía hipóxica-isquémica o hemorragia intracraneal y suelen manifestarse en forma de posturas anormales, movimientos de succión, deglución, movimientos de pedaleo, remo, boxeo, parpadeo, fijación mirada, nistagmos, cianosis e, incluso, apnea.
- Tónicas: suelen manifestarse en enfermedades metabólicas, hipoxia y hemorragia en el prematuro y caracterizadas por extensión de las extremidades, pueden ser focales o generalizadas.
- Clónicas: en general son consecuencia de eventos como encefalopatía hipóxica, accidente cerebrovascular o una enfermedad metabólica, son las de mayor aparición en el recién nacido pretérmino, manifestándose en forma de sacudidas musculares rítmicas, lentas, focales o multifocales.
- Mioclónicas: se manifiestan como sacudidas musculares rápidas y aisladas con frecuencia bilaterales, se dan más comúnmente en un recién nacido a término con hipoxia, enfermedad metabólica o malformación cerebral.

Las convulsiones focales clónicas y tónicas, y las multifocales clónicas usualmente están acompañadas de actividad ictal en el electroencefalograma (EEG), mientras los episodios sutiles, tónicos generalizados y mioclónicos pueden ser no epilépticos, ya que no están asociados con actividad ictal electrográfica. <sup>11, 12, 17, 21</sup>

Aunque puede presentarse dos casos de convulsiones: las que no se reconocen clínicamente (disociación electroclínica) o, lo contrario, convulsiones diagnosticadas clínicamente que no tienen una correlación eléctrica. Debido a que hay convulsiones que son 'solo clínicas', se han propuesto diferentes mecanismos para explicar por qué estos movimientos no tienen correlación con el EEG. Primero, los recién nacidos pueden presentar comportamientos paroxísticos, como mioclonías benignas del sueño, temblores y otros eventos que no están relacionados con epilepsia. Estos episodios deben

sospecharse, según Volpe, si son sensibles a la estimulación sensorial, si se suprimen con la restricción suave o con el reposicionamiento y por la falta de acompañamiento de fenómenos autonómicos. Segundo, los comportamientos anormales pueden deberse a 'liberaciones' del tallo cerebral primitivo y las vías motoras espinales, que son normalmente inhibidas por un funcionamiento del cerebro anterior. Tercero, las convulsiones pueden surgir de una excesiva actividad neuronal en la corteza o en regiones del tallo cerebral que no son detectables al EEG. <sup>11, 12, 17, 21</sup>

## **Diagnóstico**

El diagnóstico de las convulsiones neonatales suele hacerse clínicamente y clasificarse de acuerdo con la observación. Para ayudar a identificar la causa de las convulsiones, se debe realizar historia clínica completa que incluya datos del embarazo y el parto y antecedentes familiares, tiempo de aparición de las convulsiones, examen físico completo, exámenes de laboratorio, electroencefalograma y neuroimágenes. <sup>2, 3, 7, 11, 17</sup>

Un diagnóstico basado solo en clínica no identificaría todas las convulsiones, es necesaria la realización del EEG para confirmar la semiología y detectar los eventos electrográficos sin correlación clínica. El EEG convencional con un video concurrente (videotelemetría) es la prueba ideal para el monitoreo y diagnóstico de las convulsiones en el recién nacido. <sup>2, 3, 7, 11, 17</sup>

El EEG completo es más sensible en la detección de convulsiones multifocales, pero su uso está limitado a los hospitales especializados, su interpretación es por personal entrenado y no se realiza durante las noches y los fines de semana, lo que ha incrementado el uso del EEG de amplitud integrada (aEEG), que es más específico, inmediatamente disponible, de fácil realización e interpretación, lo que ayuda al diagnóstico y evaluación de respuesta al tratamiento, pero no reemplaza al EEG convencional. En los neonatos con factores de riesgo para convulsiones o que muestren posibles convulsiones clínicas, se debe hacer el EEG convencional con mínimo una hora de duración. La monitorización de la función cerebral (MFC) se utiliza en todo el mundo como un complemento al registro prolongado del video-EEG. <sup>2, 3, 7, 11, 17</sup>

Los exámenes de laboratorios ayudarán a esclarecer la etiología y se deben tomar muestras para detectar infección sistémica (sangre, orina, LCR), trastornos metabólicos, electrolíticos, acidosis y, si es necesario, exámenes complementarios de imagenología. La resonancia ofrece información sobre disgenesia cerebral y malformaciones estructurales, y puede predecir la severidad y resultados en los pacientes. Se indica inmediatamente para etiología y a los 3-6 meses para pronóstico. La resonancia magnética es ahora el estudio de elección. La tomografía cerebral es menos usada por su alto costo y sus efectos a largo plazo por la radiación. La ecografía se sigue utilizando por ser muy accesible, de bajo costo y poca radiación, pero su sensibilidad y especificidad para detectar las causas de convulsiones son inferiores a las de la resonancia.<sup>2, 3, 7, 11, 17</sup>

## **Tratamiento**

De forma general, actualmente se sigue considerando al fenobarbital como la medicación de primera elección en el tratamiento agudo de las convulsiones neonatales, tanto por neonatólogos como por neurólogos pediatras. Revisiones recientes indican que cuando el primer tratamiento falla, los neonatólogos parecen favorecer inicialmente el uso de dosis más altas de fenobarbital, mientras que los neurólogos pediatras generalmente prefieren usar otra medicación anticonvulsivante e incluso muy frecuentemente opciones tales como levetiracetam y topiramato.<sup>30</sup> Esto es entendible, ya que uno de los pocos ensayos clínicos disponibles comparó fenobarbital con fenitoina, inicialmente como medicación de primera línea y luego con un diseño “cross-over” como droga adicional a la otra medicación, indicó que ambas drogas eran comparables como opciones de primera línea y la eficacia combinada de ambas drogas fue de más del 60%.<sup>31</sup> La benzodiacepina y lidocaína son otras drogas comúnmente usadas como tratamiento anticonvulsivante, aunque la eficacia de estas drogas es evaluada solo en pequeños ensayos clínicos y varios estudios observacionales.<sup>32</sup>

En esta sección se resumen las guías propuestas por la OMS<sup>2</sup> en el 2011 y las pautas establecidas en revisiones actuales posterior al 2013.<sup>4, 9, 23</sup>

Al iniciar tratamiento:

- Solicitar cuadro hemático y pruebas hepáticas.
- El anticonvulsivante elegido debe ser el de primera línea
- Debe iniciarse de forma gradual para evitar efectos indeseables.
- La difenilhidantoína no requiere inicio lento.
- Si es posible, solicite niveles séricos de anticonvulsivantes.

Se debe evitar la politerapia, ya que aumenta riesgo de efectos adversos y disminuye la adherencia al tratamiento. Actualmente se siguen usando para las convulsiones neonatales medicamentos como fenobarbital, fenitoína, benzodiacepinas (diazepam, midazolam, lorazepam) y los más nuevos: fosfenitoína, topiramato, levetiracetam y ácido valproico. Algunos de estos medicamentos tienen limitada efectividad y pueden ser neurotóxicos. Los efectos de las dosis terapéuticas del fenobarbital, fenitoína y diazepam en el desarrollo neurológico de recién nacidos con convulsiones no son conocidos. <sup>2, 4, 9, 23</sup>

En los neonatos, la droga de primera elección en las crisis es el fenobarbital (20 a 40 mg/kg); el diazepam es usado con el fenobarbital cuando se requiere una respuesta rápida; y la fenitoína (20 mg/kg) se usa como de segunda línea después de que el fenobarbital ha fallado. La fosfenitoína es una alternativa para la fenitoína intravenosa en el tratamiento agudo de las convulsiones, tiene un pH de 8,6, que permite su rápida administración intravenosa, está disponible para uso intramuscular y posee pocas reacciones adversas locales en el sitio de inyección. 1,5 mg/kg de fosfenitoína es equivalente a 1 mg/kg de fenitoína. <sup>2, 4, 9, 23</sup>

En las convulsiones refractarias, se han empleado con éxito las infusiones continuas de lidocaína o midazolam. El midazolam es de segunda línea, tiene eficacia variable y menos efecto depresor respiratorio que los barbitúricos a altas dosis. La lidocaína tiene uso limitado por su potencial toxicidad cardíaca.

#### *Topiramato y levetiracetam*

El topiramato es una opción por conocerse sus efectos neuroprotectores en animales con daño cerebral hipóxico-isquémico; ambos han mostrado beneficios, ya sean administrados solos o en combinación con otros antiepilépticos, pero falta información suficiente sobre

seguridad y eficacia en neonatos. Para el topiramato, su eficacia en convulsiones no está establecida para niños menores de dos años. A pesar de esto, son recomendados para convulsiones refractarias por parte de los neurólogos pediatras.<sup>2, 4, 9, 23</sup>

El uso de levetiracetam en las convulsiones neonatales es cada vez más frecuente, pese a no estar aprobado su uso, como la mayoría de fármacos antiepilépticos en lactantes.<sup>33</sup> Se recomienda más por parte de neuropediatras que de neonatólogos.<sup>30, 33</sup> Un estudio<sup>34</sup> encontró retrospectivamente, 72 neonatos tratados con levetiracetam, siendo la mayoría prematuros, sin encontrar efectos secundarios que interrumpieran el tratamiento. El criterio de crisis fue únicamente clínico, ya que no se usó aEEG o EEG, por lo que los resultados de eficacia son discutibles.

Estudios previos han reclutado entre 6 y 38 neonatos<sup>33</sup>, algunos solo con prematuros (n=12).<sup>35</sup> Un estudio prospectivo<sup>36</sup>, de 38 neonatos, con uso de levetiracetam como primera opción, encontró mejoría clínica, y en EEG a la semana de vida en 30 de ellos, sin efectos secundarios, aunque permitió 2 dosis de fenobarbital mientras se incrementaban gradualmente las dosis de levetiracetam, por lo que el fenobarbital o la propia evolución de las crisis pudieron influir en los resultados.

Se ha comunicado un caso de shock anafiláctico tras la infusión de levetiracetam en un neonato<sup>37</sup>, y es posible que en niños con situaciones clínicas complejas y con mediación previa no sean fáciles de detectar.

Recientemente se ha asociado el levetiracetam a la apoptosis neuronal en asfixias no tratadas con hipotermia<sup>37</sup>.

Dada la escasez de trabajos en neonatos, aún no es posible determinar la seguridad de este fármaco como primera opción en el tratamiento de las convulsiones neonatales, y la mayoría de las guías actuales que incluyen el LEV lo relegan a una segunda opción.

Sin embargo, Parece tener una efectividad al menos similar a los antiepilépticos clásicos. Los escasos efectos secundarios encontrados y el menor daño cerebral que parece tener, hace del LEV un fármaco a considerar, incluso en prematuros. Son necesarios estudios prospectivos para conocer los efectos a corto y largo plazo de esta medicación.<sup>33</sup>

### Dosis de anticonvulsivantes

En la siguiente tabla se describe las dosis de los fármacos más comúnmente usados en neonatología.

#### Dosis de anticonvulsivantes en UCIN

Droga	Dosis inicial	2ª dosis	Dosis de mantenimiento
Fenobarbital	20 mg/kg	10 mg/kg	2,5 o 3-5 mg/kg
Diazepam	0,1 a 0,5 mg/kg		
Midazolam*	0,05 a 0,2 mg/kg		0,05 a 0,3 mg/kg/h
Clonazepam	0,1 mg/kg		0,01 mg/kg, 3 a 5 dosis
Lidocaína	2 mg/kg		4 a 6 mg/kg/h
Fosfenitoína	Dosis equivalente a 15-20 mg/kg de fenitoína sódica		Dosis equivalente a 5-10 mg/kg de fenitoína sódica

\* No se administra en pretérminos  $\leq 28$  semanas de gestación.

Fuente: tomado de Vento M y colaboradores (2010)<sup>38</sup>

### Duración del tratamiento

La duración del tratamiento no está establecida, debe ser guiada por la etiología de las convulsiones y el curso natural de estas, es decir, en caso de crisis debidas a HIE moderado, hemorragia subaracnoidea, desórdenes metabólicos tratables y reversibles; las drogas antiepilépticas se suspenderán antes del alta. <sup>2, 4, 9, 23</sup>

En contraste, los niños con convulsiones por daño cerebral severo hipóxico-isquémico, hemorragia intraparenquimatosa o accidente cerebrovascular isquémico a menudo necesitan tratamiento más prolongado. Se recomienda evaluar la necesidad de tratamiento continuo a los tres meses debido a la potencial neurotoxicidad. Algunos autores sugieren que debe interrumpirse el tratamiento durante el período neonatal si el examen neurológico es normal. Si no, el tratamiento debe ser continuado a menos que el EEG sea normal o la etiología de las crisis haya pasado. Se sugiere que el examen neurológico y el EEG sean fundamentales para ayudar a decidir la interrupción del tratamiento antiepiléptico. <sup>2, 4, 9, 23</sup>

Nunca se debe interrumpir abruptamente un anticonvulsivante, ya que puede producirse crisis por privación de este y, en algunos casos, síndrome de abstinencia. <sup>2, 4, 9, 23</sup>

### *Tratamiento profiláctico*

En relación con el tratamiento profiláctico con anticonvulsivantes, a finales de la década de los 90 Hall y colaboradores, reportaron los resultados de un estudio de neuroprotección con dosis altas de fenobarbital después de la asfixia perinatal, pero no hubo diferencias significativas entre los grupos que recibieron fenobarbital y los que recibieron el placebo.<sup>39</sup> Además, Evans y Levene, en su revisión de Cochrane del tratamiento de las convulsiones neonatales, no recomiendan la terapia de rutina con anticonvulsivantes en el período inmediato que sigue a la asfixia perinatal, mientras no sea el tratamiento de convulsiones clínicas prolongadas o frecuentes.<sup>40</sup>

En un estudio publicado por Ajayi y colaboradores concluyó que la terapia temprana con fenobarbital en recién nacidos asfixiados no puede prevenir la subsecuente HIE y puede ser potencialmente perjudicial.<sup>41</sup>

Dentro del grupo de los anticonvulsivantes, se encuentran, entre otros, la carbamazepina, útil en crisis parciales con o sin generalización y en crisis tónico-clónicas aisladas que no se acompañen de otra crisis generalizada, como ausencias o mioclonías, ya que pueden empeorarse; otro fármaco es la fenitoína usada en crisis parciales con o sin generalización y en crisis tónico-clónicas aisladas; por otra parte, se encuentra el ácido valproico, considerado de amplio espectro debido a su utilidad en cualquier tipo de crisis generalizadas o parciales, al igual que el divalproato sódico; la diferencia entre estos dos es que el divalproato es una mezcla de sal y ácidos, dándole a este último una mejor tolerancia gástrica y algo de mejor absorción, haciendo que sea una forma mejorada del ácido valproico. <sup>2, 4, 9, 23</sup>

### **Pronóstico**

Las convulsiones en la etapa neonatal pueden dejar secuelas a corto y largo plazo en aproximadamente un 30% de los casos, con déficits cognitivos que van desde discapacidad para el aprendizaje (27%) a retraso en el desarrollo y retardo mental (20%) y epilepsia posneonatal (27%). <sup>2, 5, 8, 18, 19</sup>

La mortalidad de esta enfermedad se acercaba al 35% en los años 1980, pero esta mortalidad ha descendido, debido a los avances en los cuidados intensivos neonatales.

Actualmente, la mortalidad neonatal secundaria a las convulsiones es baja, menos del 20% de todos los casos. No todas las convulsiones tienen el mismo riesgo. <sup>2, 5, 8, 18, 19</sup>

A pesar de la mejora de la mortalidad, las alteraciones neurológicas a largo plazo continúan apareciendo elevadas. Se ha señalado que hasta en el 75% de los niños que sufren crisis convulsivas en el período neonatal presentan algún tipo de epilepsia posterior. <sup>2, 5, 8, 18, 19</sup>

Las crisis en el cerebro inmaduro pueden producir efectos devastadores, puesto que puede afectar a las conexiones neuronales, provocar pérdida neuronal, disminución de neurogénesis y cambios estructurales. Por ello, es fácil entender que el pronóstico a largo plazo de la discapacidad neurológica depende de la edad gestacional a la que se producen las crisis convulsivas. Parece lógico pensar que el pronóstico neurológico empeora si se producen a una edad más temprana. Por otra parte, la etiología es también un punto básico, aunque el pronóstico a largo plazo puede ser adverso, aún si la causa sea desconocida. <sup>2, 5, 8, 18, 19</sup>

La causa más frecuente de crisis convulsiva neonatal ya se ha señalado que es la enfermedad hipóxica-isquémica y en esta enfermedad, cuando se presenta asociada a convulsiones, la posibilidad de llegar a un desarrollo normal en la vida adulta, desciende a la mitad. Sin embargo, una anomalía estructural debida a una disgenesia cerebral cuando cursa con convulsiones tiene una posibilidad mínima de alcanzar un desarrollo adecuado. <sup>2, 5, 8, 18, 19</sup>

El trazado del EEG tiene valor pronóstico. Así, cuando el trazado interista es normal, la posibilidad de presentar alteraciones neurológicas posteriores es escasa. Sin embargo, los trazados con alteraciones, <sup>2, 5, 8, 18, 19</sup>

A continuación, se resumen algunos aspectos claves para establecer el pronóstico.

Peor pronóstico: <sup>2, 5, 8, 18, 19</sup>

- Convulsiones sintomáticas producidas por HIE o disgenesia cerebral y crisis electroclínicas con lesiones cerebrales demostradas por tomografía o resonancia cerebral.

Mejor pronóstico: 2, 5, 8, 18, 19

- Crisis asociadas a anomalías electroencefalográficas leves sin anomalías en neuroimágenes.
- Convulsiones debidas a trastornos metabólicos tratables.
- Benignas familiares y transitorias. • Niños pretérminos con EEG intercrítico normal.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las crisis convulsivas neonatales representan un gran reto para el neonatólogo y el neurólogo pediatra por su difícil identificación y clasificación secundario a la pobre expresividad clínica resultante de la inmadurez cerebral. Son una expresión de alteración encefálica ya sea de origen anatómico o funcional, idiopático o por otras causas. Estas tienen relevancia por ser la patología neurológica más común en esta etapa y estar asociadas a altas tasas de mortalidad y morbilidad neurológica, su incidencia es variable, reportándose tasas de 1 a 3.5 / 1000 nacimientos a término en los Estados Unidos, siendo esta inversamente proporcional a la edad gestacional.

Sus manifestaciones clínicas y electroencefalográficas difieren según edad gestacional, producto de las diferencias en mielinización a mayor madurez neonatal. Su etiología es variable, la causa más frecuente en recién nacidos es encefalopatía hipóxico isquémica, pero puede estar asociado a trastornos metabólicos, errores innatos del metabolismo, hemorragia intracraneal, infecciones, malformaciones del sistema nervioso central entre otros. El diagnóstico es clínico, y se requiere un tratamiento urgente para prevenir el daño neurológico. El objetivo del tratamiento es lograr una remisión de las crisis convulsivas con menores efectos secundarios posibles.<sup>10, 13-16, 24-26, 42, 43</sup>

Siendo el Hospital Infantil de México Federico Gómez una institución donde no se reciben nacimientos y con una población de pacientes ingresados en Cuidados Intensivos neonatales críticamente enfermos, con patologías que predisponen a hipoxia, como cardiopatías y patologías pulmonares, que favorecen la aparición de crisis convulsivas, al ser esta población distinta, decidimos estudiar el comportamiento clínico de las convulsiones neonatales en dichos pacientes, y buscar la presencia de secuelas a largo plazo. No existen guías que indiquen cuando suspender tratamiento anticonvulsivo por lo que decidimos mencionar el seguimiento de estos pacientes a dos años de edad y el grado de control de las crisis.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es el tratamiento y evolución de los pacientes con crisis convulsivas en el periodo neonatal, a los dos años de edad, atendidos en el Departamento de Neonatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de enero 2014 a junio 2015?

## **JUSTIFICACIÓN**

Las convulsiones neonatales son una de las patologías neurológicas más comunes en esta población. Son sutiles, difíciles de diagnosticar y asociadas con un mayor riesgo a largo plazo de desarrollar déficit neurológico.<sup>3</sup>

Las estimaciones de la incidencia de convulsiones neonatales varían de 1 a 3.5 / 1000 nacimientos a término en los Estados Unidos y existen tasas similares en otros países desarrollados. Su incidencia es sustancialmente mayor en prematuros, acercándose a tasas tan altas como 5,8 por ciento en neonatos prematuros con pesos al nacer inferiores a 1500 g.<sup>1-3</sup>

Las convulsiones en el recién nacido con frecuencia indican un trastorno cerebral subyacente, como una lesión hipóxico-isquémica, un accidente cerebrovascular, una infección intracraneal o hipoglucemia u otro trastorno metabólico. Los neonatos con convulsiones corren un alto riesgo de mortalidad y los supervivientes suelen tener resultados adversos en el desarrollo neurológico.<sup>6-8</sup> Esta es una cuestión importante y controversial para la medicina neonatal y la neurología por igual.

El manejo clínico de las convulsiones neonatales se ha mantenido sin cambios durante más de una generación.<sup>2,4,9</sup>

Causar lesiones en el cerebro humano inmaduro tiene implicaciones importantes para guiar la atención clínica y para determinar las medidas de resultado apropiadas para los ensayos clínicos de la terapia anticonvulsiva en el recién nacido. La acumulación de evidencia en animales indica que las convulsiones en el período neonatal pueden alterar el desarrollo cerebral y conducir a déficit a largo plazo en el aprendizaje, la memoria y el comportamiento. En los seres humanos, no hay buena evidencia de que las convulsiones afectan el desarrollo neurológico.<sup>11, 17, 19, 23</sup>

Pocos estudios han abordado el problema de las crisis convulsivas en la población neonatal, y no aportan información detallada, además, existen grandes diferencias en cuanto al tratamiento a utilizar en esta población.

Dada la complejidad de las crisis convulsivas neonatales, decidimos realizar un trabajo, revisando la experiencia en crisis convulsivas durante un periodo de 2 años en el servicio

de Neonatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, atendiendo a su edad de presentación, sus clasificaciones, causas, tratamiento utilizado, tiempo de duración de tratamiento y compararlo además con resultados de otros trabajos publicados. Asimismo, analizaremos las secuelas neurológicas que presenten a dos años de evolución. Todo ello para intentar mejorar el manejo de los mismos y sentar las bases para futuros trabajos que logren estandarizar un protocolo de tratamiento, hasta la retirada del mismo y seguimiento posterior.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

Conocer el tratamiento y evolución de pacientes que cursaron con crisis convulsivas en el periodo neonatal, a los dos años de edad atendidos en la consulta de seguimiento pediátrico del departamento de neonatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el período enero 2014 a junio 2015.

### **Objetivos Específicos**

1. Describir las principales manifestaciones encontradas inicialmente clínicas asociadas a crisis convulsivas neonatales que presentaron los pacientes en estudio.
2. Identificar el tipo (clasificación) de convulsión neonatal, en el grupo de los pacientes en estudio.
3. Mencionar los hallazgos en estudios de imagen en los pacientes que presentaron crisis convulsivas neonatales.
4. Describir los fármacos indicados para el tratamiento de la convulsión neonatal, tiempo de duración del mismo en pacientes con crisis convulsivas neonatales y grado de control de las crisis convulsivas en pacientes en los pacientes en estudio.
5. Establecer la presencia de comorbilidades en pacientes que presentaron crisis convulsivas en el período neonatal.
6. Determinar la frecuencia y tipo de secuelas neurológicas a los dos años de vida que presentaron los niños y niñas que sufrieron convulsión neonatal.

## **MÉTODO**

### **Tipo de estudio**

Según el método de estudio es de tipo observacional. De acuerdo, al tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información, el estudio es retrospectivo. Por el período y secuencia del estudio (número de medición de las variables relevantes) es de tipo transversal. De acuerdo al propósito o nivel de conocimiento es de tipo descriptivo.

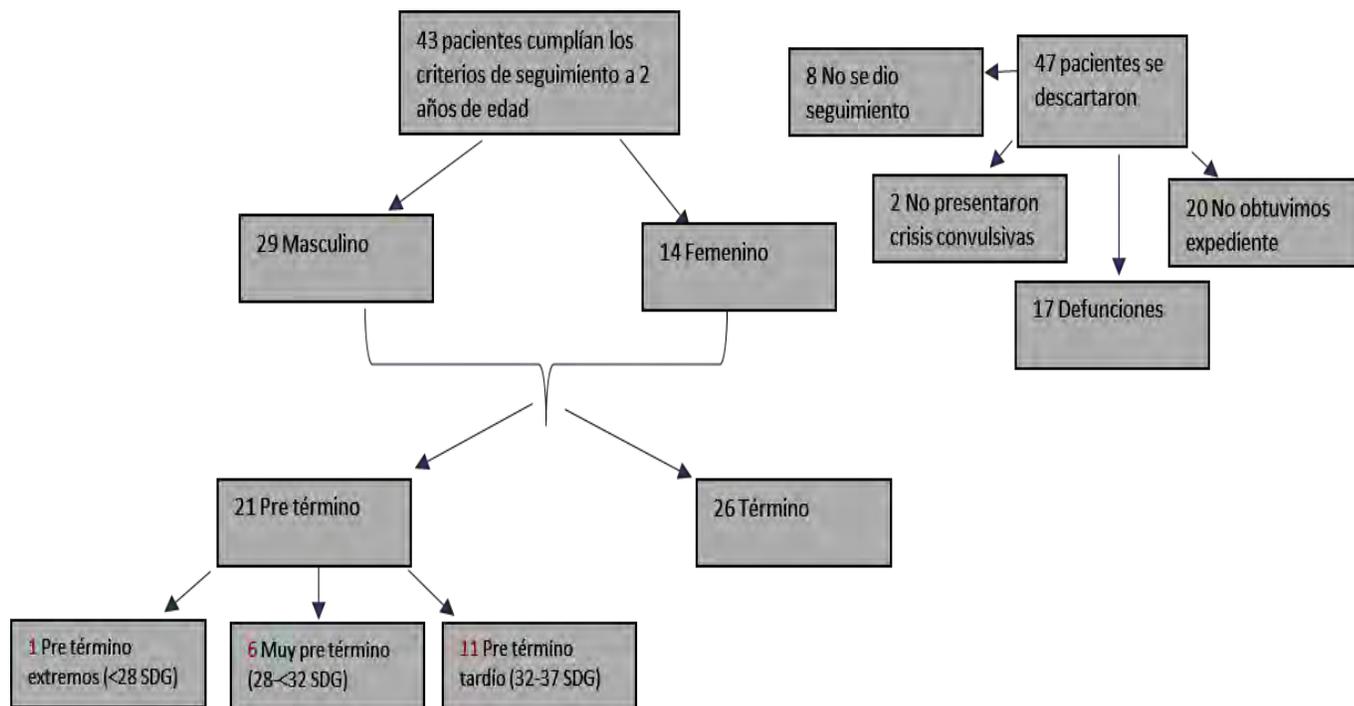
### **Área y período de estudio**

El estudio se llevó a cabo en el Departamento de Neonatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, recopilando datos casos de RN atendidos en 2014 y 2015 y que contaban con seguimiento por dos años.

### **Población (sujetos de estudio)**

Se identificaron todos los casos de recién nacidos atendidos en el período de estudio que presentaron convulsiones neonatales confirmadas a partir del sistema de registro y estadística del servicio. En un primer momento se identificaron 90 pacientes. De los cuales se incluyeron en la muestra final 44 pacientes (ver diagrama de participación en la siguiente página).

### Diagrama de participación



### Criterios de selección

#### *Criterios de inclusión*

- Pacientes RN (<28 SG).
- Convulsión confirmada
- Que cuente con al menos de 2 años de seguimiento

#### *Criterios de exclusión*

- Expediente no disponible
- Expediente incompleto que no permita obtener la información
- Defunciones antes de los dos años
- Se descartó crisis convulsiva.

## **Técnicas y procedimientos para recolectar la información**

### *Ficha de recolección de la información*

Para la elaboración de la ficha se hizo una revisión de la literatura y se consultaron expertos con experiencia en el tema.

Se procedió a elaborar una ficha preliminar (piloto) y se validó con 5 casos (revisión de 5 expedientes clínicos). Una vez revisada y finalizada la ficha se procedió a la recolección de la información.

La ficha de recolección de la información estará conformada por las siguientes 4 grandes secciones y cada una de ellas estará formada por sub-secciones, los cuales están diseñados en forma de ítems cerrados:

- A. Características del recién nacido
- B. Presentación Clínica
- C. Tratamiento
- D. Secuelas

### **Fuente de información**

Secundaria: La información fue obtenida a partir de la revisión de los expedientes clínicos de los casos en estudio.

### **Consideraciones éticas**

De acuerdo al capítulo I de la Ley General de Salud en materia de investigación vigente 2015 y con base en los artículos correspondientes 16 y 17, en este estudio se protegió la privacidad de los individuos sujetos a investigación ya que los datos de estos sólo son conocidos por el investigador primario. Se considera este estudio un estudio sin riesgo para los sujetos ya que no se realizan estudios específicos agregados por parte de los investigadores.

## Plan de análisis estadístico

### *Creación de base de datos*

La información obtenida a través de la aplicación del instrumento fue introducida en una base de datos utilizando el programa SPSS 22.0 versión para Windows (SPSS Inc 2013).

### *Estadística descriptiva*

Las variables categóricas (conocidas como cualitativas): Se describen en términos de frecuencias absolutas (número de casos observados) y frecuencias relativas (porcentajes).

Las variables cuantitativas se describen forma de estadígrafos de tendencia central (Media, mediana), de dispersión (Desviación estándar, rango) y de posición (percentiles).

Los datos son mostrados en tablas de contingencia. Los datos son ilustrados usando gráficos de barra y pastel.

### *Exploración de la asociación entre variables (cruce de variables)*

En un segundo momento se exploró la asociación estadística entre variables (cruce de variables). Para explorar la asociación entre dos variables categóricas se utilizó la prueba de Chi-Cuadrado ( $\chi^2$ ). Para explorar la asociación entre una variable independiente categórica y una variable dependiente cuantitativa, se usaron las pruebas de T de Student y la prueba de ANOVA (análisis de varianza de un solo factor).

Se consideró que una asociación o diferencia fue estadísticamente significativa, cuando el valor de p fue  $<0.05$ . Las pruebas estadísticas se llevaron a cabo a través del programa SPSS 22.0.

## OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Escala / Valores
Procedencia	Estado de procedencia del recién nacido	Estado o localidad registrada en el expediente clínico	Cualitativa	Nominal	Ciudad de México Estado de México Guerrero Morelos Puebla Veracruz Otro
Sexo	Características fisiológicas y sexuales distintivas determinadas por la herencia genética al nacimiento	Sexo del recién nacido registrado en expediente clínico	Cualitativa	Nominal	Femenino  Masculino
Edad gestacional al nacimiento	Edad expresada en términos de desarrollo intrauterino como indicador de la maduración fetal y las condiciones de desarrollo al nacimiento	Semanas de gestación estimadas al momento del nacimiento y registradas en el expediente clínico	Cuantitativa	Discreta	Media, desviación estándar, mediana y rango
Condición de término	Estado del desarrollo al momento del nacimiento	Grado de maduración fetal alcanzado al	Cualitativa	Ordinal	Pretérmino Extremo (<28 sg) Muy pretérmino (<32 sg)

		momento del nacimiento, expresado en categorías de semanas de gestación			Tardío (<37 sg) A término (37-40 sg)
Peso al nacimiento	Peso del recién nacido al momento de nacer expresado en gramos	Peso registrado en el expediente clínico	Cuantitativa	Continua	Media, desviación estándar, mediana y rango
Apgar	Score establecido a partir del examen clínico que se realiza al recién nacido después del parto, en la que se valoran cinco parámetros para obtener una primera valoración simple, y clínica sobre el estado general del neonato y la presencia de asfixia, hipoxia y riesgo neurológico.	Score registrado en el expediente clínico al minuto y a los cinco minutos	Cuantitativa	Discreta	Media (DE), Mediana y rango
Tipo convulsión	Presentación y características clínicas de la crisis convulsiva en términos de área	Tipo de convulsión descrita en el expediente clínico y referido	Cualitativa	Nominal	Tónica Clónica Mioclónica Sutil Tónico clónica Clónica mioclónica -

	afectada, afectación motora, estado de la conciencia y afectación muscular.	específicamente o derivada por el investigador.			Tónica - mioclónica Otras
Manifestaciones asociadas	Otras manifestaciones clínicas o afectación de funciones y sistemas que se presentan al momento de aparición de la crisis convulsiva.	Manifestaciones descritas y registradas en el expediente clínico	Cualitativa	Nominal	Espasmo del sollozo Espasticidad Apnea Bradycardia
Edad al momento de aparición de la convulsión	Días de nacido al momento de ocurrir el primer episodio de crisis convulsiva	Días de nacido al momento de ocurrir la crisis convulsiva, registrado en el expediente clínico.	Cualitativa	Ordinal	De 0 a < 3 días De 3 a 7 días De 8 a 10 días Más de 10 días
Etiología	Patología de base o condición del recién nacido que actúa como causa probable de la convulsión	Patología referida en el expediente del recién nacido y que estaba presente de forma previa a la aparición de la crisis convulsiva.	Cualitativa	Nominal	Hemorragia interventricular Asfixia perinatal / EHI Alteraciones metabólicas Infecciones Malformaciones del SNC Otras

					No se reportan manifestaciones asociadas
Hallazgo de pruebas auxiliares neurofisiológicas y de imagen	Presencia de alteraciones orgánicas o funcionales detectadas por pruebas neurofisiológicas y de imagen, en el recién nacido.	Hallazgos detectados por ultrasonido, tomografía, resonancia y electroencefalografía, registrados en el expediente clínico.	Cualitativa	Nominal	Normal Alterado No se realizó
Duración de las convulsiones	Característica de persistencia o no de las convulsiones en términos de momento de ocurrencia de la crisis de las convulsiones.	Frecuencia y período transcurrido desde el primer episodio de convulsión hasta el la última convulsión registrada en el expediente clínico	Cualitativa	Ordinal	Un evento (1 días) Más de un evento ( de 2 a 29 días) Persiste (más de un mes) No registrado
Combinación anticonvulsivantes	Número de fármacos anticonvulsivantes administrados al recién nacido al momento del diagnóstico y durante el seguimiento para el	Número de fármacos indicados y administrados, registrados en el expediente clínico.	Cualitativa	Ordinal	Recibe un solo tipo Recibe más de un tipo No se dio Tratamiento

	tratamiento de las convulsiones.					
Tipo de anticonvulsivante	Fármaco o medicación específica utilizada para el control de las crisis convulsivas	Nombre genérico del fármaco anticonvulsivante indicado y administrado, registrado en el expediente clínico.	Cualitativa	Nominal	Levetiracetam Fenobarbital Fenitoina Midazolam Ácido valproico Vecuronio Valproato Carbamazepina Clonazepán Vigabatrina	
Duración del tratamiento	Duración de la terapia farmacológica anticonvulsivante	Tiempo transcurrido durante el cual recibió (expresado en meses) durante el cual recibió alguna terapia farmacológica anticonvulsivante	Cuantitativa	Discreta	Media, desviación estándar, mediana y rango	
Respuesta al tratamiento	Cese o no de las crisis convulsivas	Desaparición de las crisis convulsiva al momento de la última evaluación o consulta de seguimiento	Cualitativa	Nominal	NO SI No se tiene el dato disponible	

Ocurrencia de secuela	Presencia de algún tipo de secuela o efecto adverso a los dos años de edad, asociada a la ocurrencia de convulsiones en el período neonatal	Secuela registrada en el expediente clínico	Cualitativa	Nominal	Si No
Grado de secuela	Severidad en términos de discapacidad asociada a la secuela	Discapacidad o secuela registrada en el	Cualitativa	Ordinal	Algún tipo de discapacidad mayor Únicamente discapacidad menor No se reportan
Tipo de secuela	Afectación del desarrollo y/o del funcionamiento de órganos y sistemas que asociadas a la ocurrencia de convulsiones en el período neonatal	Tipo de secuela específica registrada en el expediente clínico a los dos años de seguimiento	Cualitativa	Nominal	<b>Discapacidades menores*</b> Visuales Cognitivas Conductuales Lenguajes <b>Discapacidades mayores*</b> Motoras Retraso del desarrollo psicomotor Retraso global del desarrollo

Comorbilidades	Otras patologías que se presentan durante el seguimiento	Patologías o condiciones clínicas registradas durante los dos años de seguimiento, en el expediente clínico.	Cualitativa	Nominal	Respiratoria Vascular Quirúrgica Otras malformaciones congénitas Otras comorbilidades neurológicas
----------------	--	--	-------------	---------	--

## RESULTADOS

De forma global se estudiaron 44 casos de recién nacidos que sufrieron crisis convulsivas neonatal entre enero del 2014 y junio 2015 atendidos en el departamento de neonatología del Hospital infantil de México Federico Gómez, obteniéndose datos de seguimiento correspondiente a los dos primeros años de vida.

Cerca del 60% de los casos procedía de distintas localidades del Estado de México y casi un 30% procedía de Ciudad de México. En el cuadro 1 se detallan la procedencia de todos los casos. De total de recién nacidos investigados, 30 (68.2%) eran del sexo masculino y 14 (31.2%) del sexo femenino.

Cuadro 1: Procedencia de las madres de recién nacidos que sufrieron crisis convulsivas neonatal entre enero del 2014 y junio 2015, que se les brindó seguimiento durante 2 años, en el departamento de neonatología del Hospital infantil de México Federico Gómez.

		n	%
PROCEDENCIA	Ciudad de México	13	29.5
	Estado de México	26	59.1
	Guerrero	1	2.3
	Morelos	1	2.3
	Puebla	1	2.3
	Veracruz	2	4.5
	Total		44

Fuente: Expediente clínico

Le media de edad gestacional (semanas) al nacer en el grupo de casos en estudio fue de 36.3 ( $\pm 3.9$ ) y la media del peso al nacer (gr) fue de 2,546 ( $\pm 940$ ) (Ver anexos cuadro A1)

Con respecto a la edad gestacional, casi un 41% de los casos fueron recién nacidos pretérmino predominando los casos pretérmino tardío (de 34 a <37SG) con un 18% del total de los casos. En cuadro 2, se presentan las frecuencias tanto de las categorías de pretérmino y término, como la frecuencia específica para cada semana de edad gestacional al nacimiento.

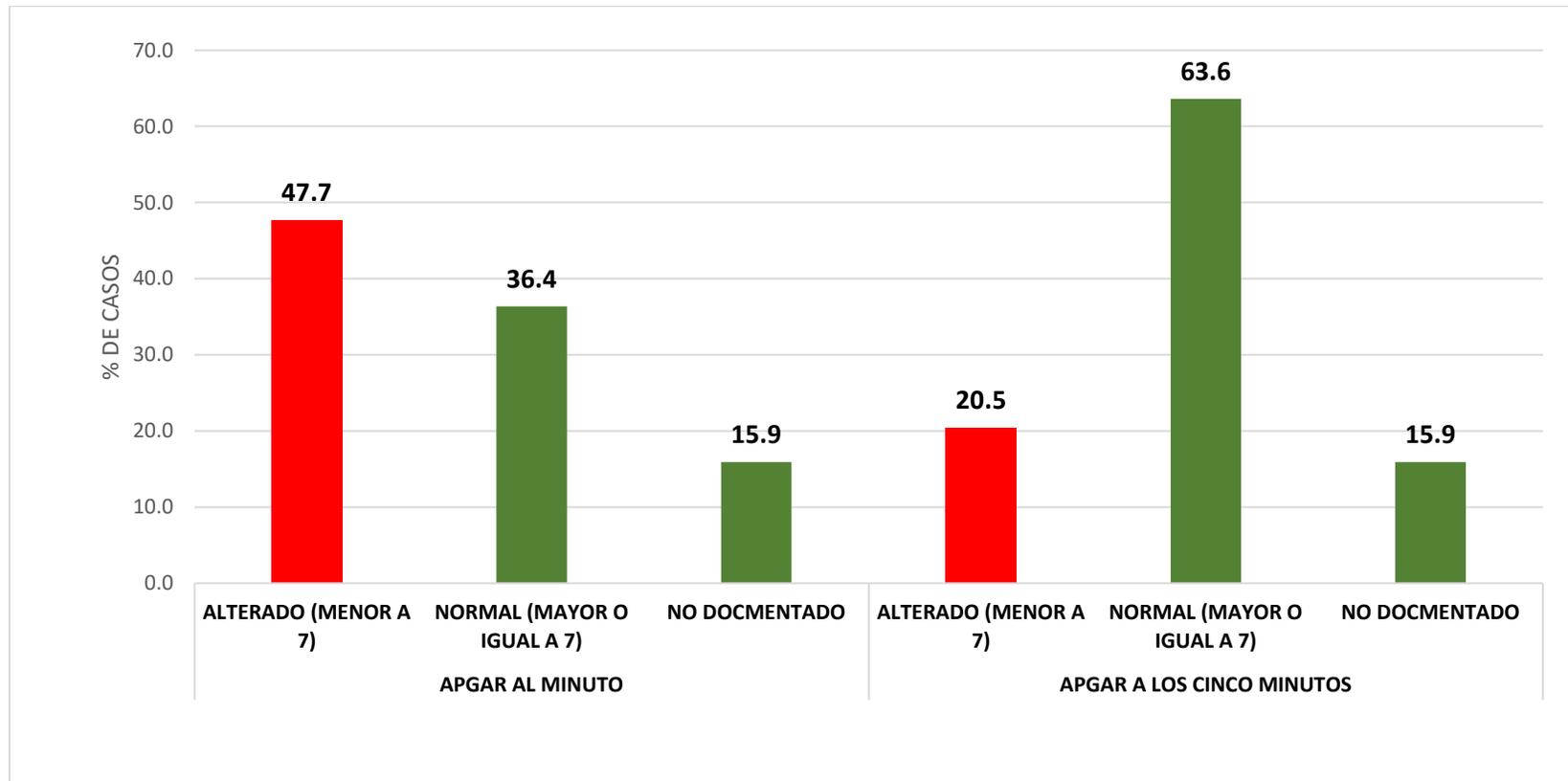
Cuadro 2: Edad gestacional al nacimiento (semanas) de los recién nacidos que sufrieron crisis convulsivas neonatal entre enero del 2014 y junio 2015, que se les brindó seguimiento durante 2 años, en el departamento de neonatología del Hospital infantil de México Federico Gómez.

		n	%
SUB-GRUPOS DE EDAD GESTACIONAL	Pretérmino extremo (< 28 SG)	1	2.3
	Muy pretérmino (de 28 a < 32 SG)	6	13.6
	Pretérmino moderado (de 32 a <34 SG)	3	6.8
	Pretérmino tardío ( de 34 a <37SG)	8	18.2
	A término (de 37 a <42 SG)	26	59.1
	TOTAL	44	100.0
SEMANA GESTACIÓN	DE 27	1	2.3
	28	1	2.3
	29	2	4.5
	29	1	2.3
	31	1	2.3
	31	1	2.3
	32	2	4.5
	33	1	2.3
	35	3	6.8
	36	4	9.1
	36	1	2.3
	37	1	2.3
	37	3	6.8
	37	1	2.3
	38	6	13.6
	38	1	2.3
	39	4	9.1
	40	7	15.9
	41	3	6.8
Total	44	100.0	

Fuente: Expediente clínico

Respecto a la evaluación del Apgar al minuto y a los cinco minutos se observó que en cerca de la mitad de los casos estudiados se indicó un puntaje menor de 7 al primer minuto. Dicha proporción se redujo a los cinco minutos hasta un 20% (ver gráfico 2).

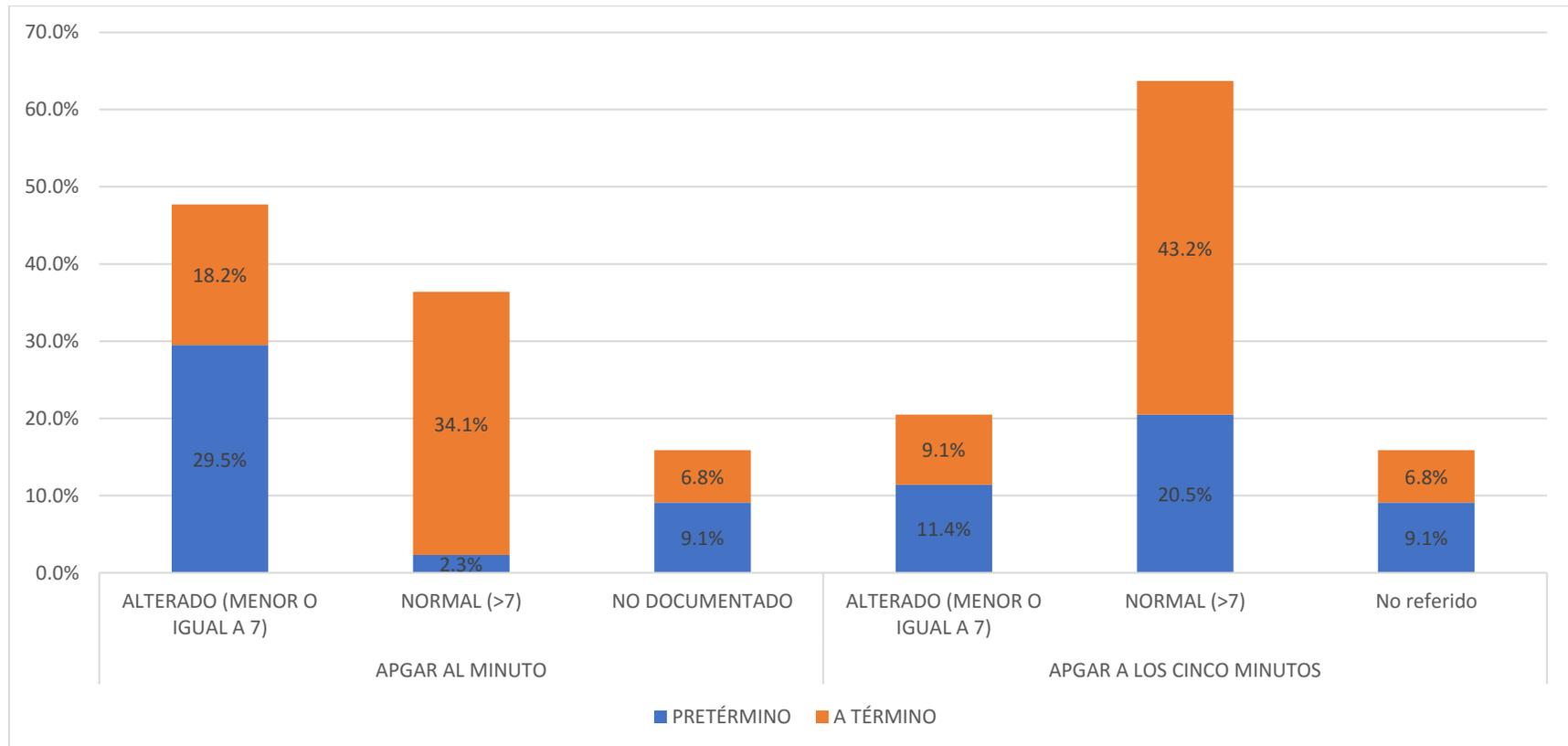
Gráfico 2A: Apgar al minuto y a los cinco minutos, en recién nacidos que sufrieron crisis convulsivas neonatal entre enero del 2014 y junio 2015, que se les brindó seguimiento durante 2 años, en el departamento de neonatología del Hospital infantil de México Federico Gómez.



\*No se observaron diferencias significativas entre los grupos (Chi<sup>2</sup>: p>0.05)

Fuente: Expediente clínico

Gráfico 2B: Apgar al minuto y a los cinco minutos según grupo de edad gestacional, en recién nacidos que sufrieron crisis convulsivas neonatal entre enero del 2014 y junio 2015, que se les brindó seguimiento durante 2 años, en el departamento de neonatología del Hospital infantil de México Federico Gómez.



\*Se observaron diferencias significativas entre los grupos pretérmino vs a término respecto al Apgar al 1 minuto (Chi<sup>2</sup>: p<0.05)

Fuente: Expediente clínico

En el cuadro 3 se hace un análisis del puntaje de Apgar al minuto y a los 5 minutos según edad gestacional. Observándose una asociación significativa entre la edad gestacional y el puntaje de Apgar obtenido al primer minuto ( $p=0.049$ ). Entre el 75% y el 100% de los casos en cada una de las categorías de pretérmino presentaron un puntaje alterado ( $<7$ ), mientras que solo el 30% de los casos a término presentó puntaje alterado al primer minuto. Cuando se hizo el análisis con el puntaje Apgar a los 5 minutos, no se observó una diferencia significativa ( $p=0.65$ ), sin embargo la proporción de pacientes que persistieron con un Apgar alterado fue de casi el doble en los pre términos (de 33 a 37%) en comparación con los recién nacidos a término (15%) (Ver cuadro 3).

Siempre en cuadro 3 se presentan los resultados del análisis de la presencia de líquido amniótico meconial (LAM) y el requerimiento de reanimación cardiopulmonar. Se presentaron únicamente 2 casos de LAM y los recién nacidos eran a término. Solo se requirió reanimación cardiopulmonar en un caso de recién nacido pretérmino extremo.

Cuadro 3: Apgar al nacimiento, presencia de líquido amniótico meconial (LAM) y requerimiento de reanimación cardiopulmonar (RCP) y/o ventilación por presión positiva (VPP), en recién nacidos que sufrieron crisis convulsivas neonatal entre enero del 2014 y junio 2015, que se les brindó seguimiento durante 2 años, en el departamento de neonatología del Hospital infantil de México Federico Gómez.

	APGAR AL MINUTO						APGAR A LOS CINCO MINUTOS						LÍQUIDO AMNIÓTICO MECONIAL				REANIMACIÓN / VENTILACIÓN					
	ALTERADO (≤7)		NORMAL (>7)		No referido		ALTERADO (≤7)		NORMAL (>7)		No referido		NO		SI		NO		RCP		VPP	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Pretérmino Extremo (<28 sg)	1	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	100.0	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	100.0
Muy pretérmino (de 28 a <32 sg)	5	83.3	0	0.0	1	16.7	2	33.3	3	50.0	1	16.7	6	100.0	0	0.0	4	66.7	2	33.3	0	0.0
Pretérmino moderado ( de 32 a <34 sg)	1	33.3	1	33.3	1	33.3	0	0.0	2	66.7	1	33.3	3	100.0	0	0.0	2	66.7	1	33.3	0	0.0
Pretérmino tardío ( de 34 a <37 sg)	6	75.0	0	0.0	2	25.0	3	37.5	3	37.5	2	25.0	8	100.0	0	0.0	8	100.0	0	0.0	0	0.0
A término (de 37- <42 sg)	8	30.8	15	57.7	3	11.5	4	15.4	19	73.1	3	11.5	24	92.3	2	7.7	25	96.2	1	3.8	0	0.0
Total	21	47.7	16	36.4	7	15.9	9	20.5	28	63.6	7	15.9	42	95.5	2	4.5	39	88.6	4	9.1	1	2.3
Valor de p*	<b>0.049</b>						<b>0.665</b>						<b>0.83</b>				<b>&lt;0.0001</b>					

\*valor de p resultante de la Prueba de chi2. Se considera que existe una asociación significativa si p<0.05

RCP= Reanimación cardiopulmonar

VPP= Ventilación con Presión Positiva

Fuente: Expediente clínico

En cuanto a la caracterización de la presentación clínica de las crisis convulsivas en los recién nacidos en estudio se observó que predominaron las convulsiones clónicas (25%) mioclónicas (22.7%), tónicas (20.5%) y sutiles (11.4%). Se reportaron con poca frecuencia otras manifestaciones al momento de la crisis convulsivas, siendo las más frecuentes la apnea (6.8%) (Ver cuadro 4).

Cuadro 4: Tipo de presentación de las crisis convulsiva neonatal en recién nacidos atendidos entre enero del 2014 y junio 2015, en quienes se dio seguimiento durante 2 años, en el departamento de neonatología del Hospital infantil de México Federico Gómez.

		n	%
Tipo de presentación de la convulsión	Tónica	9	20.5
	Clónica	11	25.0
	Mioclónica	10	22.7
	Sutil	5	11.4
	Tónico clónica	4	9.1
	Clónica - mioclónica	3	6.8
	Tónica - mioclónica	2	4.5
	Total	44	100.0
Otras manifestaciones que se presentaron al momento de las crisis convulsivas.	Espasmo del sollozo	1	2.3
	Espasticidad	1	2.3
	Apnea	3	6.8
	Bradycardia	1	2.3
	Total	6	13.6
Casos sin otras manifestaciones		36	86.4
Total		44	100.0

Fuente: Expediente clínico

En cuanto a la edad de inicio (días de nacidos) de la convulsiones, en la gran mayoría de casos se produjo después de la primera semana de vida, cerca del 70%. La media de edad de aparición fue a los 13.5 días ( $\pm 12.9$ ). Casi en el 50% de los casos la crisis convulsiva se produjo después de los 10 días de edad y un 23% entre los 8 y 10 días (ver cuadro 5).

Cuadro 5: Edad de inicio (días de nacidos) de la convulsiones y tiempo de tratamiento (meses) en recién nacidos que sufrieron crisis convulsivas neonatal entre enero del 2014 y junio 2015, que se les brindó seguimiento durante 2 años, en el departamento de neonatología del Hospital infantil de México Federico Gómez (n=44).

	<i>media (DE)</i>	<i>Mediana (rango)</i>
Edad al momento de aparición de la convulsión (días)	13.5 (12.9)	10 (1-24)
	<i>n</i>	<i>%</i>
DE 0 A < 3 DÍAS	7	15.9
DE 3 A 7 DÍAS	6	13.6
DE 8 A 10 DÍAS	10	22.7
MÁS DE 10 DÍAS	21	47.7
Total	44	100.0

Fuente: Expediente clínico

Con respecto a la probable etiología asociadas a la crisis convulsivas, las más frecuentes fueron las alteraciones metabólicas (31.8%), hemorragia interventricular (20.5%) y la asfixia perinatal (18.2%), En un 15% de los casos no fue posible identificar una etiología probable (Ver cuadro 6)

Cuadro 6: Probable etiología asociadas a la crisis convulsivas en recién nacidos atendidos entre enero del 2014 y junio 2015, en quienes se brindó seguimiento durante 2 años, en el departamento de neonatología del Hospital infantil de México Federico Gómez (n=44).

	<i>n</i>	<i>%</i>
HEMORRAGIA INTERVENTRICULAR	9	20.5
ASFIXIA PERINATALA / ENCEFALOPATÍA HIPÓXICA ISQUÉMICA	8	18.2
ALTERACIONES METABÓLICAS	14	31.8
INFECCIONES	3	6.8
MALFORMACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	3	6.8
NO SE REPORTAN MANIFESTACIONES ASOCIADAS	7	15.9
Total	44	100.0

Fuente: Expediente clínico

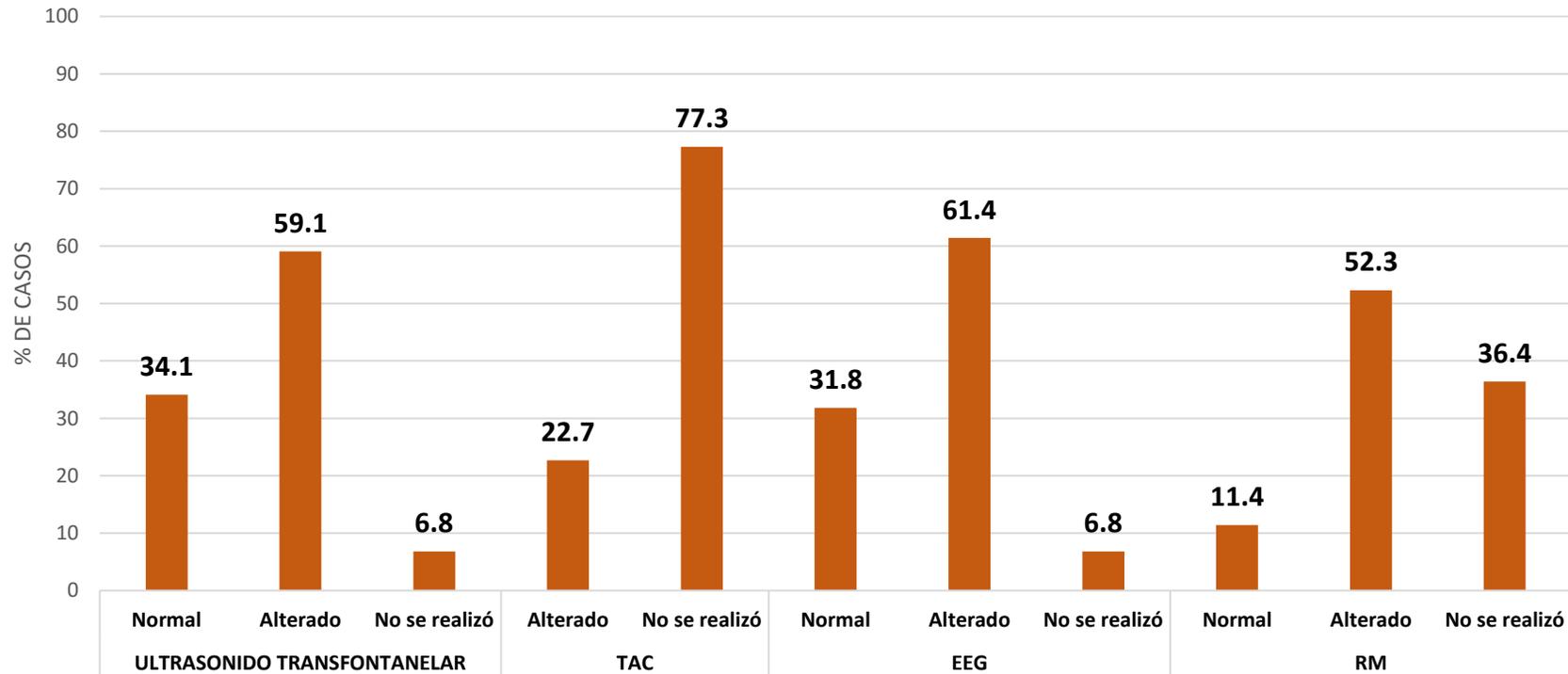
Un análisis de la asociación entre la probable etiología y la edad al momento de aparición de la convulsión según grupos de edad gestacional revela, que la hemorragia intraventricular y la asfixia perinatal o la encefalopatía hipóxica isquémica se presentaron con mayor frecuencia en los primeros días de nacido (< de 3 días) y en los menores de 10 días, mientras que los trastornos metabólicos y la infección se asociación a crisis convulsiva después de los 10 días y con mayor frecuencia en el grupo de prematuros. Un detalle de la

distribución de la probable etiología y la edad de aparición de la convulsión según grupo de edad gestacional pueden encontrarse en anexo en el cuadro A3.

En cuanto a los estudios de imagen y neurofisiológicos, se observó que se realizó ultrasonido transfontanelar (UST) y electroencefalogramas (EEG) en la gran mayoría de casos. Solo no se realizaron dichos estudios en el 6.8%. En cerca del 60% de los casos se observaron resultados alterados tanto del UST como del EEG. También se realizó de forma frecuente estudio de resonancia magnética (RM), observándose resultados alterados en el 52% de los casos. Los estudios tomográficos se realizaron solo en el 33% de los casos y en todos ellos se obtuvieron resultados alterados. (Ver gráfico 3).

Al realizar un análisis de los resultados de imagen y neurofisiológicos, no se observaron diferencias entre grupos estadísticamente significativas, sin embargo si se observa un patrón no significativo en el que la proporción de resultados alterados fue mayor a menor edad gestacional, principalmente en cuanto a los resultados de ultrasonido y resonancia magnética. (Ver cuadro 7)

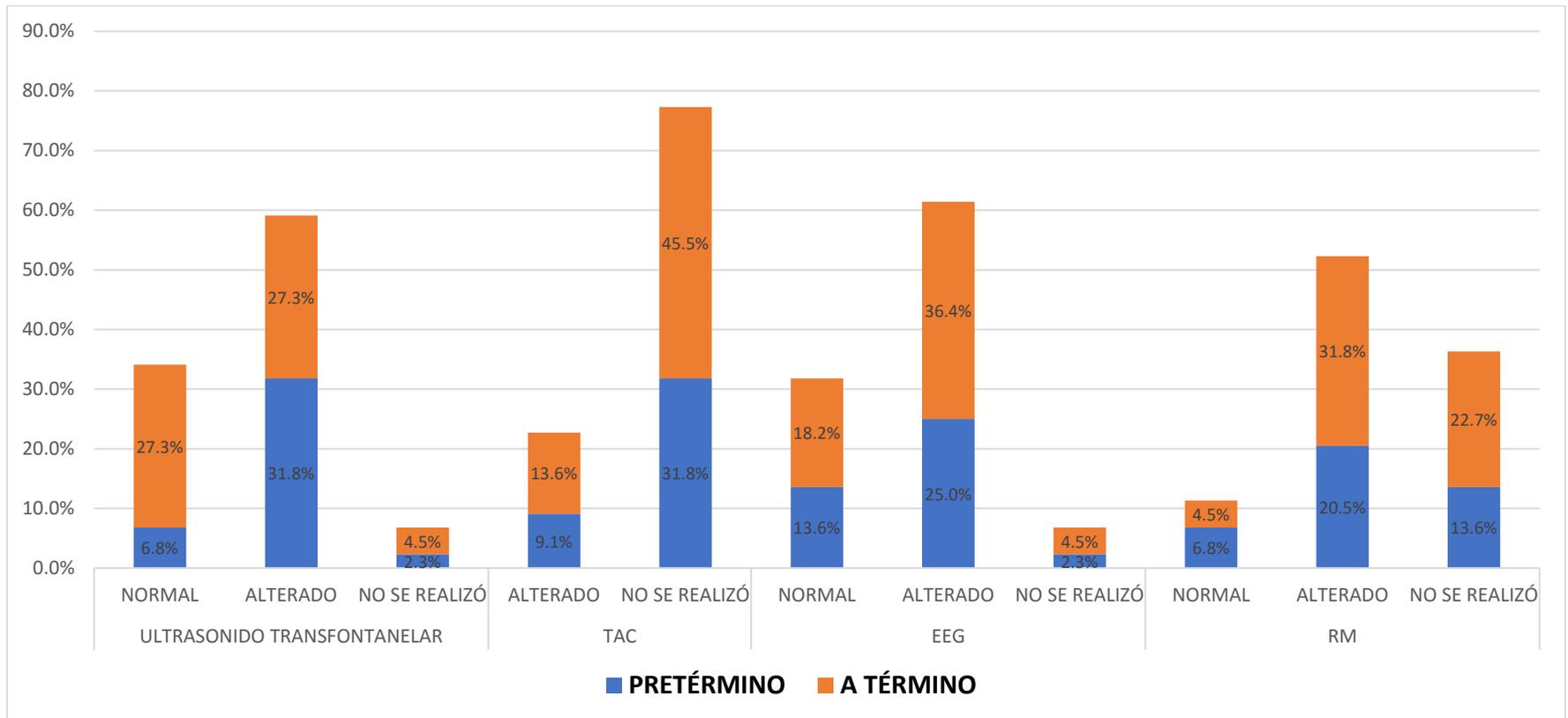
Gráfico 3A: Estudios de imagen y electrofisiológicos en recién nacidos que sufrieron crisis convulsivas neonatal entre enero del 2014 y junio 2015, en quienes se brindó seguimiento durante 2 años, en el departamento de neonatología del Hospital infantil de México Federico Gómez.



TAC -Tomografía computarizada; EEG – Electroencefalograma; RM – Resonancia magnética

Fuente: Expediente clínico

Gráfico 3B: Estudios de imagen y electrofisiológicos en recién nacidos que sufrieron crisis convulsivas neonatal entre enero del 2014 y junio 2015, en quienes se brindó seguimiento durante 2 años, en el departamento de neonatología del Hospital infantil de México Federico Gómez.



\*No se observaron diferencias significativas entre los grupos pretérmino vs a término (Chi<sup>2</sup>: p>0.05)

Fuente: Expediente clínico

TAC -Tomografía computarizada; EEG – Electroencefalograma; RM – Resonancia magnética

Fuente: Expediente clínico

Cuadro 7: Edad gestacional y resultados de estudios de imagen y electroneurofisiológicos en recién nacidos que sufrieron crisis convulsivas neonatal entre enero del 2014 y junio 2015, en quienes se brindó seguimiento durante 2 años, en el departamento de neonatología del Hospital infantil de México Federico Gómez.

		EDAD GESTACIONAL										Total	p*	
		Pretérmino Extremo (<28 sg)		Muy pretérmino (de 28 a <32 sg)		Pretérmino moderado (de 32 a <34 sg)		Pretérmino tardío (de 34 a <37 sg)		A término (de 37- <42 sg)				
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			
ULTRASONIDO TRANSFONTANELAR	NORMAL	0	0.0	0	0.0	1	6.7	2	13.3	12	80.0	15	100.0	0.479
	ALTERADO	1	3.8	6	23.1	2	7.7	5	19.2	12	46.2	26	100.0	
	NO SE REALIZÓ	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	33.3	2	66.7	3	100.0	
Total		1	2.3	6	13.6	3	6.8	8	18.2	26	59.1	44	100.0	
TAC	ALTERADO	0	0.0	3	30.0	1	10.0	0	0.0	6	60.0	10	100.0	0.250
	NO SE REALIZÓ	1	2.9	3	8.8	2	5.9	8	23.5	20	58.8	34	100.0	
	Total	1	2.3	6	13.6	3	6.8	8	18.2	26	59.1	44	100.0	
EEG	NORMAL	1	7.1	3	21.4	0	0.0	2	14.3	8	57.1	14	100.0	0.404
	ALTERADO	0	0.0	3	11.1	2	7.4	6	22.2	16	59.3	27	100.0	
	NO SE REALIZÓ	0	0.0	0	0.0	1	33.3	0	0.0	2	66.7	3	100.0	
Total		1	2.3	6	13.6	3	6.8	8	18.2	26	59.1	44	100.0	
RM	NORMAL	0	0.0	1	20.0	1	20.0	1	20.0	2	40.0	5	100.0	0.606
	ALTERADO	0	0.0	4	17.4	2	8.7	3	13.0	14	60.9	23	100.0	
	NO SE REALIZÓ	1	6.3	1	6.3	0	0.0	4	25.0	10	62.5	16	100.0	
Total		1	2.3	6	13.6	3	6.8	8	18.2	26	59.1	44	100.0	

\*valor de p resultante de la Prueba de  $\chi^2$ . Se considera que existe una asociación significativa si  $p < 0.05$

Fuente: Expediente clínico

En cuanto a la duración de las convulsiones el 43% de los casos presento un solo evento, mientras que el 29.5% presentó más de un evento entre los 2 y 29 días. Aproximadamente un 20% las crisis convulsivas persistieron (más de un mes) (Ver cuadro 8).

Cuadro 8: Duración de las convulsiones y proporción de casos en los que la crisis cede con el tratamiento, en recién nacidos que sufrieron crisis convulsivas neonatal entre enero del 2014 y junio 2015, que se les brindó seguimiento durante 2 años, en el departamento de neonatología del Hospital infantil de México Federico Gómez (n=44).

	n	%	
DURACIÓN DE LAS CONVULSIONES	Un evento (1 días)	19	43.2
	Más de un evento ( de 2 a 29 días)	13	29.5
	Persiste (más de un mes)	9	20.3
	No registrado	3	6.8
	Total	44	100.0

Fuente: Expediente clínico

El 25% de los casos no recibió tratamiento anticonvulsivamente, el 43% recibió un solo tipo de anticonvulsivante y el 31.8% recibió más de un tipo. Entre los anticonvulsivante más frecuentemente usados están levetiracetam con un 45.5%, fenobarbital 31.8%, fenitoina 25.0% y midazolam 13.6% (Ver cuadro 9).

En cuanto a la duración del tratamiento la media fue de 13 meses (DE 7.6 meses; rango de 1 a 24 meses). El 25% de los casos recibió tratamiento entre 6 meses a menor de 12 meses y De 12 a 24 meses fue el 36.4% (Ver cuadro 9).

De forma global el 50% de los casos si cedió con el tratamiento. Por otro lado está documentado que en el 20.3% de los casos la crisis no cede con el tratamiento anticonvulsivamente. No se tienen datos disponibles en 13 casos sobre este aspecto, que corresponden a un 29.5% (Ver cuadro 9).

Adicionalmente se exploró si había diferencias en cuanto al tratamiento anticonvulsivante recibido según edad gestacional (Ver anexo cuadro A3), y su relación con la duración del tratamiento (Ver anexo cuadro A4) y la proporción de casos en los que hubo control de las crisis convulsiva (Ver anexo cuadro A5). A pesar de que debido al número limitados de casos (33 pacientes recibieron anticonvulsivante) no se evidencio asociaciones estadísticamente significativas, se observó que los pacientes pre términos, especialmente pretérmino moderado y muy pretérmino recibieron con mayor frecuencia un solo anticonvulsivamente en comparación con el pretérmino tardío y el recién nacido a término.

Por otro lado la duración del tratamiento fue mayor en los pacientes a término y pretérmino tardío, con una duración entre 4 a 6 meses mayor en comparación con los casos pretérmino moderado y muy pretérmino. También se observó que todos los casos de recién nacido pretérmino moderado o muy pretérmino controlaron las crisis con el tratamiento, y que poco más de la mitad de los recién nacidos pretérmino tardío y cerca del 70% de los recién nacidos a término controlaron las crisis con el tratamiento.

Cuadro 9: Uso de anticonvulsivantes, en recién nacidos que sufrieron crisis convulsivas neonatal entre enero del 2014 y junio 2015, que se les brindó seguimiento durante 2 años, en el departamento de neonatología del Hospital infantil de México Federico Gómez (n=44).

		n	%*
Recibe más de un anticonvulsivamente	Recibe un solo tipo	19	43.2
	Recibe más de un tipo	14	31.8
	No se dio Tratamiento	11	25.0
	Total	44	100.0
Anticonvulsivantes utilizados	Levetiracetam	20	45.5
	Fenobarbital	14	31.8
	Fenitoina	11	25.0
	Midazolam	6	13.6
	Ácido valproico	2	4.5
	Vecuronio	1	2.3
	Valproato	2	4.5
	Carbamazepina	1	2.3
	Clonazepán	1	2.3
	Vigabatrina	1	2.3
	Duración del tratamiento	No recibe tratamiento	11
Menor de 6 meses		6	13.6
De 6 meses a menor de 12 meses		11	25.0
De 12 a 24 meses		16	36.4
Total		44	100.0
	Tiempo en meses	Media (DE)	Mediana (rango)
		13 (7.6)	11 (1-24)
Crisis ceden con el tratamiento	NO	n	%
	SI	9	20.3
	No se tiene el dato disponible	22	50.0
	Total	13	29.5
		44	100.0

\*En esta tabla no se hace referencia a la duración del tratamiento por cada fármaco, solo se hace referencia si fue usado en algún momento durante el seguimiento.

\*\* Estimado a partir del total de casos n=44

Con respecto a la presencia de secuelas a los dos años de seguimiento de los casos en estudio, se observó que el 66% de los casos presentó algún tipo de secuela. De forma global el 61.3% presentó algún tipo de secuela o discapacidad mayor (especialmente

motora) y solo el 5.6% de los casos presentó exclusivamente discapacidad leve. En el 34% de los casos no se reporta ningún tipo de secuela. Es evidente que la gran mayoría de los casos presentó múltiples secuelas o discapacidades. (Ver cuadro 10).

En el cuadro 11 se exploró la relación entre la edad gestacional al nacimiento y la presencia de secuelas a los dos años de seguimiento, en recién nacidos que sufrieron crisis convulsiva neonatal. Se observó que la frecuencia de secuela o discapacidad mayor fue más frecuente en los pacientes pretérmino en comparación con los pacientes a término y que la frecuencia de secuelas leves fue mayor en los pacientes a término. Sin embargo estas diferencias no alcanzaron significancia estadística.

Cuadro 10: Secuelas en recién nacidos que sufrieron crisis convulsivas neonatal entre enero del 2014 y junio 2015, que se les brindó seguimiento durante 2 años, en el departamento de neonatología del Hospital infantil de México Federico Gómez (n=44).

		n		
Frecuencia de secuelas	SI	29	65.9	
	NO	15	34.1	
	Total	44	100.0	
Grado de secuelas (discapacidad)	Algún tipo de discapacidad mayor	27	61.3	
	Únicamente discapacidad menor	2	5.6	
	No se reportan	15	34.1	
Secuelas	<b>Discapacidades menores*</b>	<b>17</b>	<b>38.6</b>	
		Visuales	6	13.6
		Cognitivas	2	4.5
		Conductuales	8	18.2
		Lenguajes	1	2.3
		<b>Discapacidades mayores*</b>	<b>27</b>	<b>61.3</b>
		Motoras	4	9.1
		Retraso del desarrollo psicomotor	13	29.5
	Retraso global del desarrollo	10	22.7	
	<b>No se reportan secuelas</b>	<b>15</b>	<b>34.1</b>	

Fuente: Expediente clínico

\* estimado en base al total de caso. Debido a que un paciente puede presentar múltiples patología la sumatoria de los porcentajes exceden al 100.

Cuadro 11: Edad gestacional al nacimiento y secuelas, en recién nacidos que sufrieron crisis convulsivas neonatal entre enero del 2014 y junio 2015, que se les brindó seguimiento durante 2 años, en el departamento de neonatología del Hospital infantil de México Federico Gómez (n=44).

		SECUELAS																Total	
		VISUALES		COGNITIVAS		MOTORAS		CONDUC- TUALES		LENGUAJES		RDP		RDG		SIN SECUELAS			
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
EDAD GESTACIONAL	Pretérmino Extremo	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	100.0	0	0.0	1	100
	Muy pretérmino	3	50.0	0	0.0	1	16.7	1	16.7	0	0.0	0	0.0	4	66.7	2	33.3	6	100
	Tardío	1	9.1	1	9.1	2	18.2	1	9.1	0	0.0	2	18.2	1	9.1	6	54.5	11	100
	A término	2	7.7	1	3.8	1	3.8	6	23.1	1	3.8	11	42.3	4	15.4	7	26.9	26	100
Total		6	13.6	2	4.5	4	9.1	8	18.2	1	2.3	13	29.5	10	22.7	15	34.1	44	100

\*No se observaron diferencias significativas entre los grupos pretérmino vs a término (Chi<sup>2</sup>: p>0.05)

Fuente: Expediente clínico

Pretérmino Extremo (<28 sg)

Muy pretérmino (<32 sg)

Tardío (<37 sg)

A término (37-40 sg)

RDP=retraso del desarrollo psicomotor

RDG= retraso global del desarrollo

Fuente: Expediente clínico

En cuanto a la presencia de otras comorbilidades neonatales, se observó que el 61% de los casos hubo algún otro tipo de comorbilidad, siendo las más frecuentes las manifestaciones vasculares (32%), respiratorias (27%) y quirúrgica (16%). (Ver cuadro 12).

El análisis de las comorbilidades según edad gestacional indicó que se presentaron con más frecuencia en los pacientes pre términos en comparación con los pacientes a término, observándose diferencia ente el 20 y el 40% entre dichos grupos. (Ver cuadro 12)

Cuadro 12: Comorbilidades en recién nacidos que sufrieron crisis convulsivas neonatal entre enero del 2014 y junio 2015, que se les brindó seguimiento durante 2 años, en el departamento de neonatología del Hospital infantil de México Federico Gómez (n=44).

		n	
Frecuencia de otras comorbilidades	Si	27	61.4
	No	17	38.6
	Total	44	100.0
Tipo de comorbilidades	Respiratoria	12	27.3
	Vascular	14	31.8
	Quirúrgica	7	15.9
	Otras malformaciones congénitas	2	4.5
	Otras comorbilidades neurológicas	2	4.5

Fuente: Expediente clínico

\* Estimado en base al total de caso. Debido a que un paciente puede presentar múltiples patología la sumatoria de los porcentajes exceden al 100.

Cuadro 20: Edad gestacional al nacimiento y comorbilidades, en recién nacidos que sufrieron crisis convulsivas neonatal entre enero del 2014 y junio 2015, que se les brindó seguimiento durante 2 años, en el departamento de neonatología del Hospital infantil de México Federico Gómez (n=44).

		Comorbilidad												Total	
		Respiratoria		Vascular		Quirúrgica		Otras malformaciones congénitas		Otras comorbilidades neurológicas		No se reportan comorbilidades			
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
EDAD GESTACIONAL	Pretérmino Extremo	1	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	100.0
	Muy pretérmino	4	66.7	3	50.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	16.7	6	100.0
	Tardío	3	27.3	3	27.3	1	9.1	0	0.0	1	9.1	5	45.5	11	100.0
	A término	4	15.4	8	30.8	6	23.1	2	7.7	1	3.8	11	42.3	26	100.0
Total		12	27.3	14	31.8	7	15.9	2	4.5	2	4.5	17	38.6	44	100.0

\*No se observaron diferencias significativas entre los grupos pretérmino vs a término (Chi<sup>2</sup>: p>0.05)

Pretérmino Extremo (<28 sg)

Muy pretérmino (<32 sg)

Tardío (<37 sg)

A término (37-40 sg)

RDP=RETRASO DEL DESARROLLO PSICOMOTOR

RGD= RETRASO GLOBAL DEL DESARROLLO

Fuente: Expediente clínico

## **DISCUSIÓN**

En la presente investigación se indagó sobre la presentación clínica, tratamiento y evolución de los pacientes con crisis convulsivas en el período neonatal a los dos años de edad, en un grupo de recién nacidos atendidos en el departamento de neonatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, en el período de enero 2014 a junio 2015.

La crisis convulsiva es un síntoma de primer orden de muchos trastornos neurológicos neonatales, siendo su incidencia en esta época de la vida mayor que en cualquier otra edad. Su frecuencia no es bien conocida pero las cifras oscilan entre el 0,5% para el recién nacido a término y hasta 20% para el pretérmino.<sup>1-3</sup>

En cuanto a las características de los recién nacidos en estudio y presencia de factores predisponentes de las convulsiones y que podría modificar la respuesta al tratamiento y la evolución de los pacientes, se observó que en el grupo investigado, casi un 41% de los casos fueron recién nacidos pretérmino. Respecto a la evaluación del Apgar al minuto y a los cinco minutos se observó que en cerca de la mitad de los casos estudiados se indicó un puntaje menor de 7 al primer minuto. Dicha proporción se redujo a los cinco minutos hasta un 20%

Los resultados del presente sugieren una asociación significativa entre la edad gestacional y el puntaje de Apgar obtenido al primer minuto. La proporción de casos con Apgar bajo al primer minuto fue significativamente mayor en cada una de las categorías de pretérmino en comparación con los casos a término. Cuando se hizo el análisis con el puntaje Apgar a los 5 minutos, no se observó una diferencia significativa, sin embargo la proporción de pacientes que persistieron con un Apgar alterado fue de casi el doble en los pre términos en comparación con los recién nacidos a término.

En este estudio se indagó la presencia de líquido amniótico meconial y el requerimiento de reanimación cardiopulmonar con el propósito de explorar si estos factores se asociaron a crisis convulsivas persistentes. Sin embargo en el grupo de estudio se presentaron únicamente 2 casos de LAM y los recién nacidos eran a término. Solo se requirió reanimación cardiopulmonar en un caso de recién nacido pretérmino extremo. Por lo tanto no se encontró evidencia de que estos factores influyeran en la ocurrencia de convulsiones neonatales.

En cuanto a la clasificación de las crisis convulsivas neonatales se reportaron con mayor frecuencia similares las convulsiones clónicas, mioclónicas y tónicas (entre el 20 y el 25%). Las sutiles se reportaron con menor frecuencia. Cabe destacar que las crisis generalizadas tónico-clónicas no se producen en el periodo neonatal, sin embargo en este estudio se reportaron convulsiones tónico clónicas en el 9% de los casos.

De acuerdo a la literatura, las crisis mioclónicas, infrecuentes, aparecen como sacudidas rápidas repetitivas en flexión de extremidades, cabeza y/o cuello, unilaterales, a veces en salvos. Suelen asociarse a otros tipos de crisis, como clónicas focales y sutiles.<sup>2, 7, 11, 17</sup> Tienen pobre correlación EEG cuando son focales o multifocales, y más evidente si son generalizadas.<sup>13, 24, 25, 42</sup> Las crisis sutiles son frecuentes, aparecen en muchas ocasiones asociadas a cualquiera de los otros tipos de crisis y con facilidad pasan desapercibidas. Se caracterizan por no ser clónicas, tónicas ni mioclónicas y son más frecuentes en los pretérminos. Tienen baja correlación con el EEG.<sup>13, 24, 25, 42</sup>

Se reportaron con poca frecuencia otras manifestaciones al momento de las crisis convulsivas, siendo las más frecuentes la apnea. De acuerdo a múltiples reportes de investigaciones recientes, entre las manifestaciones sutiles asociadas a crisis convulsivas en recién nacidos se incluyen movimientos oculares incoordinados, nistagmos, automatismos motores orolinguales o del cuerpo (pedaleos, enroscamientos, boxísticos, etc.), así como alteraciones autonómicas y crisis de apnea. La mayor parte de las apneas del neonato, término o pretérmino, no son de origen epiléptico, y la bradicardia no suele aparecer si la apnea es debida a una descarga neuronal, aún en apneas prolongadas, si bien en esta situación la bradicardia puede aparecer como una consecuencia del fenómeno hipóxico sobreañadido.<sup>13, 24, 25, 42</sup>

En cuanto a los estudios auxiliares de imagen y neurofisiológico, observamos que la mayoría cuenta con EEG, y de estos más de la mitad tienen resultados alterados, como soporte en el diagnóstico de la crisis convulsiva a pesar de que este es principalmente clínico. De acuerdo a lo descrito en la literatura sólo la tercera parte de los trastornos paroxísticos clínicos poseen correlación con los hallazgos EEG.

A como se ha discutido en secciones previas, un diagnóstico basado solo en clínica no identificaría todas las convulsiones, es necesaria la realización del EEG para confirmar la semiología y detectar los eventos electrográficos sin correlación clínica. El EEG convencional con un video concurrente (videotelemetría) es la prueba ideal para el

monitoreo y diagnóstico de las convulsiones en el recién nacido. El EEG completo es más sensible en la detección de convulsiones multifocales, pero su uso está limitado a los hospitales especializados, su interpretación es por personal entrenado y no se realiza durante las noches y los fines de semana, lo que ha incrementado el uso del EEG de amplitud integrada (aEEG), que es más específico, inmediatamente disponible, de fácil realización e interpretación, lo que ayuda al diagnóstico y evaluación de respuesta al tratamiento, pero no reemplaza al EEG convencional.<sup>13, 25, 42</sup>

Por otro lado, la presente investigación revela que en los recién nacidos pre término, la mayoría de resultados de ultrasonidos estaban alterados, a diferencia de los de término que presentaron igual número de ultrasonido normal o anormal. Las alteraciones que más se presentaron fueron Hemorragia Intraventricular, seguido de dilatación ventricular. Las tomografías fueron de los estudios de imágenes que menos se realizó, el electroencefalograma fue el apoyo diagnóstico que más se realizó, casi todos mostrando alteración. Al igual que la resonancia magnética, se realizó en más de mitad de los pacientes, con la mayoría con resultados.

Los estudios de imágenes también son fundamentales. La resonancia ofrece información sobre disgenesia cerebral y malformaciones estructurales, y puede predecir la severidad y resultados en los pacientes. Se indica inmediatamente para etiología y a los 3-6 meses para pronóstico. La resonancia magnética es ahora el estudio de elección. La tomografía cerebral es menos usada por su alto costo y sus efectos a largo plazo por la radiación. La ecografía se sigue utilizando por ser muy accesible, de bajo costo y poca radiación, pero su sensibilidad y especificidad para detectar las causas de convulsiones son inferiores a las de la resonancia.<sup>2, 6, 7</sup>

En nuestro estudio con respecto a la probable etiología asociadas a la crisis convulsivas, las más frecuentes fueron las alteraciones metabólicas (31.8%), hemorragia interventricular (20.5%) y la asfixia perinatal (18.2%), En un 15% de los casos no fue posible identificar una etiología probable. Según lo reportado en la literatura internacional respecto a la etiología, la más frecuente es la encefalopatía hipóxico-isquémica. La más frecuente, pre y perinatal, sólo 10% son postnatales.<sup>1-3</sup> En orden de frecuencia le siguen la hemorragia intracraneal. Frecuente tanto en el niño a término como en el pretérmino, especialmente la hemorragia subaracnoidea en ambos casos y la intraventricular en el pretérmino,<sup>1-3</sup> entre 15 y 50% presentan crisis. En tercer lugar se reportan las metabólicas, especialmente la hipoglucemia transitoria o persistente y la hipocalcemia precoz y tardía, otras son la

hiponatremia e hipernatremia y la hiperbilirrubinemia.<sup>1-3</sup> En cuarto se reportan a las Infecciones (sepsis, meningitis y encefalitis) y con menor frecuencia las malformaciones cerebrales.

Es importante señalar que en el grupo de recién nacidos estudiados, hubo presencia considerables de comorbilidades cardiovasculares, respiratoria y de otra naturaleza. Esto sugiere que por ser un grupo de pacientes atendidos en nuestro hospital, que representa un hospital de tercer nivel, tienen patologías que predisponen a presentar crisis convulsivas, como la hipoxia a la que están expuestos los cardiopatas, las hemorragias intraventriculares de los prematuros, etc. La población estudiada es diferente a la reportada en otras series o estudios. En la mayoría de series publicadas se describe como primera causa la encefalopatía hipóxico isquémica, pero como en nuestro hospital no nos nacen niños, una causa frecuente son aquellas asociadas a las deshidrataciones como las alteraciones hiponatémicas y secundarias a hipoxia por las cardiopatías (sin embargo este análisis va más allá de los objetivos del estudio).<sup>1, 11, 20</sup>

Múltiples autores refieren que existen tiempos asociados a diversas etiologías con respecto al momento de aparición de la crisis convulsiva.<sup>1, 11, 20</sup> Por ejemplo los accidentes vasculares cerebrales hipóxico-isquémicos presentan crisis en las primeras 12 horas de vida, mientras los hemorrágicos acaecen sobre las 24 y los secundarios a infecciones del SNC sobre la semana. Las crisis funcionales benignas aparecen entre el tercer y quinto día (crisis neonatales benignas y del “quinto día”) y las malformaciones cerebrales desde el nacimiento hasta el final del primer mes. En el presente estudio Un análisis de la asociación entre la probable etiología y la edad al momento de aparición de la convulsión según grupos de edad gestacional revela, que la hemorragia intraventricular y la asfixia perinatal o la encefalopatía hipóxica isquémica se presentaron con mayor frecuencia en los primeros días de nacido (< de 3 días) y en los menores de 10 días, mientras que los trastornos metabólicos y la infección se asociación a crisis convulsiva después de los 10 días y con mayor frecuencia en el grupo de prematuros.

Un elemento importante a discutir es la duración de las crisis convulsivas en términos de persistencia de los eventos. Según lo indicado en la literatura médica, las convulsiones neonatales rara vez se presentan de manera única, y la norma es que reiteren.<sup>3, 5-7</sup> En ocasiones se presentan como status de mal convulsivo, por repetición de crisis clínicas y/o puramente eléctricas, con persistencia intercrítica de un estado neurológico anormal. Esta situación es rara antes de las 36 semanas de edad gestacional.<sup>3, 5-7</sup> El inicio del status de

mal convulsivo se sitúa alrededor de las primeras 24 horas de vida hasta el quinto día, su duración oscila entre los 3 y 5 días y su pronóstico depende de ella y de la coexistencia de coma.<sup>13, 24, 42</sup> En nuestro estudio observamos que En cuanto a la duración de las convulsiones el 43% de los casos presento un solo evento, mientras que el 29.5% presentó más de un evento entre los 2 y 29 días. Aproximadamente un 20% las crisis convulsivas persistieron (más de un mes).

En cuanto al tratamiento, El 25% de los casos no recibió tratamiento anticonvulsivamente, el 43% recibió un solo tipo de anticonvulsivante y el 31.8% recibió más de un tipo. Entre los anticonvulsivante más frecuentemente usados están levetiracetam con un 45.5%, fenobarbital 31.8%, fenitoina 25.0% y midazolam 13.6%. La variabilidad de estos resultado reflejan el hecho de actualmente no hay consenso ni guías que refieran claramente y con alto nivel de evidencia que tratamiento utilizar según el caso, y la situación es más compleja en cuanto a las recomendaciones en neonatos, ya que los estudios disponibles sobre la temática son escasos y con grandes limitaciones metodológicas. La mayoría de las guías proponen de primera elección el fenobarbital<sup>2</sup>, pero en México no hay presentación IV, y se ha visto que otros como el levetiracetam causan menos efectos secundarios, pero no se cuenta con estudios de calidad en recién nacidos que evalúen estos esquemas.<sup>30, 33</sup>

En cuanto a la duración del tratamiento, tampoco hay guías que digan cuando suspender el tratamiento. Los resultados de nuestro estudio refleja dicha situación, por ejemplo hubo casos de niños que convulsionaron por hipoglucemia y siguen meses con tratamiento. De forma global. En cuanto a la duración del tratamiento la media fue de 13 meses (DE 7.6 meses; rango de 1 a 24 meses). El 25% de los casos recibió tratamiento entre 6 meses a menor de 12 meses y De 12 a 24 meses fue el 36.4%. Por otro lado al comparar la duración del tratamiento y la persistencia de las crisis, se observa que a veces las crisis no son persistentes y el tratamiento continúa por meses, sabiendo que también puede ocasionar daño neurológico.

De forma global el 50% de los casos si cedió con el tratamiento. Por otro lado está documentado en los expedientes de los casos investigados que en el 20.3% la crisis no cede con el tratamiento anticonvulsivamente. No se tienen datos disponibles en 13 casos sobre este aspecto, que corresponden a un 29.5%. No fue posible evaluar la asociación entre el tipo de fármaco utilizado y el control del tratamiento ya que se presentaron múltiples combinaciones, por lo que no se determinó con que fármaco específico se logró mayor control de las crisis.

En futuras investigaciones sería relevante establecer si el tipo de crisis convulsiva se relaciona con el control o no de las mismas. En nuestro estudio es alto el porcentaje de pacientes que no tuvieron tratamiento y también es considerable la proporción de casos en los que no se logró el control.

Finalmente, es importante remarcar que en el presente estudio más de la mitad presentaron secuelas, lo que está acorde a la literatura que dice que a esta edad las crisis convulsivas se asocian a mayor mortalidad y morbilidad neurológica que en otro período de la vida.<sup>18-20</sup>

La frecuencia observada de secuelas a los dos años de seguimiento de los casos en estudio, fue del 66%. De forma global el 61.3% presentó algún tipo de secuela o discapacidad mayor (especialmente motora) y solo el 5.6% de los casos presentó exclusivamente discapacidad leve. En el 34% de los casos no se reporta ningún tipo de secuela. Es evidente que la gran mayoría de los casos presentó múltiples secuelas o discapacidades. Al explorar la relación entre la edad gestacional al nacimiento y la presencia de secuelas a los dos años de seguimiento, en recién nacidos que sufrieron crisis convulsiva neonatal. Se observó que la frecuencia de secuela o discapacidad mayor fue más frecuente en los pacientes pretérmino en comparación con los pacientes a término y que la frecuencia de secuelas leves fue mayor en los pacientes a término. Sin embargo estas diferencias no alcanzaron significancia estadística.

Solo el 34% de todos los casos estudiados no tuvieron secuelas lo que marca que tan grave es la presencia de crisis convulsivas en el recién nacido en cuanto al pronóstico. La frecuencia de secuela observada en nuestro estudio es superior a la descrita en otras series. Por ejemplo algunos autores indican que el pronóstico a largo plazo de secuelas neurológicas es de 46%, con epilepsia residual en el 12%. Algunos autores dan cifras de hasta el 20 y 30%.<sup>10, 18, 19, 25</sup> Estas discrepancias dependen, entre otros factores, de la naturaleza del proceso neuropatológico subyacente, los posibles efectos adversos de la actividad epiléptica en el cerebro en desarrollo, los efectos secundarios de las convulsiones (hipoventilación, hipoperfusión) y los potenciales efectos adversos de los fármacos antiepilépticos.

## **CONCLUSIONES**

1. El tipo de crisis convulsivas neonatales con mayor frecuencia fueron las clónicas (25%), mioclónicas (23%) y tónicas (21%). Las sutiles se reportaron con menor frecuencia. Cabe destacar que las crisis generalizadas tónico-clónicas no se producen en el periodo neonatal, sin embargo en este estudio se reportaron convulsiones tónico clónicas en el 9% de los casos.
2. Las probables etiologías de las crisis convulsivas que se reportaron con mayor frecuencia fueron, las alteraciones metabólicas (31.8%), hemorragia interventricular (20.5%) y la asfixia perinatal (18.2%). Esta distribución es distinta a la referida en series de hospitales generales tanto en México como en otros países de la región.
3. En cuanto a la duración de las convulsiones el 43% de los casos presento un solo evento, mientras que el 29.5% presentó más de un evento entre los 2 y 29 días. Aproximadamente un 20% las crisis convulsivas persistieron (más de un mes).
4. Respecto al tratamiento El 25% de los casos no recibió tratamiento anticonvulsivamente, el 43% recibió un solo tipo de anticonvulsivante y el 31.8% recibió más de un tipo. Entre los anticonvulsivante más frecuentemente usados están levetiracetam con un 45.5%, fenobarbital 31.8%, fenitoina 25.0% y midazolam 13.6%. La media de duración del tratamiento fue de 13 meses (DE 7.6 meses; rango de 1 a 24 meses). El 25% de los casos recibió tratamiento entre 6 meses a menor de 12 meses y De 12 a 24 meses fue el 36.4%. Al comparar la duración del tratamiento y la persistencia de las crisis, se observa que algunos casos de crisis no persistentes el tratamiento continúa por varios meses. De forma global el 50% de los casos si cedió con el tratamiento.
5. La frecuencia de secuela observada es superior a la descrita en otras series, correspondiendo a una frecuencia del 66%. De forma global el 61.3% presentó algún tipo de secuela o discapacidad mayor (especialmente motora) y solo el 5.6% de los casos presentó exclusivamente discapacidad leve. La gran mayoría de los casos presentó múltiples secuelas o discapacidades.

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

- Limitaciones con respecto al tamaño de la muestra, lo que reduce la precisión y reduce la potencia del estudio (aumenta la probabilidad de cometer un error tipo 2).
- La falta de estandarización del manejo y diagnóstico, en especial respecto a la clasificación de los tipos de convulsiones, sus manifestaciones asociadas y secuelas, incrementa la probabilidad de un sesgo de información, con tendencia a una mala clasificación no diferencial.
- La falta de disponibilidad de expediente clínico afectó el tamaño de la muestra y además pudo haber afectado la verdadera distribución de las variables relevantes, incrementando la probabilidad de un sesgo de selección.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio
Protocolo preliminar							
Instrumentos							
Validación de instrumentos							
Recolección de la información (revisión de expedientes)							
Digitación y procesamiento de la información							
Análisis y discusión de resultados							
Elaboración del informe final							

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICA**

1. Vasudevan C, Levene M. Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2013;18(4):185-91.
2. WHO/ILAE/IRCCS. Guidelines on neonatal seizures. Geneva, : World Health Organization (WHO), International League Against Epilepsy (ILAE), Oasi Maria Institute for Research on Mental Retardation and Brain Aging (IRCCS); 2011. 100 p.
3. Berg A, Jallon P, Preux P-M. The epidemiology of seizure disorders in infancy and childhood: definitions and classifications. *Handbook of clinical neurology*. 2013;111:391-8.
4. Donovan MD, Griffin BT, Kharoshankaya L, Cryan JF, Boylan GB. Pharmacotherapy for Neonatal Seizures: Current Knowledge and Future Perspectives. *Drugs*. 2016;76(6):647-61.
5. Glass HC, Shellhaas RA, Wusthoff CJ, Chang T, Abend NS, Chu CJ, et al. Contemporary Profile of Seizures in Neonates: A Prospective Cohort Study. *The Journal of pediatrics*. 2016;174:98-103.e1.
6. Jacobs J, Spelbrink EM. Seizures in Preterm Infants. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*. 2016;33(5):382-93.
7. Sands TT, McDonough TL. Recent Advances in Neonatal Seizures. *Current neurology and neuroscience reports*. 2016;16(10):92.
8. Uria-Avellanal C, Marlow N, Rennie JM. Outcome following neonatal seizures. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2013;18(4):224-32.
9. van Rooij LG, Hellstrom-Westas L, de Vries LS. Treatment of neonatal seizures. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2013;18(4):209-15.
10. Glass HC, Shellhaas RA, Tsuchida TN, Chang T, Wusthoff CJ, Chu CJ, et al. Seizures in Preterm Neonates: A Multicenter Observational Cohort Study. *Pediatric neurology*. 2017;72:19-24.

11. Hart AR, Pilling EL, Alix JJ. Neonatal seizures-part 2: Aetiology of acute symptomatic seizures, treatments and the neonatal epilepsy syndromes. Archives of disease in childhood Education and practice edition. 2015;100(5):226-32.
12. Kanhere S. Recent advances in neonatal seizures. Indian journal of pediatrics. 2014;81(9):917-25.
13. van Rooij LG, van den Broek MP, Rademaker CM, de Vries LS. Clinical management of seizures in newborns : diagnosis and treatment. Paediatric drugs. 2013;15(1):9-18.
14. Glass HC, Glidden D, Jeremy RJ, Barkovich AJ, Ferriero DM, Miller SP. Clinical neonatal seizures are independently associated with outcome in infants at risk for hypoxic-ischemic brain injury. The Journal of pediatrics. 2009;155(3):318-23.
15. Braulio RF, Lucía RU, Jorge IP, Efraín OP. Prevalencia de crisis convulsivas neonatales en el Instituto Nacional de Perinatología. Rev Mex Neuroci. 2007;8(4):360-6.
16. Merchán K, Fernández L, Cordero G. Concentraciones Séricas de Fenobarbital Post Impregnación y Mantenimiento para Crisis Convulsivas Neonatales. Revista Médica HJCA. 2016;5(1):52-6.
17. Hart AR, Pilling EL, Alix JJ. Neonatal seizures-part 1: Not everything that jerks, stiffens and shakes is a fit. Archives of disease in childhood Education and practice edition. 2015;100(4):170-5.
18. Kang SK, Kadam SD. Neonatal Seizures: Impact on Neurodevelopmental Outcomes. Frontiers in pediatrics. 2015;3:101.
19. Pisani F, Spagnoli C. Neonatal Seizures: A Review of Outcomes and Outcome Predictors. Neuropediatrics. 2016;47(1):12-9.
20. Shetty J. Neonatal seizures in hypoxic-ischaemic encephalopathy--risks and benefits of anticonvulsant therapy. Developmental medicine and child neurology. 2015;57 Suppl 3:40-3.
21. Vesoulis ZA, Mathur AM. Advances in management of neonatal seizures. Indian journal of pediatrics. 2014;81(6):592-8.

22. Weeke LC, Van Rooij LG, Toet MC, Groenendaal F, de Vries LS. Neuroimaging in neonatal seizures. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*. 2015;17(1):1-11; quiz
23. Zeller B, Giebe J. Pharmacologic Management of Neonatal Seizures. *Neonatal network : NN*. 2015;34(4):239-44.
24. Glass HC. Neonatal seizures: advances in mechanisms and management. *Clinics in perinatology*. 2014;41(1):177-90.
25. Watanabe K. Neurophysiological aspects of neonatal seizures. *Brain & development*. 2014;36(5):363-71.
26. Oscar P, Israel A. Convulsiones neonatales. *Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría*. 2017;37(3):130-3.
27. Jensen FE. Neonatal seizures: an update on mechanisms and management. *Clinics in perinatology*. 2009;36(4):881-900.
28. Cuentas Cervantes R, Rivera Parra LM, Consuegra RS. Convulsiones neonatales: actualización CCAP. 2015;14(3):21-31.
29. Volpe JJ. Neonatal seizures: current concepts and revised classification. *Pediatrics*. 1989;84(3):422-8.
30. Hellström-Westas L, Boylan G, Ågren J. Systematic review of neonatal seizure management strategies provides guidance on anti-epileptic treatment. *Acta Paediatrica*. 2015;104(2):123-9.
31. Booth D, Evans DJ. Anticonvulsants for neonates with seizures. *The Cochrane Library*. 2004.
32. Painter MJ, Scher MS, Stein AD, Armatti S, Wang Z, Gardiner JC, et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(7):485-9.
33. Mruk AL, Garlitz KL, Leung NR. Levetiracetam in neonatal seizures: a review. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 2015;20(2):76-89.

34. Neininger MP, Ullmann M, Dahse AJ, Syrbe S, Bernhard MK, Frontini R, et al. Use of levetiracetam in neonates in clinical practice: a retrospective study at a german university hospital. *Neuropediatrics*. 2015;46(05):329-34.
35. Khan O, Cipriani C, Wright C, Crisp E, Kirmani B. Role of intravenous levetiracetam for acute seizure management in preterm neonates. *Pediatric neurology*. 2013;49(5):340-3.
36. Koklu E, Ariguloglu EA, Koklu S. Levetiracetam-Induced anaphylaxis in a neonate. *Pediatric neurology*. 2014;50(2):192-4.
37. Griesmaier E, Stock K, Medek K, Stanika RI, Obermair GJ, Posod A, et al. Levetiracetam increases neonatal hypoxic-ischemic brain injury under normothermic, but not hypothermic conditions. *Brain research*. 2014;1556:10-8.
38. Vento M, De Vries L, Alberola A, Blennow M, Steggerda S, Greisen G, et al. Approach to seizures in the neonatal period: a European perspective. *Acta Paediatrica*. 2010;99(4):497-501.
39. Hall RT, Hall FK, Daily DK. High-dose phenobarbital therapy in term newborn infants with severe perinatal asphyxia: a randomized, prospective study with three-year follow-up. *The Journal of pediatrics*. 1998;132(2):345-8.
40. Evans DJ, Levene M, Tsakmakis M. Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;3.
41. Ajayi OA, Oyaniyi OT, Chike-Obi UD. Adverse effects of early phenobarbital administration in term newborns with perinatal asphyxia. *Tropical Medicine & International Health*. 1998;3(7):592-5.
42. Bertrán Faundez M, Varela Estrada X. Actualización en el manejo de convulsiones neonatales. *Rev pediátr electrón*. 2014;11(3):31-8.
43. Guevara OC. Correlación Clínica Y Electroencefalográfica De Las Crisis Neonatales. Hospital Pediátrico "Dr. Agustín Zubillaga". 2011.

## ANEXOS

### Instrumento de recolección de la información

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON CRISIS CONVULSIVAS EN EL PERÍODO NEONATAL A LOS DOS AÑOS DE EDAD, ATENDIDOS EN EL DEPARTAMENTO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ, EN EL PERÍODO DE ENERO 2014 A JUNIO

2015

Ficha No: \_\_\_\_\_ Expediente: \_\_\_\_\_

Fecha de ingreso: \_\_\_\_\_ Fecha de seguimiento a los dos años: \_\_\_\_\_

#### Características del paciente

- |   |                  |                 |
|---|------------------|-----------------|
|   | Ciudad de México | _____           |
|   | Estado de México | _____           |
|   | Guerrero         | _____           |
| 1. Procedencia caso                         | Morelos          | _____           |
|   | Puebla           | _____           |
|   | Veracruz         | _____           |
| 2. Sexo del recién nacido                   | Femenino _____   | Masculino _____ |
| 3. Edad gestacional al nacimiento (semanas) | _____            |                 |
| 4. Peso al nacimiento (gr)                  | _____            |                 |
| 5. APGAR                                    | 1 MINUTO _____   | 5 MINUTOS _____ |

#### Presentación clínica

- |  |                      |       |
|--|----------------------|-------|
| 6. Tipo de presentación de la convulsión | Tónica               | _____ |
|  | Clónica              | _____ |
|  | Mioclónica           | _____ |
|  | Sutil                | _____ |
|  | Tónico clónica       | _____ |
|  | Clónica - mioclónica | _____ |
|  | Tónica - mioclónica  | _____ |
|  | Otras                | _____ |

7. Otras manifestaciones que se presentaron al momento de las crisis convulsivas.

Espasmo del sollozo	_____
Espasticidad	_____
Apnea	_____
Bradicardia	_____

8. Edad al momento de aparición de la convulsión \_\_\_\_\_ (días)

DE 0 A < 3 DÍAS	_____
DE 3 A 7 DÍAS	_____
DE 8 A 10 DÍAS	_____
MÁS DE 10 DÍAS	_____

9. ETIOLOGIA PROBABLE

HEMORRAGIA INTERVENTRICULAR	_____
ASFIXIA PERINATALA / EHI	_____
ALTERACIONES METABÓLICAS	_____
INFECCIONES	_____
MALFORMACIONES DEL SNC	_____
OTRAS	_____
NO SE REPORTAN MANIFESTACIONES ASOCIADAS	_____

### Resultado de prueba de imagen y de neurofisiología

10. ULTRASONIDO TRANSFONTANELAR

NORMAL	_____
ALTERADO	_____
NO SE REALIZÓ	_____

11. TAC

NORMAL	_____
ALTERADO	_____
NO SE REALIZÓ	_____

12. EEG

NORMAL	_____
ALTERADO	_____
NO SE REALIZÓ	_____

13. RM

NORMAL	_____
ALTERADO	_____
NO SE REALIZÓ	_____

14. DURACIÓN DE LAS CONVULSIONES	Un evento (1 días)	_____
	Más de un evento ( de 2 a 29 días)	_____
	Persiste (más de un mes)	_____
	No registrado	_____

**Tratamiento anticonvulsivante**

15. Recibe más de un anticonvulsivamente	Recibe un solo tipo	_____
	Recibe más de un tipo	_____
	No se dio Tratamiento	_____
	Total	_____
16. Anticonvulsivantes utilizados	Levetiracetam	_____
	Fenobarbital	_____
	Fenitoina	_____
	Midazolam	_____
	Ácido valproico	_____
	Vecuronio	_____
	Valproato	_____
	Carbamazepina	_____
	Clonazepán	_____
	Vigabatrina	_____
17. Duración del tratamiento	Otro	_____
	No recibe tratamiento	_____
	Menor de 6 meses	_____
	De 6 meses a menor de 12 meses	_____
	De 12 a 24 meses	_____
	Tiempo en meses	_____
18. Crisis ceden con el tratamiento	NO	
	SI	
	No se tiene el dato disponible	

## Secuelas

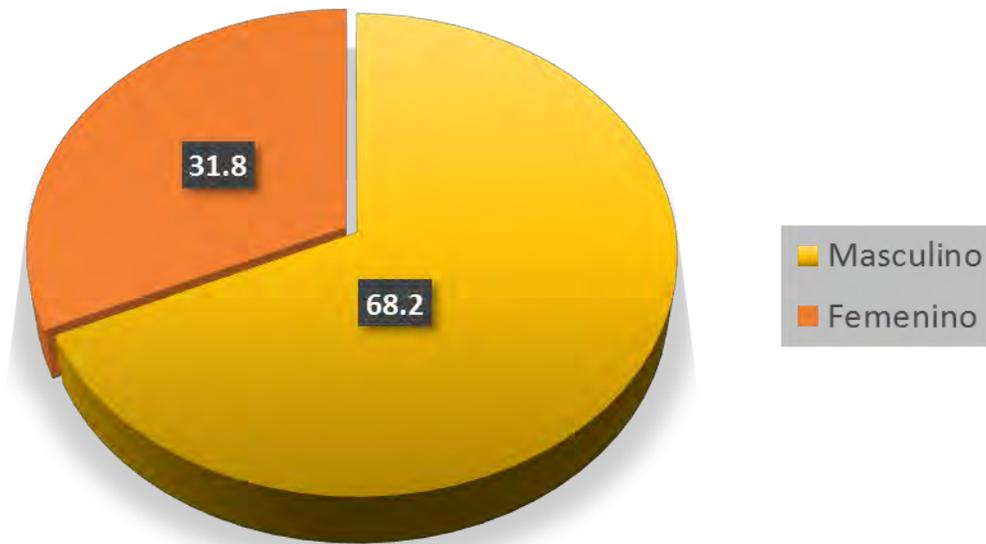
19. Frecuencia de secuelas	SI	_____
	NO	_____
20. Grado de secuelas (discapacidad)	Algún tipo de discapacidad mayor	_____
	Únicamente discapacidad menor	_____
	No se reportan	_____
21. Secuelas	<b>Discapacidades menores*</b>	_____
	Visuales	_____
	Cognitivas	_____
	Conductuales	_____
	Lenguajes	_____
	<b>Discapacidades mayores*</b>	_____
	Motoras	_____
	Retraso del desarrollo psicomotor	_____
	Retraso global del desarrollo	_____
	<b>No se reportan secuelas</b>	_____

## Otras comorbilidades neonatales

22. Presencia de otras comorbilidades	Si	_____
	No	_____
23. Tipo de comorbilidades	Respiratoria	_____
	Vascular	_____
	Quirúrgica	_____
	Otras malformaciones congénitas	_____
	Otras comorbilidades neurológicas	_____
	Otras	_____

## Cuadros y gráficos adicionales

Gráfico A1: Distribución porcentual (%) por sexo de los recién nacidos que sufrieron crisis convulsivas neonatal entre enero del 2014 y junio 2015, que se les brindó seguimiento durante 2 años, en el departamento de neonatología del Hospital infantil de México Federico Gómez.



Fuente: Expediente clínico

Cuadro A1: Edad gestacional al nacimiento (semanas) y peso al nacer (gr) de los recién nacidos que sufrieron crisis convulsivas neonatal entre enero del 2014 y junio 2015, que se les brindó seguimiento durante 2 años, en el departamento de neonatología del Hospital infantil de México Federico Gómez.

	EDAD GESTACIONAL AL NACIMIENTO (SEMANAS)	PESO AL NACER (gr)
n	44	44
Media	36.3	2546.3
Mediana	37.1	2645.0
Desviación estándar	3.9	940.5
Mínimo	27	880
Máximo	41	5600

Fuente: Expediente clínico

Cuadro A2: Asociación entre la edad al momento de aparición de la convulsión y probable causa de la convulsión según grupo de edad gestacional al nacimiento, en los recién nacidos que sufrieron crisis convulsivas neonatal entre enero del 2014 y junio 2015, que se les brindó seguimiento durante 2 años, en el departamento de neonatología del Hospital infantil de México Federico Gómez.

EDAD GESTACIONAL			PATOLOGIA												Total	
			HIV		AP		AM		INF		MSNC		NINGUNA			
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Pretérmino Extremo (<28 sg)	EDAD DE INICIO	DE 3 A 7 DÍAS	0	0.0	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	100.0
	Total		0	0.0	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	100.0
Muy pretérmino (de 28 a <32 sg)	EDAD DE INICIO	DE 0 A < 3 DÍAS	0	0.0	1	50.0	1	50.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	100.0
		MÁS DE 10 DÍAS	3	75.0	0	0.0	1	25.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	100.0
	Total		3	50.0	1	16.7	2	33.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	6	100.0
Pretérmino moderado ( de 32 a <34 sg)	EDAD DE INICIO	DE 0 A < 3 DÍAS	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	100.0	0	0.0	1	100.0
		MÁS DE 10 DÍAS	1	50.0	1	50.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	100.0
	Total		1	33.3	1	33.3	0	0.0	9	0.0	1	33.3	0	0.0	3	100.0
Pretérmino tardío ( de 34 a <37 sg)	EDAD DE INICIO	DE 0 A < 3 DÍAS	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0			0	0.0	1	100.0
		DE 3 A 7 DÍAS	1	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	100.0
		DE 8 A 10 DÍAS	1	25.0	1	25.0	2	50.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	100.0
		MÁS DE 10 DÍAS	0	0.0	1	50.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	50.0	2	100.0
	Total		2	25.0	3	37.5	2	25.0	0	0.0	0	0.0	1	12.5	8	100.0
A término (de 37- <42 sg)	EDAD DE INICIO	DE 0 A < 3 DÍAS	0	0.0	1	33.3	1	33.3	0	0.0	0	0.0	1	33.3	3	100.0
		DE 3 A 7 DÍAS	2	50.0	0	0.0	1	25.0	1	25.0	0	0.0	0	0.0	4	100.0
		DE 8 A 10 DÍAS	1	16.7	1	16.7	3	50.0	1	16.7	0	0.0	0	0.0	6	100.0
		MÁS DE 10 DÍAS	1	7.7	1	7.7	4	30.8	1	7.7	2	15.4	4	30.8	13	100.0
	Total		4	15.4	3	11.5	9	34.6	3	11.5	2	7.7	5	19.2	26	100.0
Total	EDAD DE INICIO	DE 0 A < 3 DÍAS	0	0.0	3	42.9	2	28.6	0	0.0	1	14.3	1	14.3	7	100.0
		DE 3 A 7 DÍAS	3	50.0	0	0.0	2	33.3	1	16.7	0	0.0	0	0.0	6	100.0
		DE 8 A 10 DÍAS	2	20.0	2	20.0	5	50.0	1	10.0	0	0.0	0	0.0	10	100.0
		MÁS DE 10 DÍAS	5	23.8	3	14.3	5	23.8	1	4.8	2	9.5	5	23.8	21	100.0
	Total		10	22.7	8	18.2	14	31.8	3	6.8	3	6.8	6	13.6	44	100.0

\*No se observaron diferencias significativas entre los grupos (Chi<sup>2</sup>: p>0.05)

HIV=Hemorragia intraventricular; AP=Asfisia perinatal / Encefalopatía hipóxica isquémica; AM=Alteraciones metabólicas; INF=Infecciones

Fuente: Expediente clínico

Cuadro A3: Edad gestacional al nacimiento y tratamiento anticonvulsivante recibo, en recién nacidos que sufrieron crisis convulsivas neonatal entre enero del 2014 y junio 2015, que se les brindó seguimiento durante 2 años, en el departamento de neonatología del Hospital infantil de México Federico Gómez (n=33).

	LEVETIRACETAM	FENOBARBITAL	FENITOINA	MIDAZOLAM	ACIDO VALPROICO	VECURONIO	VALPROATO	CARBAMAZEPINA	CLONAZEPAN	VIGABATRINA	TOTAL
Pretérmino Extremo	1	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Muy pretérmino	3	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tardío	5	63	4	50	3	38	1	13	0	0	0
A término	11	52	10	48	8	38	3	14	2	10	1
Total	20	61	14	42	11	33	6	18	2	6	1

\*No se observaron diferencias significativas entre los grupos (Chi<sup>2</sup>: p>0.05)

Pretérmino Extremo (<28 sg)

Muy pretérmino (de 28 a <32 sg)

Pretérmino moderado (de 32 a < 34 sg)

Tardío (de 34 a <37 sg)

A término (de 37 a < 42 sg)

Fuente: Expediente clínico

Cuadro A4: Edad gestacional al nacimiento, tratamiento anticonvulsivante recibido y duración del tratamiento, en recién nacidos que sufrieron crisis convulsivas neonatal entre enero del 2014 y junio 2015, que se les brindó seguimiento durante 2 años, en el departamento de neonatología del Hospital infantil de México Federico Gómez (n=33).

	LEVETIRACETAM		FENOBARBITAL		FENITOINA		MIDAZOLAM		ACIDO VALPROICO		VECURONIO		VALPROATO		CARBAMAZEPINA		CLONAZEPAN		VIGABATRINA		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO*		
	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	M (SD)	Md (Rango)		
Pretérmino Extremo (n=1)	1	100	0	0	0	0	1	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6 (6)	6 (6-6)
Muy pretérmino (n=3)	3	100	0	0	0	0	1	33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8 (3)	8 (5-11)
Tardío (n=8)	5	63	4	50	3	38	1	13	0	0	0	0	1	13	1	13	0	0	0	0	0	12.8 (9)	11 (2-24)
A término (n=21)	11	52	10	48	8	38	3	14	2	10	1	5	1	5	0	0	1	5	1	5	14.2 (7.5)	12 (1-24)	
Total (n=33)	20	61	14	42	11	33	6	18	2	6	1	3	2	6	1	3	1	3	1	3	13 (7.6)	11 (1-24)	

\*No se observaron diferencias significativas entre los grupos según grupo de edad gestacional (Prueba de ANOVA:  $p > 0.05$ ) y según categorías agrupadas pretérmino versus a término (prueba de T de Student;  $p > 0.05$ )

Pretérmino Extremo (<28 sg)

Muy pretérmino (<32 sg)

Tardío (<37 sg)

A término (37-40 sg)

Fuente: Expediente clínico

Cuadro A5: Edad gestacional al nacimiento, tratamiento anticonvulsivante recibido y duración del tratamiento, en recién nacidos que sufrieron crisis convulsivas neonatal entre enero del 2014 y junio 2015, que se les brindó seguimiento durante 2 años, en el departamento de neonatología del Hospital infantil de México Federico Gómez (n=33).

	ANTICONVULSIVANTES										CONTROL DE LAS CRISIS													
	LEVETIRA-CETAM		FENOBAR-BITAL		FENITOI-NA		MIDAZO-LAM		ACIDO VALPROI-CO		VECURO-NIO		VALPRO-ATO		CARBAMA-ZEPINA		CLONA-ZEPAN		VIGABA-TRINA		NO SI			
	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	
Pretérmino Extremo (n=1)	1	100	0	0	0	0	1	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	1	100.0
Muy pretérmino (n=3)	3	100	0	0	0	0	1	33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	2	100.0
Tardío (n=8)	5	63	4	50	3	38	1	13	0	0	0	0	1	13	1	13	0	0	0	0	4	44.4	5	55.6
A término (n=21)	11	52	10	48	8	38	3	14	2	10	1	5	1	5	0	0	1	5	1	5	5	26.3	14	73.7
Total (n=33)	20	61	14	42	11	33	6	18	2	6	1	3	2	6	1	3	1	3	1	3	9	29	22	71

\*No se observaron diferencias significativas entre los grupos (Chi<sup>2</sup>: p>0.05)

Pretérmino Extremo (<28 sg)

Muy pretérmino (<32 sg)

Tardío (<37 sg)

A término (37-40 sg)

Fuente: Expediente clínico