



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“CARACTERIZACIÓN DE LAS CONVULSIONES NEONATALES EN
LOS NEONATOS ATENDIDOS, EN EL DEPARTAMENTO DE
NEONATOLOGÍA, DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA,
DURANTE EL PERIODO ENERO 2011 A DICIEMBRE 2017.”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA

PRESENTA:

DR. MARCO TULIO DOMÍNGUEZ AGUILUZ

TUTOR:

DR. CARLOS LÓPEZ CANDIANI





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.


**“CARACTERIZACIÓN DE LAS CONVULSIONES
NEONATALES EN LOS NEONATOS ATENDIDOS, EN EL
DEPARTAMENTO DE NEONATOLOGÍA, DEL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA, DURANTE EL PERIODO
ENERO 2011 A DICIEMBRE 2017.”**



**DR. JOSÉ NICOLÁS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. CARLOS LÓPEZ CANDIANI
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD EN
NEONATOLOGÍA Y TUTOR**

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	3
2. MARCO TEÓRICO.....	4
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
4. JUSTIFICACIÓN.....	10
5. OBJETIVOS.....	11
6. DISEÑO METODOLÓGICO.....	11
7. MÉTODO.....	15
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	15
9. RESULTADOS.....	15
10. DISCUSIÓN.....	20
11. CONCLUSIONES.....	27
12. REFERENCIAS.....	28

1. INTRODUCCIÓN

Las convulsiones neonatales son eventos que se presentan en los niños desde tiempos inmemorables. El periodo neonatal constituye la edad en la que con más frecuencia se presentan los eventos convulsivos en la vida. ⁽¹⁾ En el libro de clásicos de inicios de la medicina China se menciona a la enfermedad como un choque emocional de una mujer embarazada a causa de las convulsiones de su hijo. ⁽²⁾

Durante el periodo neonatal, las enfermedades del sistema nervioso neonatal se manifiestan principalmente por convulsiones y frecuentemente se relacionan con un resultado desfavorable, como discapacidad intelectual, parálisis cerebral, epilepsia e incluso la muerte. ^(1, 3, 4) Además de requerir costosas terapias de por vida y apoyo social y académico.

La relativa excitabilidad del cerebro neonatal en desarrollo, así como al alto riesgo de lesión cerebral debido a hipoxia-isquemia global, accidente cerebrovascular y hemorragia intracraneal, coloca a los recién nacidos en condición de alto riesgo para padecer convulsiones. ⁽⁵⁾

El diagnóstico de las convulsiones en los neonatos presenta más desafíos que para cualquier otro periodo de vida. Porque muchos movimientos en el recién nacido pueden parecer anormales y en el otro extremo la mayoría de las convulsiones se han reportado de naturaleza subclínica. ^(1, 6) Por lo que es necesario apoyarse en video electroencefalografía (vEEG) para hacer un diagnóstico certero. ⁽⁷⁾

Debido a una mejor atención médica perinatal se ha incrementado la tasa de supervivencia y con ello también los pacientes que padecen secuelas neurológicas derivadas de su periodo neonatal. Por tanto las crisis convulsiones y sus causas continúan siendo un reto en la atención de los recién nacidos. ^(8, 9, 10)

El objetivo de este estudio fue identificar las etiologías de las convulsiones y las características de las mismas. De esta manera reubicarnos en el contexto actual de nuestra población y readecuar las estrategias de tratamiento.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 EPIDEMIOLOGIA

La Incidencia exacta de las convulsiones neonatales es difícil de estimar porque la mayoría de los estudios de convulsiones neonatales han utilizado datos de un solo centro o información basada en la población que se basa principalmente en la observación de convulsiones clínicas en lugar de que sean identificadas por electroencefalografía (EEG) como sugiera la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE). La mayoría de las incidencias en estos estudios se encuentran entre 1 - 5 / 1000 nacidos vivos a término. Con una prevalencia en prematuros entre 1.9 y 48% comparado con 0.5% en recién nacidos de término. El riesgo de convulsiones en los recién nacidos prematuros también parece inversamente relacionado con el peso al nacer <1500 gr. (neonatos con muy bajo peso al nacer). (11, 12, 13, 14, 15, 16)

2.2 FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de las crisis agudas sintomáticas en recién nacidos se relaciona en parte con el déficit de energía asociado con la hipoxia, combinada con las propiedades únicas de las neuronas inmaduras con respecto a la expresión y acción de los receptores de neurotransmisores y el transporte de iones. (17)

Las convulsiones son causadas por una actividad neuronal hipersincrónica excitatoria excesiva o una función neuronal inhibitoria deficiente en medio de mayor densidad neuronal y mayor número de conexiones sinápticas. El cerebro del recién nacido es más propenso a la inhibición deficiente debido a que el ácido gamma-aminobutírico (GABA), el neurotransmisor inhibitor primario en el cerebro de los más maduros, tiene un efecto excitador neto en los recién nacidos. (18)

2.3 ETIOLOGIA

Determinar la etiología es muy importante porque nos permite dar tratamiento específico y brindar mejor información pronóstica. La ILAE clasifica las convulsiones neonatales en tres grupos etiológicos: genético, metabólico estructural y desconocido. Mizrahi categorizo dos grupos: las que tienen una causa identificable como convulsiones sintomáticas, (agudas y reactivas a una causa etiológica) y en el otro grupo epilepsias neonatales. (19) La mayoría de las convulsiones agudas se pueden categorizar en términos generales como:

- Encefalopatía hipóxico-isquémica.
- Accidente cerebrovascular isquémico
- Hemorragia intracraneana
- Encefalopatía epiléptica/epilepsia genética
- Infección intracraneana
- Malformación del SNC
- Metabólicas transitorias
- Errores innatos del metabolismo
- Otras desconocidas (20)

También se pueden dividir de acuerdo al tiempo de presentación en agudas y crónicas. Las convulsiones neonatales tienden a ocurrir más tarde en los bebés prematuros, probablemente debido a la diferencia en las etiologías, en comparación con los recién nacidos a término. (4, 21)

La EHI es prevalente en recién nacidos a término, con una prevalencia global según la OMS reportada de 38-48%. Hemorragias intracraneales en recién nacidos a término en el contexto de una EHI, en los pretérmino, y por causas traumáticas perinatales. Las causas metabólica transitoria hipoglucemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipernatremia. Según la guía clínica de la OMS las causas metabólicas tienen la siguiente prevalencia: hipoglucemia 3-7.5%; hipocalcemia: 2.3- 9%; y de 5.5-10.3% para las infecciones del sistema

nervioso central. (22) En un estudio publicado en 2017 en el que se caracterizaron 611 neonatos, el 13%(79) tenía epilepsia y de estos 44% fueron diagnosticados con Encefalopatía epiléptica neonatal y 83% de ellos con ETIOLOGIA genética comprobada. (23) En una serie reportada en 2016 los errores innatos eran causa de 3% y las malformaciones del SNC 4%. (20)

2.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Una convulsión se define clínicamente como una alteración paroxística en la función neurológica (es decir, función conductual, motora o autonómica). (1)

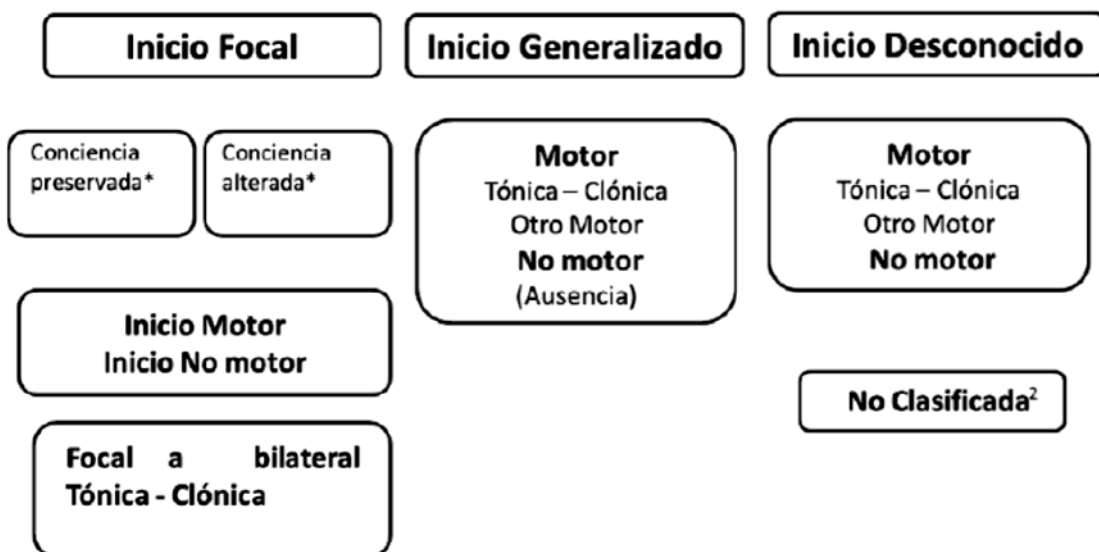
Una crisis se define como “la aparición transitoria de signos y / o síntomas debido a una actividad neuronal excesiva o sincrónica en el cerebro” (24) El primer paso en el diagnóstico sería asegurarnos que se trate de una verdadera crisis y luego clasificarla. (25) La clasificación de las convulsiones por la ILAE ha cursado por algunos cambios con el fin de hacerla más operacional el último en 2017, la figura N° 1 representa la Clasificación operacional básica y la figura 2 la Clasificación Extendida de los tipos de crisis ILAE 2017. (26)

Las crisis convulsivas se pueden acompañar de manifestaciones autonómicas como cambios en la frecuencia cardiaca, respiratoria, presión arterial, salivación y dilatación pupilar. Muy rara vez se presentan como alteración aislada. (27, 28)

El neonato que todavía no puede comunicar toda su percepción sensorial como alucinaciones visuales, olfatorias o déjá vu alteraciones eléctricas epileptiformes sin manifestación clínica a las que se le conocen como convulsiones subclínicas. Estudio Glass 2016 reporta una prevalencia del 16%, la mitad de los resultados que obtuvo Shellhass 2017 de 35%. (1, 20, 23)

FIGURANº1

Clasificación de los Tipos de Crisis, Versión Básica ILAE 2017¹

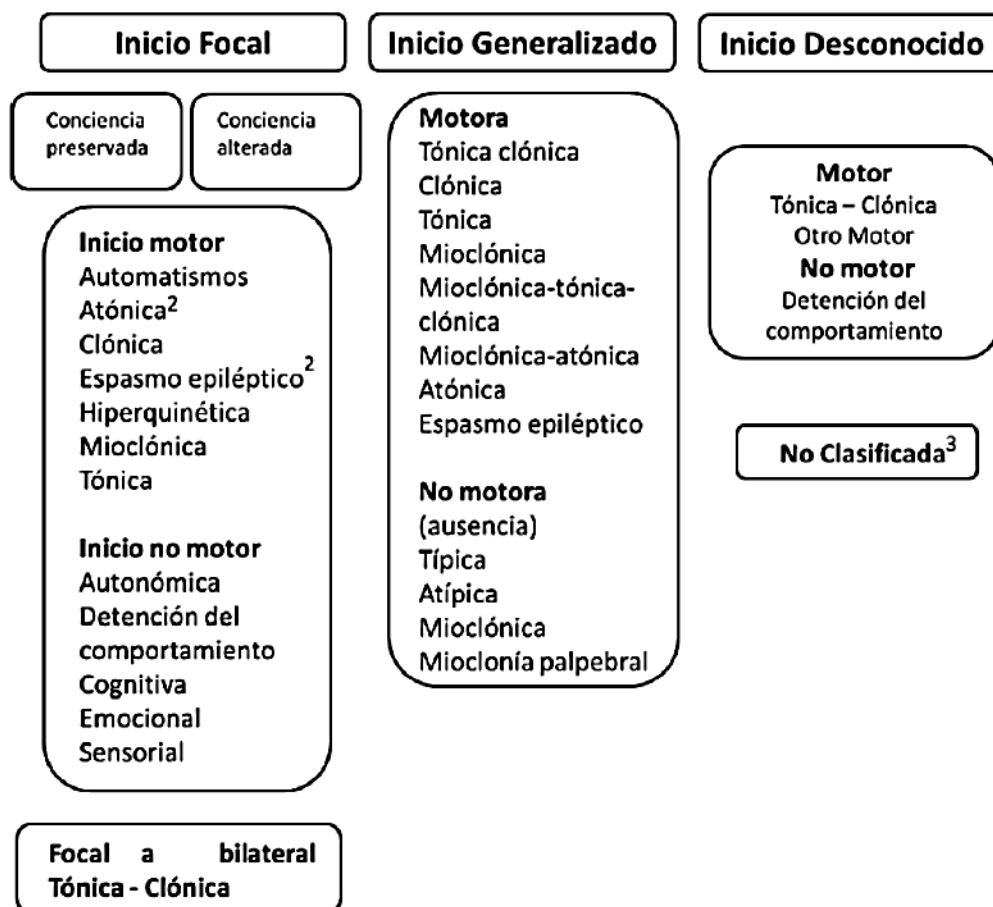


Tomado de Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58:522.

En el 2015 el Grupo de trabajo de la ILAE para la clasificación del Estatus Epiléptico publicó su propuesta de definición: Estatus Epiléptico es una condición que resulta de la falla de los mecanismos responsables de la terminación de la crisis o del inicio de mecanismos que conducen a convulsiones anormalmente prolongadas (después del punto de tiempo t1). Es una condición que puede tener consecuencias a largo plazo (después del punto de tiempo t2), incluida la muerte neuronal, la lesión neuronal y la alteración de las redes neuronales, según el tipo y la duración de las convulsiones. Además proponen que cada paciente sea clasificado en 4 ejes: semiológico, etiológico, correlación electroencefalografica y edad. (29)

FIGURANº2

Clasificación Operacional de los Tipos de Crisis, Versión Extendida ILAE 2017¹.



Tomado de Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58:522.

2.5 DIAGNOSTICO

La historia clínica y el examen físico siempre son nuestra primera herramienta diagnóstica y luego los exámenes laboratoriales orientados al interrogatorio y los hallazgos clínicos. (1)

Se debe tener un EEG en todo recién nacido en que se sospeche crisis convulsiva o en riesgo. En el EEG primero debe evaluarse su actividad de base que depende de su edad posconcepcional al momento del examen. Luego debe evaluarse si

cumple con las características de la definición de convulsión eléctrica que está definida como descarga rítmica con una duración mínima de 10 segundos, amplitud mínima de 2 microvoltios que evoluciona en frecuencia, y morfología.(1, 30) Existen otras modalidades para obtener la evaluación electroencefalografica como la electroencefalografica de amplitud integrada pero la video electroencefalografía es considerada el gold standard del diagnóstico de convulsiones neonatales dado que la mayoría de las convulsiones son subclínicas.(31)

También se deben solicitar estudios de imagen considerando las limitaciones de cada uno en el caso del ultrasonido transfontanelar útil para evaluar las lesiones periventriculares pero de escasa sensibilidad para las lesiones de sustancia blanca, lesiones de fosa posterior o subcorticales, contrario a la resonancia magnética nuclear (RMN) adecuada para las malformaciones estructurales y la extensión de las lesiones. Otro de los usos es en la predicción del neurodesarrollo. (32)

En los casos de epilepsia se deben solicitar pruebas genéticas que nos permitan proporcionar información pronostica a largo plazo que les sirva a los familiares familias como guía en el tratamiento a corto y largo plazo, además de informarles del riesgo de recurrencia para futuros embarazos. (33)

2.6 TRATAMIENTO

Todas las convulsiones deben ser tratadas. Las medidas terapéuticas son variadas como lo son la etiología de las convulsiones, en primer lugar es necesario buscar la potencial ETIOLOGIA para brindar lo antes posible el tratamiento específico de la causa para prevenir la extensión del daño y las secuelas. Además de favorecer la el control de las convulsiones por el medicamento anticonvulsivante disminuyendo o eliminando el desencadenante. (34) En ausencia de una causa evidente se debe empezar descartando hipoglicemia antes de iniciar tratamiento

anticonvulsivante. De igual manera los trastornos electrolíticos y ante la sospecha de sepsis o meningitis se deberá realizar punción lumbar e iniciar tratamiento antibiótico apropiado. (22)

Actualmente no hay un medicamento que controle más del 50% de las convulsiones sin embargo sigue siendo el Fenobarbital el medicamento de primera elección por su tolerabilidad, disponibilidad, acceso y menor riesgo de sobredosis aunque a largo plazo puede afectar el neurodesarrollo comparado con Levetiracetam. (35)

3. PRESENTACIÓN DEL PROBLEMA

Las convulsiones neonatales pueden ser el primer y único signo clínico de trastorno del sistema nervioso central en un recién nacido. Además pueden contribuir a una lesión cerebral adicional.

Son la emergencia neurológica más común en este periodo de edad. El cerebro inmaduro parece más propenso a las convulsiones que el cerebro más maduro. Las convulsiones son más comunes en el período neonatal que en cualquier otro momento a lo largo de la vida. Aumenta la incidencia con disminución de la edad gestacional y del peso al nacer y con agudeza creciente de la enfermedad.

4. JUSTIFICACIÓN

Son la emergencia neurológica más común en este periodo de edad y de controversial manejo, por lo que es importante la caracterización clínica, sociodemográfica, así como de sus complicaciones y los factores que influyen en su recurrencia. También podrá ser usada esta información para proponer protocolo de tratamiento y educar a los familiares disminuyendo la angustia que un episodio convulsivo con lleva.

5. OBJETIVO GENERAL

Caracterizar las convulsiones neonatales en los neonatos atendidos, en el Departamento de Neonatología, del Instituto Nacional de Pediatría, durante el periodo enero 2011 a diciembre 2017.

5.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ❖ Conocer la prevalencia de las enfermedades concurrentes con convulsiones en neonatos.
- ❖ Determinar las complicaciones más frecuentes asociadas a convulsiones en el periodo neonatal.
- ❖ Determinar el tipo de convulsión más frecuente.

6. DISEÑO METODOLÓGICO

Las características de la investigación son:

- A. Enfoque: cuantitativo
- B. Diseño: observacional
- C. Alcance: descriptivo
- D. Variables:
 - características sociodemográficas
 - características clínicas
 - enfermedades concurrentes
 - alteraciones electroencefalográficas
- E. Población: pacientes atendidos por “Convulsión” en el Departamento de neonatología del Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo de enero 2011 a diciembre 2017.
- F. Muestreo no probabilístico intencional: en base a criterios de inclusión y exclusión. Se realizó muestreo sistemático de todos los casos que cumplieron dichos criterios en el periodo de estudio.

G. Procedimiento y técnica de recolección de datos: llenado de encuesta mediante la consulta de los expedientes clínicos con diagnóstico de convulsión en el periodo neonatal.

6.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad: menor de 28 días
- Que hayan presentado por lo menos una convulsión.

6.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Expediente incompleto para la recolección de datos,
- Que no contaron con descripción clínica de la convulsión y EEG en el INP.
- Pacientes egresados por alta voluntaria traslado antes de su estudio completo.

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	CATEGORÍA VARIABLE	ESCALA VARIABLE	INSTRUMENTO DE MEDICIÓN
Sexo	Conjunto de características biológicas, físicas, fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos como hombre y mujer, y a los animales como macho y hembra.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Masculino Femenino	Examen físico
Edad gestacional	Duración del embarazo calculada desde el primer día de la última menstruación normal hasta el nacimiento o hasta el evento gestacional en estudio.	Cuantitativa Discreta	Semanas Completas	Calendario
Peso al nacer	Es la primera medida del peso del feto o del recién nacido hecha después del nacimiento.	Cuantitativa Continua	Gramos	Balanza
APGAR a los 5 minutos	Puntaje al 5to minuto de vida según la escala de APGAR	Ordinal	Numero	Escala de APGAR

Forma clínica de presentación	Manifestaciones objetivas, clínicamente fiables, y observadas a la exploración medica	Cualitativa Nominal Politómica	Crisis tónicas Crisis clónicas Crisis atónicas Crisis mioclónicas(26)	Examen físico
Etiología:	Enfermedad causante de la convulsión.	Cualitativa Nominal Politómica	Metabólicas Cerebrovasculares Infección Sistema Nervioso Trastornos del desarrollo Encefalopatía hipóxico-isquémica Síndromes genéticos (1)	Diagnósticos consignados
Alteración electroencefalografía	Cambios paroxísticos eléctricos medidos mediante electroencefalograma	Cualitativa Nominal Politómica	Normal Alteraciones mínimas Alteraciones moderadas trazado crítico alteraciones graves (1)	Electroencefalograma

7. MÉTODO

Para recabar la información se llevó a cabo una revisión de los expedientes clínicos para la recolección de datos en una base en el programa Microsoft Excel. Los resultados se presentan en tablas y gráficos.

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se usó el programa SPSS. Las variables cualitativas se expresan en frecuencias absolutas y porcentajes. Para variables cuantitativas se expresan en medidas de tendencia central y dispersión. (36)

9. RESULTADOS

Los pacientes con el diagnóstico de convulsiones neonatales atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo 2011-2017 fueron 74 de los cuales 20 no cumplieron con los criterios de inclusión a este estudio porque no se les realizó electroencefalograma en la institución o no contaban con descripción de la crisis convulsiva en el expediente. Se incluyó un total de 54 expedientes de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. En el periodo de 7 años del estudio se registraron 2,619 egresos de los cuales 294 fueron prematuros. La incidencia general para convulsiones neonatales fue de 20.6 por cada 1000 egresos. En los recién nacidos a término la incidencia fue de 19.8 por cada 1000 recién nacidos a término egresados y en los prematuros fue de 27.2 por cada 1000 recién nacidos prematuros egresados.

Del total de los pacientes incluidos, el 14.8% (8) fueron prematuros y 88.9% (48) recién nacidos a término. La edad gestacional fue en promedio de 38 semanas (DE 2.5), la mediana fue de 39 semanas, con valor mínimo y máximo de 28 y 41 semanas respectivamente. El peso al nacer fue en promedio de 3,011 gramos (DE 659), la mediana fue 3,150 gramos, con valor mínimo y máximo de 950 y 4,150 gramos respectivamente. El 35.2 % (19) fueron del sexo femenino y 64.8 % (35) del sexo masculino. La mediana del Apgar al primer y quinto minuto fue de 8 y 9 respectivamente.

La patología obstétrica se presentó con la frecuencia presentada en la tabla 1.

Tabla N° 1 % Frecuencia de la patología obstétrica

Patología obstétrica	%
IVU	24
Cervicovaginitis	9.3
Preeclampsia	7.4
DCP	7.4
Diabetes Mellitus	5.5
Hellp	3.7
APP	3.7
Circular de cordón	3.7
Amenaza de aborto	1.8
Hematoma retroplacentario	1.8
Oligohidramnios	1.8
Condiloma Genital	1.8
Lupus Eritematoso Sistémico	1.8
Hipotiroidismo	1.8
Eclampsia	1.8
Edad materna avanzada	1.8
Sin patología obstétrica	20.9

La edad cronológica al momento de la primera convulsión tuvo un promedio general de 9.2 días, de 8 días para los recién nacidos a término y de 18.5 días para los recién nacidos prematuros. El 25.9% de la muestra presento su primera convulsión clínica durante sus primeras 72 horas de vida y 50% de la muestra durante la primera semana de vida. En la tabla 2 se describe la distribución del motivo de consulta al ingreso.

Tabla N° 2 Motivo de Consulta al Ingreso hospitalario

Motivo de Consulta	Porcentaje % (N°)
Convulsiones	46.4 (26)
Cianosis	10.7 (6)
Dificultad Respiratoria	7.1 (4)
Neumonía	5.4 (3)
Deshidratación	5.4 (3)
Prematurez	3.6 (2)
Sepsis Neonatal Temprana	3.6 (2)
Apnea	3.6 (2)
Irritabilidad	3.6 (2)
Mielomeningocele roto	1.8 (1)
Movimientos anormales	1.8 (1)
Hiperbilirrubinemia	1.8 (1)
Bloqueo AV completo	1.8 (1)
Enfermedad Hipóxico Isquémica	1.8 (1)
Hipoglicemia	1.8 (1)

El tipo de convulsión se presentó con la siguiente distribución: 20.4% (11) tónica, 9.3% (5) clónica, 3.7% (2) atónica, 11.1% (6) sutil, 9.3% (5) Mioclónica, 42.6% (23) múltiples presentaciones, 7.4% (4) no presentó convulsión clínica o su presentación no fue consignada en el expediente. La duración de las convulsiones tuvo un promedio de 151 segundos, con una mediana de 60 segundos, valor mínimo de 10 segundos y máximo de 15 minutos. El grupo etiológico más frecuente fue el metabólico, como se observa en la tabla 3.

Tabla 3 CONVULSIONES POR GRUPO ETIOLÓGICO

Etiología	Porcentaje %	Numero pacientes
Metabólica	44.4%	24
Síndrome epiléptico neonatal	18.5%	10
Hipoxia no al nacer	14.8%	8
Desconocido	13%	7
Asfixia	7.4%	4
Infección SNC	1.8%	1
Hemorragia Intracraneal	0%	0
Error Innato del metabolismo	0%	0

El número de los episodios convulsivos clínicos en las 24 horas iniciales a la primera convulsión se presentó con una mediana de 2.5 con valores mínimos y máximo de 0 a 11 respectivamente. El antecedente de epilepsia en la familia se presentó en un 13%. Durante la hospitalización el promedio de convulsiones fue de 3.3, con una mediana de 1 y con valores mínimos y máximos que de 0 y 31 respectivamente.

Las complicaciones debidas a las convulsiones se presentaron en los siguientes valores porcentuales: estado epiléptico 7.4%, edema cerebral 5.5%, broncoaspiración 1.8%.

El 100% de los pacientes cuentan con EEG ya que era un criterio de inclusión. El 88.9% (48) de los pacientes presentaron un electroencefalograma anormal y 11.1% (6) normal. En estos pacientes los hallazgos anormales se presentaron con la siguiente frecuencia: paroxismo focal 77.8% (42), lentificación 61% (33), brote supresión 7.4% (4), paroxismo generalizado 7.4% (4).

Al momento del egreso el 33.3% de los pacientes presentaban un examen físico neurológico anormal, acompañado de los siguientes hallazgos por orden de frecuencia hipotonía 14.8% (8), hiperreflexia 11.1% (6), cuadriparesia 9.3% (5), irritabilidad, hemiparesia, y microcefalia cada uno con 1.8%. Como parte de su abordaje se realizó potenciales auditivos y/o visuales al 50% de los participantes de estos el 75% con resultados anormales.

Al 89.3% de los pacientes se le practicó estudio de imagen. Ultrasonido transfontanelar al 85.2% (46), tomografía axial computarizada al 18.5% (10), resonancia magnética nuclear al 29.6% (16). De los pacientes a los que se practicó estudio de imagen 55.6% reportó hallazgos anormales distribuidos de la siguiente manera: 18.5% (10) atrofia cortical, 11.1% (6) leucomalacia periventricular, 7.4% (4) edema cerebral, 5.5% (3) hemorragia intracraneal, 3.7% (2) hidrocefalia.

Acerca del tratamiento utilizado el 27.8% (15) fue tratado con fenobarbital, 53.7% (29) con levetiracetam, 9.3% (5) con ácido valproico, 9.3% (5) con midazolam, 38.9% (21) con fenitoina, 1.8% (1) con vigabatrina, 7.4% (4) con oxacarbazepina.

La estancia hospitalaria promedio fue de 14.3 días (DE 12), mediana de 9 días, con valores mínimos y máximos de 1 y 55 días respectivamente. El motivo de egreso fue por mejoría en el 100% (54).

La frecuencia de las etiologías de las convulsiones se muestra en la tabla 4.

TABLA N°4 ETIOLOGIA DETALLADA DE LAS CONVULSIONES.

DIAGNOSTICO	PORCENTAJE	NUMERO
<i>Hipocalcemia</i>	31.5	17
<i>Desconocida</i>	13	7
<i>Asfixia perinatal</i>	7.4	4
<i>Encefalopatía epiléptica neonatal</i>	7.4	4
<i>Paro cardiorrespiratorio</i>	5.5	3
<i>Hipernatremia</i>	3.7	2
<i>Hiperbilirrubinemia</i>	3.7	2
<i>Hipoglicemia</i>	3.7	2
<i>Síndrome dismorfologico</i>	3.7	2
<i>Síndrome convulsivo benigno</i>	3.7	2
<i>Hiponatremia</i>	1.9	1
<i>Apnea</i>	1.9	1
<i>Persistencia del conducto arterioso</i>	1.9	1
<i>Neumonía</i>	1.9	1
<i>Bloqueo AV</i>	1.9	1
<i>Choque séptico</i>	1.9	1
<i>Mielomeningocele</i>	1.9	1
<i>Hidranencefalia</i>	1.9	1
<i>Meningoencefalitis</i>	1.9	1

10. DISCUSIÓN

En el presente estudio se evaluaron las características de los pacientes egresados de la unidad de cuidados intensivos neonatales del Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo 2011 – 2017 que hayan padecido convulsiones neonatales y

cuenten con electroencefalograma hecho en la institución porque la evaluación clínica de la convulsiones en el periodo neonatal por sí sola no es confiable y podría llevarnos a sobreestimar el problema.

Para el análisis comparativo se consideraron 2 estudios realizados en la institución, publicados en el año 2001 y 2010. También se incluyó a nuestro punto de vista la mayoría de los estudios con más citas en la literatura internacional en las últimas 3 décadas y que fueron hechos tanto con muestras de poblaciones enteras como de unidades de cuidados intensivos neonatales. (12, 20, 23, 37, 38, 39, 40, 41)

La incidencia puede variar en diferentes estudios dependiendo de la edad gestacional, género, raza, condición socioeconómica y criterios de inclusión entre otros aspectos. La muestra de nuestro estudio tiene un mayor riesgo para convulsiones neonatales por ser de una unidad de cuidados intensivos centro de referencia a nivel nacional para neonatos en condición crítica. Pero guarda similitud en la muestra de otros estudios practicados en UCIN por ejemplo la proporción de recién nacidos a término (85.2%) y la edad gestacional promedio de 38 semanas. (20) En estudios que representan más a la población en general como el de Parma 2018, reportan una incidencia general menor a la nuestra de 2.29 por cada 1000 recién nacidos vivos. En recién nacidos a término de 1.1 casos por cada 1000 recién nacidos vivos y en los prematuros de 14.2 casos por cada 1000 recién nacidos vivos. Por el contrario su población esta mayormente representada por recién nacidos prematuros (66%) similar al estudio INPer 2007 con 65% de prematuros. El estudio INP 2001 reporto 153 casos por cada 1000 egresos una cifra mucho mayor a la actual. (38, 40, 42, 43).

Es un dato corroborado por diversos estudios poblacionales que la incidencia está relacionada inversamente con el bajo peso al nacer y bajo peso para la edad gestacional especialmente por debajo de 1,500 gramos. En nuestro caso encontramos el peso promedio de 3,011 gramos (DE 659). (12, 38, 39, 44)

La relación de género es de 1.9 hombres por cada mujer. Diferente a lo reportado en el estudio INP 2001, Parma 2018 y Harris 1999 donde la relación aunque pudiera aumentar la posibilidad de los hombres de padecer convulsiones neonatales no era estadísticamente significativa. (38, 39, 40)

El estudio en Parma 2018 obtuvo un riesgo de 2 y medio veces más de muerte en los recién nacidos con calificación de Apgar a los 5 minutos entre 4 y 7, y de 6 veces más cuando recibió calificación entre 0 y 3 a los 5 minutos. En nuestro estudio se registró la calificación de Apgar a los 5 minutos en el 88.9% de la muestra y en ningún expediente se encontró una calificación de Apgar a los 5 minutos inferior a 8. Por lo que no se pudo asociar la calificación de Apgar a la evolución. Esto quizás por el temor del personal en los hospitales donde nacieron a represalias legales por la asociación del Apgar y la asfixia perinatal. (38, 45)

Dentro de los factores de riesgo más reconocidos para convulsiones neonatales se encuentra el antecedente materno de diabetes mellitus, peso al nacer menor a 1,500 gramos, género masculino, prematuridad, leucomalacia periventricular. Estos factores de riesgo se presentaron en la población de estudio con la siguiente frecuencia diabetes mellitus materna 5.5%, peso bajo al nacer 14.8%, prematuridad 14.8%, género masculino 66%, leucomalacia periventricular 11%. Por sus porcentajes en la muestra carecen de valor para incidir significativamente en la presencia de convulsiones neonatales y no se confirman como factores de riesgo en el presente estudio. (16, 38, 46, 47, 48)

La edad cronológica de la primera convulsión clínica ha sido reportada que se presenta de manera más tardía en los pacientes prematuros con un promedio de 14 días. En el estudio de Harris County 50% de su población presentó la primera convulsión clínica antes de las 72 horas de vida. En la población de Shellhass el 100% de su muestra (611) convulsionó antes del séptimo día de vida. La muestra INP 2019 presentó su primera convulsión detectada por clínica antes de sus primeras 72 horas de vida en 25.9% de los casos, 50% al término de la primera semana. Un porcentaje importante (50%) se detectó posterior a la primera semana de vida. En promedio los recién nacidos a término presentaron su primera

convulsión a los 8 días de vida y los pretérmino a los 18.5 días. Si se compara con el estudio INP 2010 cuya muestra nació en el periodo de los años 2000 - 2002 la edad cronológica de la primera convulsión disminuyó en promedio de 11 a 6 días. ¿Podría deberse este hallazgo a una mejor detección de las crisis convulsivas? Sin embargo comparado a estudios con muestras más grandes y similares en características pero con capacidad de monitorización nivel IV según las guías de la Sociedad Americana de Neurofisiología Clínica, sus promedios de detección de la primera convulsión clínica son entre 27 y 48 horas, y entre el tercer y sexto día de vida se logró confirmar por medios electroencefalográficos. (20, 23, 38, 39, 49, 50)

Aunque los recién nacidos prematuros tienen un alto riesgo de hemorragia intraventricular y encefalopatía sobre todo los menores de 28 semanas de gestación, el hecho de que presenten tardíamente su primera convulsión podría deberse a los diferentes estadios de maduración del cerebro, con efectos en las vías neuronales para iniciar y mantener las descargas eléctricas. (4, 47) Llama la atención que la población de prematuros presentó la primera convulsión clínica en promedio a las 18.5 días de vida, 4 días después que el promedio en estudios contemporáneos a pesar que esta muestra cuenta con sólo 1 prematuro menor o igual a 28 semanas, que representa sólo el 12.5% del total de la muestra de pacientes prematuros.

Fue descrito por varios estudios como el de Murray publicado en 2008, la brecha existente entre la capacidad de reconocer clínicamente las convulsiones neonatales por parte del personal a cargo del cuidado del recién nacido y como estos eventos clínicos pueden sobre o subestimarse al compararse con monitorización videoelectroencefalográfica. La Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) sugiere que para definir como convulsión neonatal las alteraciones electroencefalográficas deben corresponder con los hallazgos clínicos. (50, 52) En el estudio de Glass 2016 el promedio de tiempo para detectar la primera convulsión electrográfica fue de 7 horas una vez iniciado la monitorización electrográfica. (20) Los pacientes de nuestro estudio se les evaluó con electroencefalografía convencional que en promedio dura 40 minutos. Por lo

que no hubo correlación clínica electroencefalográfica de las convulsiones. En 18.5% de la muestra no se evidenció convulsión eléctrica básicamente igual a lo reportado por Glass 2016, sin embargo el 40.7% de estos pacientes presentaba alteración no epileptiforme en su EEG. Bajo el contexto de conocimientos actuales estamos subestimando el número de convulsiones subclínicas y la correlación clínica en los casos que la tengan, ni podemos estar completamente seguros que este 18.5% de pacientes no tenían actividad epileptiforme, el estudio Glass 2016 obtuvo una mediana de 7 horas para detectar la primera convulsión después del inicio de la monitorización electroencefalográfica. Además no estimamos la carga de eventos convulsivos que como describiré en párrafos posteriores es un dato muy importante en el desenlace a corto plazo. Dejamos por tanto de tratar pacientes con crisis convulsivas y posiblemente con otras patologías como las encefalopatías que no se manifiestan obligatoriamente con actividad epiléptica pero si con alteraciones menores. En estudios con videoencefalografía las convulsiones subclínicas representan hasta 81% del total de convulsiones y cuando padece exclusivamente convulsiones subclínicas diversos estudios reportan un amplio margen de prevalencia desde el 9% en el estudio poblacional de Parma 2018 hasta 35% en el estudio de Shellhass 2017. (20, 23, 38, 50, 53)

No encontramos caracterización clínica del tipo de convulsión en los estudios publicados en los últimos 3 años, quizá porque carezca de importancia práctica ante el hecho que la mayoría de las convulsiones son exclusivamente eléctricas y la probada dificultad de identificarlas cuando se manifiestan clínicamente aún frente a personal capacitado. En nuestro caso sólo 29.6% de los expedientes revisados cuentan con cuantificación de los eventos convulsivos posterior a los referidos en su admisión, aduciendo el resto en número no cuantificado de expedientes que no presentó convulsiones durante su hospitalización. Por las mismas causas expuestas por Murray, es posible explicarnos la falta de identificación y descripción de las crisis clínicas en los expedientes tanto por parte del personal médico de admisión como del departamento de neonatología. (38) Me impresionó que el tipo de convulsión que menos fue tomada como tal es la que se presenta como “apnea” acompañada de hipotonía y cianosis al momento que

llega al área de urgencias, considerándolo en la mayoría de las ocasiones como un BRUE (del inglés "Brief Resolved Unexplained Events") o en español, eventos breves, resueltos e inexplicados. Volpe en *Neurology of the Newborn* explica el mecanismo de lesión de las convulsiones prolongadas, que es similar al que se presenta con cierta frecuencia en el área de urgencias: "Las convulsiones pueden ir acompañadas de hipoventilación y apnea, que dan lugar a hipoxemia e hipercapnia. La hipoxemia puede producir disfunción cardiovascular y lesión isquémica en el cerebro" (1)

El estudio de Newfoundland cuantificó que la mayoría (87%) de las convulsiones clínicas duraron menos de 5 minutos y el 5% más de 30 minutos. En nuestro estudio se encontró registro de la duración de las convulsiones en el 53.7% de los expedientes: 92,7% duró menos de 5 minutos y el tiempo máximo fue de 15 minutos. Con duración promedio de 2.5 minutos y mediana de 1 minuto, igual a lo publicado por Tsuchida. (30) Uno de los valores de conocer el tiempo de las convulsiones radica en su asociación con el estado epiléptico en dos fases. Primero, en el punto en el que se debe determinar que la convulsión no va ceder de manera espontánea y requiere tratamiento inmediato y segundo en qué momento se considera que la duración de la convulsión está produciendo daño irreversible y se debe aplicar el segundo medicamento. (12, 29)

Las guías clínicas de la OMS para convulsiones neonatales (CN) describen una prevalencia etiológica mundial de 38 – 48% para EHI, 3 -7.5% para hipoglicemia, 2.3 -9% para hipocalcemia y 5.5 – 10.3% para infección del SNC. Volpe estima que el 75% de la etiología se concentra en 3 causas: EHI, isquemia del SNC y hemorragia intracraneana. Las siguientes dos etiología con 5% cada una son infección y malformación del SNC. A diferencia en el presente estudio la EHI se ubica como responsable del 3.6% de las CN, isquemia cerebral 18.2%, a las causas metabólicas transitorias 43.6% dentro de las cuales está incluida la hiperbilirrubinemia (3.6%) que no está descrita en los estudios internacionales que usamos para el análisis. Cabe resaltar que los síndromes epilépticos conforman el 11% de las causas dato similar al estudio de Shellhass con prevalencia del 13%.

Por último en el 13% de la muestra no se estableció causa alguna. (1, 22, 23) En el estudio INP 2010 los pacientes al igual que en este, tenían como principal causa de las convulsiones alteraciones metabólicas (43%) y 31% desarrolló epilepsia a los 36 meses y persistencia de alteraciones en el examen neurológico a los 36 meses en el 42%. De tal manera que trastornos metabólicos transitorios en el periodo neonatal pueden estar asociados con daño permanente.

El Síndrome Epiléptico Neonatal puede presentarse relacionado o no con antecedentes familiares de convulsiones. Resultó estar presente en 4 de los 6 pacientes pertenecientes a este grupo etiológico. (54, 55, 56)

En el estudio de Glass 2016, 17% de los pacientes fallecieron o fueron enviados a cuidados paliativos. Por grupo etiológico las malformaciones del SNC formaron el 33% de este desenlace, seguido de EHI 26%, y en tercer lugar la HIC 13%. La mortalidad estuvo también fuertemente asociada a 4 aspectos: carga de convulsiones electroencefalográficas ≥ 7 , estado epiléptico (24%), falta de control de las crisis convulsivas después de la dosis de carga inicial, y las crisis convulsivas subclínicas (30%). De estos 4 aspectos cabe resaltar a la carga de convulsiones reportadas en la videoencefalografía por su asociación con el pronóstico a corto y largo plazo. Cuando presentaron ≥ 7 convulsiones eléctricas se observó también mayor estancia hospitalaria, 16 vs 12 días, mayor porcentaje de pacientes con examen neurológico anormal, 59% vs 37%.

En el caso del presente estudio el reporte del electroencefalograma no proporcionaba el número de convulsiones eléctricas sin embargo se buscó la relación entre el número de convulsiones clínicas (carga convulsiva) y otras variables a corto plazo. Ver tabla N° 5.

TABLA N°5 DIFERENCIAS EN LAS VARIABLES POR CARGA CONVULSIVA

	CARGA CONVULSIVA ≥ 7 (10)	CARGA CONVULSIVA ≤ 7 (44)
Complicaciones	50% Estatus epiléptico 33% Edema cerebral	7.2% Estado epiléptico 5.4% Edema cerebral
Alteraciones EEG	30% Patrón grave(brote-suprec)	3.7% Patrón grave(brote-supre)
Examen Neurológico	50% Anormal	32% Anormal
Etiología	50% Hipocalcemia 10% EHI 20% Isquemia SNC 20% Desconocido	44% Metabólica 18% Isquemia SNC 11% Síndrome Epiléptico 11% Desconocido
Imágenes	60% Anormal 50% Atrofia cortical	60% Anormal 20% Atrofia cortical
N° tratamiento usado	50% 2 ó más mdx.	38% 2 ó más mdx.
Días hospital	Promedio de 17.6 días	Promedio de 14.8 días
Genero	80% Masculino	66% Masculino
Edad gestacional	90% Terminó	85% Terminó

Sorprendentemente encontramos algunas similitudes con los hallazgos reportados por Glass. Según esta comparación la carga de convulsiones clínicas también está asociada a mayor frecuencia de estatus epiléptico, daño neurológico, patrón electroencefalográfico grave, anormalidad en el examen neurológico, atrofia cortical y posiblemente con mayor cantidad de crisis refractarias a la dosis de carga inicial. En este estudio con hipocalcemia como principal etiología. Prevalente en recién nacidos a término y de género masculino.

11. CONCLUSIONES

La calificación de Apgar no tuvo valor pronóstico a corto plazo.

Se encontró aumento en la frecuencia de ciertas variables como estatus epiléptico, edema cerebral, patrón electroencefalografico grave, examen neurológico anormal, atrofia cortical, numero de anticonvulsivantes utilizados y promedio de días de hospitalización en los pacientes que tuvieron mayor o igual a 7 convulsiones clínicas.

12. REFERENCIAS

1. Volpe J. Neonatal seizures. En: Volpe J. Neurology of the newborn. 6° edición, Saunders Elsevier, 2018. Cap 12: 275-318.
2. Figueroa AS; Campbell, OA. La Visión de la Epilepsia a Través de la Historia. Boletín Clínico Hospital Infantil del Estado de Sonora, 2015, vol. 32, no 2, p. 87-101.
3. Ronen GM, Buckley D, Penney S, Streiner DL. Long-term prognosis in children with neonatal seizures: a population-based study. Neurology. 2007;69(19):1816–1822
4. Pisani F, Barilli AL, Sisti L, Bevilacqua G, Seri S. Preterm infants with video-EEG confirmed seizures: outcome at 30 months of age. Brain Dev. 2008;30(1):20–30
5. Jensen FE. Developmental factors regulating susceptibility to perinatal brain injury and seizures. Curr Opin Pediatr 2006;18(6):628–33.
6. Malone A, Ryan CA, Fitzgerald A, et al. Interobserver agreement in neonatal seizure identification. Epilepsia 2009; 50:2097.
7. Wietstock SO, Bonifacio SL, Sullivan JE, et al. Continuous Video Electroencephalographic (EEG) Monitoring for Electrographic Seizure Diagnosis in Neonates: A Single-Center Study. J Child Neurol 2016; 31:328.
8. Moore T, Hennessy EM, Myles J, Johnson SJ, Draper ES, Costeloe KL, et al. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. BMJ 2012;345, e7961.

9. Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett CM, Cladis F, Davis PJ. Outcomes for extremely premature infants. *Anesth Analg* 2015;120:1337e51.
10. Uria-Avellanal C, Marlow N, Rennie JM. Outcome following neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013;18(4):224–32.
11. Vasudevan C, Levene M. Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. *Seminars in fetal & neonatal medicine*, Agosto 2013, vol 18, N°4:185-191.
12. Ronen GM, Penney S, Andrews W. The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland: a population-based study. *J Pediatr*. 1999;134:71-75
13. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 2010;51:676–685.
14. Shah DK, Zempel J, Barton T, Lukas K, Inder TE. Electrographic seizures in preterm infants during the first week of life are associated with cerebral injury. *Pediatr Res*. 2010;67(1):102–106
15. Davis AS, Hintz SR, Van Meurs KP, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Seizures in extremely low birth weight infants are associated with adverse outcome. *J Pediatr*. 2010;157 (5):720–5.e1, 2
16. Kohelet D, Shochat R, Lusky A, Reichman B. Israel Neonatal Network. Risk factors for neonatal seizures in very low birthweight infants: populationbased survey. *J Child Neurol* 2004;19:123e8.
17. Silverstein FS, Jensen FE. Neonatal seizures. *Ann Neurol* 2007;62:112e20.

18. Kirmse K, Witte OW, Holthoff K. GABAergic depolarization during early cortical development and implications for anticonvulsive therapy in neonates. *Epilepsia*. 2011;52(9):1532–1543
19. Mizrahi EM, Watanabe K. Symptomatic neonatal seizures. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*, 3rd, Roger J, Bureau M, Dravet CH, et al (Eds), John Libbey, 2002. p.15
20. Glass HC, Shellhaas RA, Wusthoff CJ, et al. Contemporary profile of seizures in neonates: a prospective cohort study. *J Pediatr* 2016;174:98–103.
21. Chapman KE, Mizrahi EM, Clancy, RR. Neonatal seizures. In: *Wyllie's Treatment of Epilepsy: Principles and Practice*, 5th, Lippincott, Williams & Wilkens, Philadelphia.
22. WORLD HEALTH ORGANIZATION, et al. *Guidelines on neonatal seizures*. World Health Organization, 2011.
23. Shellhaas RA, Wusthoff CJ, Tsuchida TN, et al. Profile of neonatal epilepsies: Characteristics of a prospective US cohort. *Neurology* 2017; 89:893.
24. Fisher RS, Boas WV, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470–472.
25. Brodtkorb E. Common imitators of epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl* 2013;196:5–10.
26. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58:522.

27. Dang LT, Shellhaas RA. Diagnostic yield of continuous video electroencephalography for paroxysmal vital sign changes in pediatric patients. *Epilepsia* 2016; 57:272.
28. Mizrahi EM, Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures. *Neurology* 1987; 37:1837.
29. E. Trinka, H. Cock, D. Hesdorffer, A.O. Rossetti, I.E. Scheffer, S. Shinnar, et al. A definition and classification of status epilepticus—Report of the ILAE Task Force on classification of status epilepticus *Epilepsia*, 56 (2015), pp. 1515-1523
30. Tsuchida TN, Wusthoff CJ, Shellhaas RA, et al; American Clinical Neurophysiology Society Critical Care Monitoring Committee. American Clinical Neurophysiology Society standardized EEG terminology and categorization for the description of continuous EEG monitoring in neonates: report of the American Clinical Neurophysiology Society Critical Care Monitoring Committee. *J Clin Neurophysiol.* 2013;30(2):161–173
31. Wietstock SO, Bonifacio SL, Sullivan JE, Nash KB, Glass HC. Continuous video electroencephalographic (EEG) monitoring for electrographic seizure diagnosis in neonates: a single-center study. *J Child Neurol.* 2016;31(3):328–332
32. Van't Hooft J, van der Lee JH, Opmeer BC, et al. Predicting developmental outcomes in premature infants by term equivalent MRI: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2015;4:71
33. Scheffer IE. Genetic testing in epilepsy: what should you be doing? *Epilepsy Curr* 2011; 11:107.

34. Slaughter LA, Patel AD, Slaughter JL. Pharmacological treatment of neonatal seizures: a systematic review. *J Child Neurol* 2013; 28:351.
35. NL Maitre NL, Smolinsky C, Slaughter JL et al. Adverse neurodevelopmental outcomes after exposure to phenobarbital and levetiracetam for the treatment of neonatal seizures. *Journal of Perinatology* (2013) 33, 841–846; doi:10.1038/jp.2013.116; published online 19 September 2013.
36. Hernandez S. Metodología de la Investigación, cuarta ed., México, McGraw-Hill, 2006, ISBN 978-970-10-5753-7.
37. RÍOS FLORES, Braulio A., et al. Prevalencia de crisis convulsivas neonatales en el Instituto Nacional de Perinatología. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 2007, vol. 8, no 4, p. 360-366.
38. Pisani F, Facini C, Bianchi E, et al. Incidence of neonatal seizures, perinatal risk factors for epilepsy and mortality after neonatal seizures in the province of Parma, Italy. *Epilepsia* 2018; 59:1764.
39. Saliba RM, Annegers FJ, Waller DK, Tyson JE, Mizrahi EM. Incidence of neonatal seizures in Harris county, Texas, 1992–1994. *Am J Epidemiol* 1999;150:763–769.
40. Pérez Alcantar M. Etiología de las crisis convulsivas neonatales en la terapia intensiva neonatal del Instituto Nacional de Pediatría [tesis de especialidad]. [Ciudad Universitaria (México)]: Universidad Nacional Autónoma de México; 2001. 29 p.
41. Salgado Hernández K. Relación etiológica de convulsiones neonatales con el desarrollo de epilepsia a los 36 meses. Seguimiento en el Instituto Nacional de

Pediatría [tesis de especialidad]. [Ciudad Universitaria (México)]: Universidad nacional Autónoma de México; 2010. 39 p.

42. Sankar MJ et al (2007). Seizures in the newborn. All India Institute of medical sciences (AIIMS) – Neurosciences intense care unit (NICO) protocols.

43. Garcias Da Silva LF, Nunes ML, Da Costa JC (2004) Risk factors for developing epilepsy after neonatal seizures. *Pediatric Neurology*, 30: 271-7.

44. Lanska MJ, Lanska DJ, Baumann RJ, et al. A population-based study of neonatal seizures in Fayette County, Kentucky. *Neurology*. 1995;45:724-732.

45. Holden KR, Mellits ED, Freeman JM. Neonatal seizures. I. Correlation of prenatal and perinatal events and outcomes. *Pediatrics*.1982; 70:165–76.

46. Glass HC, Pham TN, Danielsen B, Towner D, Glidden D, Wu YW. Antenatal and intrapartum risk factors for seizures in term newborns: a population-based study, California 1998e2002. *J Pediatr* 2009; 154:24-28.e1.

47. Saliba RM, Annegers FJ, Waller DK, Tyson JE, Mizrahi EM. Risk factors for neonatal seizures: a population-based study, Harris County, Texas 1992e1994. *Am J Epidemiol* 2001; 154:14-20.

48. Kohelet D, Shochat R, Lusky A, et al. Risk factors for seizures in very low birthweight infants with periventricular leukomalacia. *J Child Neurol* 2006; 21: 965e70.

49. Shellhaas RA, Chang T, Tsuchida T, et al. The American Clinical Neurophysiology Society's guideline on continuous electroencephalography monitoring in neonates. *J Clin Neurophysiol* 2011; 28:611–617.

50. Murray DM, Boylan GB, Ali I, et al. Defining the gap between electrographic seizure burden, clinical expression and staff recognition of neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008; 93: F187-F191.
51. Soul, J.S. Acute symptomatic seizures in term neonates: Etiologies and treatments (2018) *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 23 (3), pp. 183-190.
52. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised Terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia.* 2010; 51:676–85.
53. Shellhaas RA. Continuous long-term electroencephalography: the gold standard for neonatal seizures diagnosis. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015; 20:149–53.
54. Shellhaas R. Etiology and prognosis of neonatal seizures. 2019. UpToDate, www.uptodate.com/contents/neonatal-epilepsy-syndromes.
55. Newman TB, Wu YW, Kuzniewicz MW, et al. Childhood Seizures After Phototherapy. *Pediatrics.* 2018; 142(4): e20180648.
56. Shellhaas R. Etiology and prognosis of neonatal seizures. 2019. UpToDate, www.uptodate.com/contents/clinical-features-evaluation-and-diagnosis-of-neonatal-seizures.