



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR EDUARDO
LICEAGA"**

**FRECUENCIA DE USO DE ANTIEPILEPTICOS EN
PACIENTES RECIÉN NACIDOS DE 28 A 42 SEMANAS DE
GESTACIÓN**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

**PRESENTA
DRA. ROMINA GABRIELA VIDAL SÁNCHEZ**

**TUTOR DE TESIS:
DR. JOSE MANUEL ORTEGA CRUZ
SERVICIO DE NEONATOLOGÍA, HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

Facultad de Medicina

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2019





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

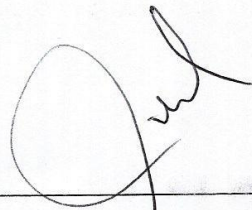


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

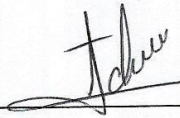
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

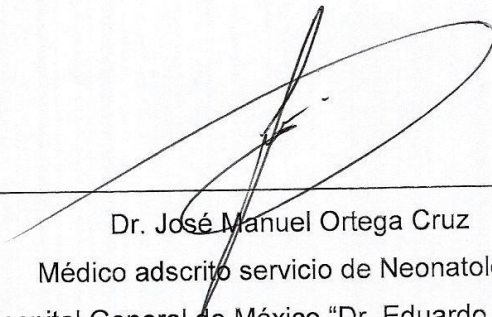
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



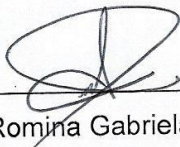
Dr. Carlos Fernando Mosqueira Mondragón
Jefe del servicio de Pediatría
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"



Dra. María Teresa Chavarría Jiménez
Coordinadora de educación, servicio de Pediatría
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"



Dr. José Manuel Ortega Cruz
Médico adscrito servicio de Neonatología
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"



Dra. Romina Gabriela Vidal Sánchez
Médico residente de la especialidad en Pediatría
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Ser Pediatra es:

Amar a los hijos de otro como si fueran tus hijos,
Ver la sonrisa de un niño y sentirla en tu corazón,
No escuchar su llanto cuando te acercas a él,
Estar dispuesto a entregarlo todo por la salud de ellos,
Es otra forma de amor, guiada por la mano de Dios

Anónimo

Un niño siempre puede enseñar tres cosas a un adulto:

A ponerse contento sin motivo

A estar siempre ocupado con algo

Y a saber exigir con todas sus fuerzas aquello que más desea.

Paulo Coelho

Siembra en los niños ideas buenas aunque no las entiendan,

Los años se encargarán de descifrarlas en su entendimiento

Y de hacerlas florecer en su corazón.

María Montessori.

Sólo con el corazón se puede ver bien, lo esencial es invisible para los ojos.

El Principito

El cansancio se borra.... Cuando el sueño se va alcanzando.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por guiarme a través del camino en todo momento, porque pese a grandes pruebas, me ha permitido llegar a este punto de sueños y metas realizadas.

A mis Padres: por su apoyo incondicional, por criarme entorno a una familia amorosa, noble y llena de los valores más puros y sinceros, por enseñarme que se debe compartir y amar siempre, sin esperar nada a cambio.

Papá: Jorge Vidal, has sido mi superhéroe en todo momento, gracias por las noches de desvelo y estudio juntos, porque desde pequeña me has apoyado de forma incondicional y has creído en mi en todo momento, gracias por hacer que cada una de mis tareas escolares se transformaran en proyectos de vida personal y profesional que me han convertido en lo que soy ahora.

Mamá: Ma. Guadalupe, eres mi ejemplo de vida a seguir, siempre dispuesta a luchar por tu familia sin importar el cansancio físico y emocional que ello implique, gracias por estar siempre al pie del cañón cuidando de tu niña, gracias por demostrarme que todo se puede hacer posible si lo deseas con el corazón, que no es imposible ser una mujer dedicada a su trabajo y al mismo tiempo a su familia.

A mis primos: Mariana, Mauricio y Eduardo, a los tres, gracias por brindarme el apoyo necesario cuando lo he necesitado, por ser ese hermano (a) mayor que provee de juegos, consejos y apoyo físico y emocional a la más pequeña de la familia.

Mariana, gracias por ser la mejor hermana que se pudiera haber tenido, por estar en todo momento, por tener el ánimo para celebrar mis logros y el abrazo reconfortante necesario en momentos de tristeza. Gracias por todos los consejos de vida y espirituales, gracias por darme ese empujoncito extra para ser quien soy ahora, y sobre todo, gracias por hacer que esa pequeña con gusto por tus perlas, labiales y zapatos de tacón, se convirtiera en la mujer que soy ahora.

A mis tías Lourdes y Yolanda, a ambas, gracias por tomar el papel de mejor amiga, aquella a quien le puedes contar tus secretos más íntimos sabiendo que tendrá el mejor consejo para ti, gracias a las dos por ser como una segunda madre para mí.

Tía Lourdes, gracias por todo lo que me has apoyado, por estar siempre dispuesta para una tarde juntas, una noche de celebración, por mantenernos unidos como familia y sobre todo por tener el mejor consejo siempre que lo he necesitado.

Tía Yolanda, gracias porque desde pequeña has estado ahí, consintiéndome y motivándome a ser mejor cada día, siempre dispuesta a apoyarme en todo momento.

A cada miembro de la **Familia Vidal** y **Familia Sánchez**, que de forma directa o indirecta me han apoyado en cada paso de esta carrera, gracias por poner su granito de arena para que pudiera llegar a una más de muchas metas profesionales que están por venir.

A cada uno de mis amigos, compañeros y profesores, por la confianza, paciencia y enseñanzas aprendidas, a aquellos doctores que a través de su experiencia, calidez, y empatía me han mostrado el lado más humano de la medicina, sembrando en mí el espíritu de ser mejor cada día.

Dr. Manuel Ortega, mi asesor de tesis, gracias por los conocimientos y apoyo brindado a lo largo de mi formación como pediatra, por la confianza y oportunidad de conocerlo en su ámbito laboral, enseñándome que no importa lo “frescos” posguardia que podamos estar: al final todo valdrá la pena por esos pequeños pacientes.

Finalmente.....A los niños:

Nuestros pacientes, por su cariño, nobleza y paciencia, por demostrarnos día con día que las cosas más grandes de la vida, suelen tener un comienzo pequeño; Gracias a cada uno de esos angelitos cuya partida nos motiva a ser mejores cada día, dejándonos una enseñanza y conocimiento para el bien y ayuda de otros niños. Gracias.... porque al final de todo, el camino recorrido siempre valdrá la pena por una sonrisa dibujada en la carita de cada uno de ustedes.

ÍNDICE

• I.	RESUMEN	7
• II.	ANTECEDENTES	8
• III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
• IV.	JUSTIFICACIÓN	11
• V.	HIPÓTESIS	11
• VI.	OBJETIVOS	12
• VII.	METODOLOGÍA	12
• VII.A	Tipo y diseño de estudio	12
• VII.B	Población y tamaño de la muestra	12
• VII.C	Cálculo de tamaño de muestra	12
• VII.D	Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	13
• VII.E	Variables	13
• VII.F	Procedimiento	15
• VII.G	Flujograma	16
• VII.H	Análisis estadístico	17
• VIII.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	17
• IX.	ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD	18
• X.	RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS	18
• XI.	RECURSOS DISPONIBLES	18
• XII.	RECURSOS NECESARIOS	18
• XIII.	RESULTADOS	19
• XIV.	DISCUSIÓN	32
• XV.	CONCLUSIONES	35
• XVI.	BIBLIOGRAFÍA	37
• XVII.	ANEXOS	41

FRECUENCIA DE USO DE ANTIEPILÉPTICOS EN RECIÉN NACIDOS DE 28 A 42 SEMANAS DE GESTACIÓN

I. RESUMEN:

Antecedentes: Las crisis convulsivas son la manifestación más frecuente de disfunción neurológica y/o compromiso del sistema nervioso central en el recién nacido, presentándose como producto de gran variedad de causas, resultado de una despolarización paroxística repentina y transitoria de un grupo de neuronas. En el recién nacido las crisis epilépticas pueden o no tener manifestación clínica aparente, dificultando su diagnóstico y por consiguiente el tratamiento, asociándose a lesión cerebral y pérdida neuronal, por lo que el manejo farmacológico debe instituirse de forma oportuna.

Planteamiento del problema: Hasta el momento, ninguno de los fármacos actuales ha demostrado ser lo suficientemente eficaz para suprimir los eventos clínicos y eléctricos en monoterapia o en combinación para crisis neonatales. Se pretende determinar la frecuencia de uso de antiepilépticos, ya sea en presencia o ausencia de crisis neonatales y/o en presencia de actividad epiléptica en nuestra unidad hospitalaria, con ello se podrá identificar el fármaco de primera elección para el manejo de crisis neonatales.

Objetivos: Determinar el fármaco antiepiléptico usado con mayor frecuencia como primera elección en población neonatal en la unidad de cuidados intensivos e intermedios neonatales del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

Metodología: Estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo. Se revisarán expedientes de recién nacidos de 28 a 42 semanas de gestación (SDG), hospitalizados en las unidades de cuidados intensivos e intermedios neonatales del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" que ameritaron uso de antiepilépticos y la indicación para ello.

Análisis estadístico: Se realizará análisis univariado con medidas de tendencia central y de dispersión para variables cuantitativas y frecuencias relativas para variables cualitativas.

Conclusiones: La presencia de crisis convulsivas es una manifestación de afección a nivel del sistema nervioso central, cuya presentación y tratamiento depende de factores como la edad gestacional y el tipo de crisis, siendo el fármaco de primera línea en el tratamiento, la difenilhidantoína. La población de mayor riesgo para el desarrollo de evento convulsivo corresponde a los recién nacidos pretérmino, de sexo masculino, mismos que presentan incremento en la frecuencia de mortalidad. .

Palabras clave: crisis neonatales, antiepilépticos, levetiracetam, fenitoína, fenobarbital. midazolam.

FRECUENCIA DE USO DE ANTIEPILÉPTICOS EN RECIÉN NACIDOS DE 28 A 42 SEMANAS DE GESTACIÓN

II. ANTECEDENTES

CRISIS NEONATALES.

Definición:

Las crisis convulsivas son la manifestación más frecuente de disfunción neurológica y/o compromiso del sistema nervioso central en el recién nacido, presentándose como producto de una gran variedad de causas, resultado de una despolarización paroxística repentina de un grupo de neuronas, con repercusión clínica manifestada por alteración transitoria en la función neurológica¹. Por lo tanto, se define como crisis epiléptica neonatal a la descarga eléctrica anormal sincrónica de un grupo de neuronas dentro del sistema nervioso central, acompañada de una manifestación clínica, la cual puede consistir en movimientos anormales, alteraciones autonómicas o sensitivas, con o sin pérdida del estado de alerta ². Las características de las crisis neonatales (CN) son diferentes comparadas con niños de otras edades y adultos y por ello tienen su propia clasificación (ver anexo 1)³. Esta diferencia es resultado de la inmadurez relativa del cerebro, de su rápido crecimiento, así como de los factores de riesgo antenatal, perinatal y postnatales con repercusión a nivel del sistema nervioso central⁴. A nivel fisiopatológico, existe un desarrollo temprano de la sinapsis excitatoria con predominio sobre las influencias inhibitorias, donde secundario a la inmadurez, las crisis convulsivas tienden a ser breves, ya que estas neuronas son inefectivas para sostener una actividad organizada, repetitiva y generalizada de descargas epileptiformes por largos periodos de tiempo.⁵

Epidemiología:

Las convulsiones ocurren con más frecuencia en el período neonatal que en cualquier otro momento de la vida; durante este período, ocurren con mayor frecuencia durante la primera semana de vida. La incidencia de las crisis convulsivas en el periodo neonatal a nivel mundial varía de 1 a 5.5 casos por cada 1000 recién nacidos vivos y puede ser incluso mayor en los recién nacidos prematuros (se incrementa con la disminución en la edad gestacional) y con el peso bajo al nacer ^{2,6,7}. En México se reporta por el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes una prevalencia de 0.89 por cada 1000 recién nacidos vivos ^{1,7}.

Etiología y Diagnóstico:

La mayoría de las convulsiones neonatales (aproximadamente el 85%) son convulsiones "sintomáticas", que se producen como consecuencia de una etiología identificable específica², teniendo descritas en la literatura más reciente disponible: Encefalopatía hipóxico-isquémica, hemorragia intracraneal, infecciones (sepsis), malformaciones cerebrales, alteraciones metabólicas (de tipo hipoglucemia, hipocalcemia, hiponatremia), encefalopatía bilirrubínica, errores innatos del metabolismo, entre otras.⁸⁻¹¹

Los eventos paroxísticos no convulsivos son comunes en este grupo de edad y algunas veces pueden ser difíciles de distinguir de las convulsiones,^{6,12} es por lo que el estándar de oro para el diagnóstico de las crisis neonatales es el videoelectroencefalograma (EEG), y la búsqueda de su etiología implica estudios de neuroimagen y metabólicos^{8,9} Se debe tener en cuenta que en los neonatos con convulsiones con manifestaciones clínicas y electroencefalográficas, puede existir disociación electroclínica o desacoplamiento después del inicio del tratamiento, en este caso, los signos clínicos desaparecen, pero persisten las convulsiones electrográficas^{6,12,13}. El papel del monitoreo continuo del EEG en la respuesta al tratamiento se destaca en una guía de la American Clinical Neurophysiology Society¹². Dado que la mayoría de los movimientos anormales no son convulsiones neonatales y la mayoría de las convulsiones neonatales son subclínicas, el uso del EEG para determinar la pauta en el tratamiento de las convulsiones neonatales limita la exposición innecesaria a los medicamentos anticonvulsivos para aquellos cuyos eventos no son convulsiones y evita la sobreexposición de los recién nacidos que presentan convulsiones sutiles o subclínicas¹²⁻¹⁴. Sin embargo, se reconoce que ningún dato clínico demuestra de manera definitiva que este enfoque mejore los resultados a largo plazo.

Tratamiento:

En la actualidad el tratamiento de todas las crisis neonatales debe ser dirigido a la causa o factor desencadenante y en caso de repetirse o no haber un fenómeno que desencadene las mismas y/o no se pueda corregir de manera inmediata, deben administrarse antiepilépticos que mejoren el pronóstico y sobrevida a corto y largo plazo¹⁵, describiéndose en la literatura disponible los siguientes (Ver anexo 2: Fármacos usados en el tratamiento de crisis neonatales). Hasta el momento no existen pautas basadas en la evidencia o ampliamente

aceptadas para el tratamiento médico de las convulsiones neonatales, y el enfoque decisivo para el tratamiento se basa en la experiencia clínica, los estudios observacionales y un número limitado de ensayos aleatorizados ¹³. Respecto al manejo de las crisis convulsivas neonatales, lo primordial de forma inicial es el aseguramiento de la vía aérea y el soporte cardiovascular, con la identificación e institución de la terapia etiológica específica, para que de forma consiguiente se inicie la terapia con medicamentos anticonvulsivos, donde los factores que deben considerarse para la instauración del tratamiento incluyen la duración y la gravedad de las convulsiones, así como la etiología de estas.^{12, 16,17}

Las líneas de tratamiento para el manejo de las crisis neonatales en agudo se realizan con medicamentos anticonvulsivos hasta que se logre un adecuado control de las convulsiones, esto se espera lograr con el primer medicamento administrado en dosis suficientes para lograr la ausencia de crisis y / o los niveles séricos en rango terapéutico y / o la dosis máxima tolerada, de no obtener adecuado control se agrega otro antiepiléptico.^{4, 10,12} En algunos casos, las convulsiones no se pueden controlar completamente con el tratamiento estándar y los riesgos de efectos adversos deben compararse con el beneficio potencial de un control completo de las convulsiones ^{10, 12,18}, La etiología de las convulsiones es un factor importante en este nivel de toma de decisiones.¹⁸

En conclusión, el tratamiento de las crisis neonatales en la fase aguda se basa en cada protocolo intrahospitalario, siendo los más frecuentes: el uso de fenobarbital, levetiracetam y fenitoína, sin olvidar de entrada el mantenimiento de las funciones vitales (respiratoria, hemodinámica y de la homeostasis metabólica), el tratamiento de la causa etiológica de la crisis y finalmente las posibilidades de tratamiento neuroprotector y antiedema cerebral ¹⁹⁻²². El riesgo estimado en las convulsiones neonatales ocasionales de desarrollar una epilepsia es del 10-20% y en muchos de estos casos se pone en duda que la administración profiláctica de antiepilépticos mucho tiempo evite la aparición de crisis epilépticas a posteriori.^{14, 23-25}

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

A nivel mundial se tiene documentado el daño y las secuelas neurológicas ocasionadas por la presencia de crisis convulsivas en el periodo neonatal^{15,19} con afección en el neurodesarrollo y limitaciones a corto, mediano y largo plazo para la vida y la función.⁵ No se cuenta hasta el momento con un fármaco eficaz y seguro para el manejo de las crisis neonatales^{5,26}; sin embargo, las guías de tratamiento actuales recomiendan como fármacos de primera línea fenobarbital y fenitoína⁵, seguidos de midazolam y levetiracetam¹⁸. Siendo controvertido hasta el momento el uso de fármacos antiepilépticos de forma profiláctica; es decir, cuando el paciente presenta actividad epiléptica electroencefalográfica en ausencia de manifestaciones clínicas¹⁷ o cuando el paciente presenta alto riesgo neurológico (por ejemplo, en asfixia perinatal) sin manifestación clínica o eléctrica, esto es, sin crisis neonatales y sin actividad epiléptica en el electroencefalograma.

En este estudio se pretende determinar la frecuencia de uso de antiepilépticos; ya sea en presencia o ausencia de crisis neonatales y/o en presencia de actividad epiléptica en nuestra unidad hospitalaria, con ello se podrá identificar el fármaco de primera elección para el manejo de crisis neonatales.

IV. JUSTIFICACION

El uso de antiepilépticos en neonatos en cada centro hospitalario puede variar pese al conocimiento de guías de práctica clínica descritas, es por ello que conocer el manejo de las crisis neonatales en nuestra unidad hospitalaria, nos permitirá ver el apego a las guías de tratamiento o bien, las diferencias en manejo con respecto a ellas.¹

V. HIPOTESIS:

El fenobarbital es el fármaco de primera elección para el tratamiento de crisis convulsivas en el periodo neonatal en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) y en la unidad de Terapia Intermedia Neonatal (UTIN).

VI. OBJETIVOS:

- **Objetivo general**

Determinar el fármaco antiepiléptico usado con mayor frecuencia como primera elección en población neonatal en la unidad de cuidados intensivos e intermedios neonatales del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

- **Objetivos específicos**

1. Identificar el tipo de crisis más frecuente observada en recién nacidos.
2. Identificar en caso de ser necesario el fármaco antiepiléptico más frecuentemente usado de segunda y tercera línea de tratamiento para crisis neonatales.
3. Determinar el número de antiepilépticos empleados en presencia de crisis neonatales.

VII. METODOLOGIA:

VII. A. Tipo y diseño de estudio

Se realizará un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo.

VII.B. Población y tamaño de la muestra

Expedientes clínicos de recién nacidos de 28 a 42 semanas de gestación internados en la unidad de cuidados intensivos e intermedios neonatales del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en el periodo comprendido del 01 de enero del 2018 al 31 de diciembre 2018.

VII.C. Calculo de tamaño de muestra

Se realiza el cálculo de tamaño de muestra tomando en cuenta lo reportado por Glass H.C., et al, en donde se encontró que en una población de 426 recién nacidos con crisis neonatales, se empleó en un 94% de los casos el fenobarbital como fármaco de primera elección.

Con la fórmula:

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot p(1-p)}{d^2 \cdot (N-1) + Z^2 \cdot p(1-p)}$$

Usando el programa epi info, se consideró una variación del 5%, con un nivel de confianza del 95%, quedando como resultado: 72 casos.

VII.D. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Inclusión:

- Expedientes de pacientes internados en la unidad de cuidados intensivos e intermedios neonatales del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en el periodo comprendido del 01 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2018 que ameritaron uso de antiepilépticos.

Exclusión:

- Expedientes incompletos.
- Presencia de estado epiléptico.
- Diagnóstico de síndrome epiléptico.

Eliminación:

No requiere de criterios de eliminación ya que es un estudio retrospectivo.

VII. E. Variables.

Variable Independiente: Uso de antiepiléptico.

Variable Dependiente: Antiepiléptico de primera elección, antiepiléptico de segunda y tercera línea.

Tabla de operacionalización de las variables

Variable	Definición conceptual	Unidad de Medición	Tipo de variable	Codificación
EDAD	Tiempo en días, que ha vivido el recién nacido desde su nacimiento hasta la fecha de inicio del primer antiepiléptico.	Días	Cuantitativa Discontinua	NO APLICA

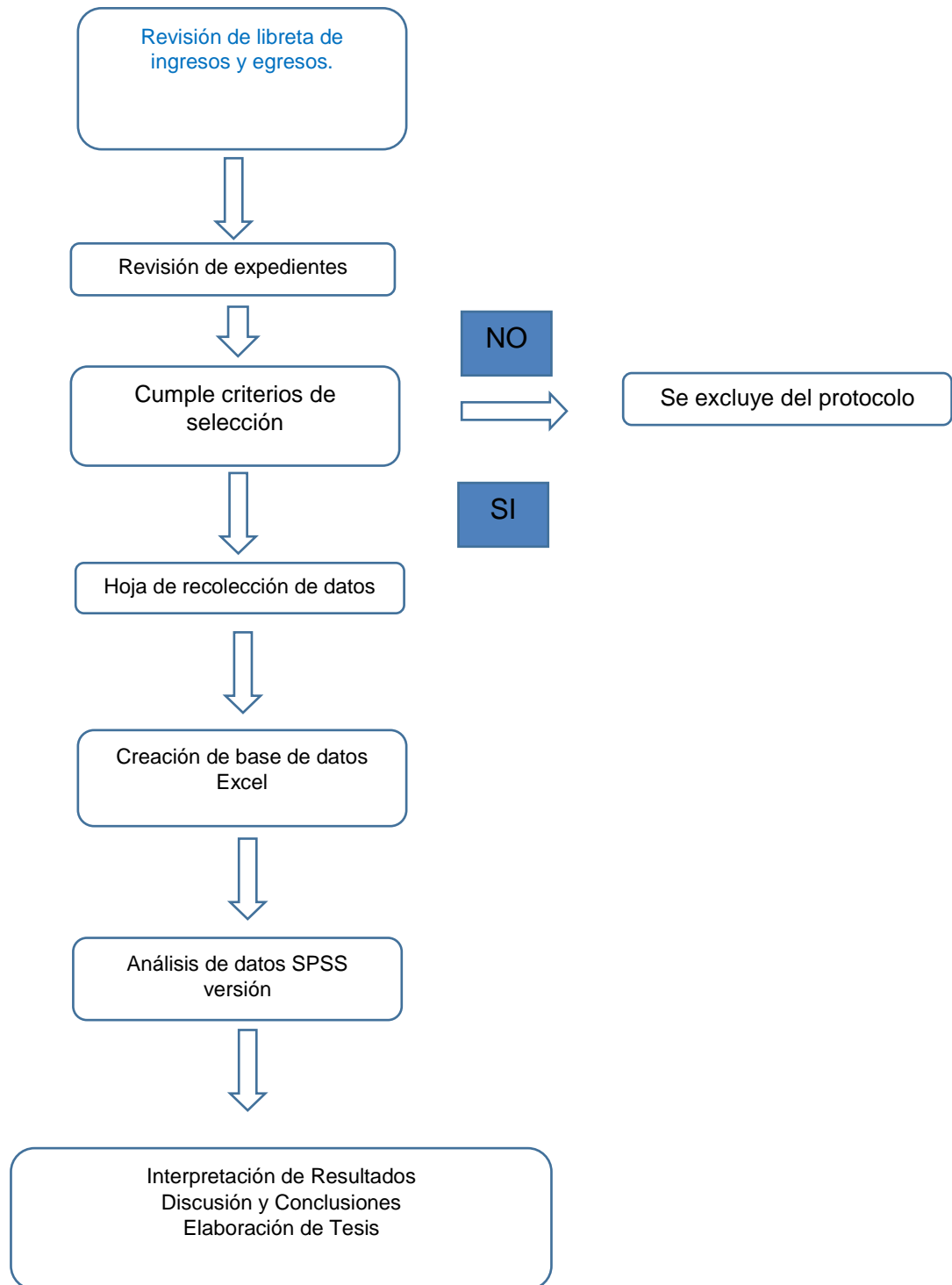
EDAD GESTACIONAL	Capurro registrado en la hoja perinatal y se clasifica en: Pretérmino: de 28 a menos de 37 semanas de gestación ²⁶ Término: De 37 a menos de 41.6 semanas de gestación ²⁶ Postérmino: Mayor o igual a 42 semanas de gestación ²⁶	Pretérmino Término Postérmino	Cualitativa Nominal	Pretérmino=1 Término=2 Postérmino=3
GENÉRO	Fenotipo masculino o femenino de la persona	Femenino Masculino	Cualitativa Nominal Dicotómica	Femenino = 0 Masculino = 1
TIPO DE CRISIS MÁS FRECUENTE	Clasificación de crisis neonatales (Ver anexo 2) MOTORAS: - Automatismos: - Espasmos: - Tónicas: - Clónicas: NO MOTORAS: - Componente autonómico: NO CLASIFICADAS: Incluye todas las crisis que no pueden ser clasificadas a causa de datos incompletos o inadecuados. ³	-Automatismos - Espasmos - Tónicas - Clónicas - De componente autonómico - No clasificadas	Cualitativa Nominal	- Automatismos = 1 - Espasmos = 2 - Tónicas = 3 - Clónicas = 4 - De componente autonómico = 5 - No clasificadas = 6
ANTIEPILÉPTICO DE PRIMERA ELECCIÓN	Fármaco que se usa como primera opción en el tratamiento de una crisis neonatal	Fenobarbital Midazolam Levetiracetam Fenitoína	Cualitativa Nominal	Fenobarbital = 0 Midazolam = 1 Levetiracetam= 2 Fenitoína= 3
ANTIEPILÉPTICO DE SEGUNDA LÍNEA	Fármaco que se usa en tratamiento coadyuvante de una crisis neonatal	Levetiracetam Midazolam Fenitoína Fenobarbital. Ninguno	Cualitativa nominal	Levetiracetam= 0 Midazolam = 1 Fenitoína = 2 Fenobarbital = 3 Ninguno = 4
ANTIEPILÉPTICO DE TERCERA LÍNEA	En caso necesario, fármaco de tercera línea que se usa como tratamiento coadyuvante en el manejo de crisis neonatales.	Levetiracetam Midazolam Fenitoína Fenobarbital. Ninguno	Cualitativa nominal	Levetiracetam= 0 Midazolam = 1 Fenitoína = 2 Fenobarbital = 3 Ninguno = 4
CANTIDAD DE FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS USADOS EN UCIN-UTIN	Número de medicamentos antiepilépticos utilizados como tratamiento para lograr el control de una crisis convulsiva neonatal.	Un fármaco Dos fármacos Tres o más fármacos	Cuantitativa discontinua	Un fármaco = 0 Dos fármacos= 1 Tres o más fármacos= 2

ÁREA DE HOSPITALIZACIÓN DE PACIENTE CON CRISIS NEONATAL	Área del servicio de neonatología en la que se encuentra hospitalizado el paciente que presenta su primera crisis neonatal (clínica)	UCIN UTIN	Cualitativa Nominal dicotómica	UCIN =0 UTIN = 2
USO DE ANTIEPILÉPTICO	Indicación registrada en expediente para inicio de antiepiléptico. Profilaxis: Factores de riesgo para crisis neonatales, sin electroencefalograma con actividad epiléptica y sin crisis clínicas. Tratamiento: Se inicia antiepiléptico ante crisis clínica Actividad epiléptica sin crisis clínicas: Se observa actividad epiléptica por electroencefalograma sin crisis clínica reportada. No especificada: No se registra la justificación de inicio de antiepiléptico.	Profilaxis Tratamiento Actividad epiléptica sin crisis clínica No especificada		Profilaxis = 1 Tratamiento = 2 Actividad epiléptica sin crisis clínica=3 No especificada =4

VII.F. Procedimiento

Se revisarán las libretas de ingresos y egresos de pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos (UCIN) e intermedios (UTIN) neonatales del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, seleccionando aquellos que cumplan con los criterios de selección de este protocolo de investigación. Se llenará la hoja de recolección de datos con la información obtenida y se recolectarán los datos en una hoja de cálculo de Excel para su posterior análisis con el programa estadístico SPSS versión 20 y con ello análisis de datos, discusión y elaboración de conclusiones.

VII.G. FLUJOGRAMA:



VII.H. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará análisis univariado con medidas de tendencia central y de dispersión para variables cuantitativas y frecuencias relativas para variables cualitativas. Todas las estimaciones estadísticas se realizarán por medio del programa estadístico SPSS Versión 20.

VIII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

FECHAS	MARZO 2019	ABRIL 2019	MAYO 2019	JUNIO 2019	JULIO 2019
ACTIVIDAD					
Elaboración del marco teórico					
Elaboración del protocolo					
Solicitud de registro comité de protocolos retrospectivos					
Recolección de datos*					
Análisis estadístico, discusión y conclusiones*					
Elaboración de tesis *					

*Una vez aceptado el protocolo por Comité de protocolos Retrospectivos.

IX. ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Se considera el presente protocolo con riesgo mínimo; ya que, al ser un estudio retrospectivo, se hace uso de expedientes y no se realizan maniobras en el paciente. Se garantiza la confidencialidad de los datos obtenidos.

X. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

El objetivo del presente trabajo en primer lugar es obtener el título de posgrado en la especialidad de Pediatría. Con los resultados obtenidos de la investigación realizada, se podrán tener bases para comparar nuestro uso de antiepilépticos con respecto a otras instituciones, así como los resultados a corto plazo de ello, para que en un futuro se pueda establecer una guía de práctica clínica para nuestro hospital para el manejo de crisis neonatales.

XI. RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)

Humanos: Neonatólogo, Neurólogo pediatra e investigador responsable.

Materiales: Libreta de ingresos y egresos de la unidad de cuidados intensivos e intermedios neonatales del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, reporte en sistema electrónico de la red intrahospitalaria (PACs) en el apartado de estudios de ultrasonido transfontanelar de paciente hospitalizados con reporte de crisis convulsivas neonatales. Hojas de papel, impresora, computadora

Financieros: Ninguno.

XII. RECURSOS NECESARIOS

Se requiere de autorización para el acceso y uso a la libreta de de ingresos y egresos de los pacientes hospitalizados en el periodo comprendido del 01 de enero de 2018 al 31 de enero de 2018 en la unidad de cuidados intensivos e intermedios neonatales, así como acceso a los expedientes clínicos y electrónicos (PACs) de cada paciente hospitalizado en este fecha para su revisión y recolección de datos.

XIII. RESULTADOS

Se analizaron un total de 72 expedientes de pacientes recién nacidos hospitalizados en las áreas de Unidad de Cuidados Intensivos e Intermedios Neonatales del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", de los cuales, 64 expedientes cumplieron con los criterios de inclusión de nuestro estudio, descartándose un total de 8 expedientes, 2 de ellos por haber cursado con estado epiléptico posterior a la presencia de la primera crisis convulsiva; los otros 6, por encontrarse con documentación incompleta en su estancia hospitalaria.

Considerando un universo de 64 pacientes (100%) que durante su estancia hospitalaria en nuestra unidad presentaron al menos un evento de crisis convulsiva neonatal, nuestra población se dividió en dos grandes grupos de acuerdo a la clasificación por edad gestacional; teniendo en el grupo 1, una muestra de 50 recién nacidos pretérmino (78.1%); y en el grupo 2, una muestra de 14 recién nacidos de término (21.8%); descartándose un grupo 3, ya que durante el análisis de información, no se encontraron a recién nacidos postérmino hospitalizados, que hayan presentado evento de crisis convulsiva neonatal.

De los 50 recién nacidos pretérmino (RNPT), considerando a éstos, con una escala de valoración de Capurro/Ballard que va de las 28 a las 36.6 semanas de gestación (SDG) , se tiene en base al análisis de resultados realizado a través del programa con fórmulas estadísticas de Microsoft Excel, que el promedio de edad gestacional para presentación de la primera crisis convulsiva en el grupo 1, fue de 32.1 SDG con una desviación estándar de ± 2.8 , con una moda de 28 SDG, siendo más frecuente que presentaran el evento de crisis neonatal a los 19 días de vida extrauterina.

Respecto a la población del grupo 2, de recién nacidos de término (RNT), con una valoración de Capurro que va de las 37 a las 41.6 semanas de gestación, se obtienen los siguientes resultados: promedio de edad gestacional al momento de la primer crisis convulsiva fue de 39.1 SDG con una desviación estándar de ± 1.2 , moda de 37.6 SDG, con mayor frecuencia de presentación de crisis a los 25 días de vida extrauterina.

	RNPT	RNT	
	50 (78.1%)	14 (21.8%)	64 (100%)
Promedio de edad gestacional (SDG)	32.1 ± 2.8	39.1 ±1.2	
Moda (SDG)	28	37.6	
Promedio de días de vida extrauterina al momento de la primer crisis convulsiva	19	25	

A partir del análisis clínico y estadístico de nuestro universo de 64 pacientes recién nacidos hospitalizados, se obtuvieron los siguientes resultados:

1. CRISIS NEONATALES:

a) Tipo de crisis convulsiva neonatal de mayor frecuencia en la población general:

En la figura 1, se puede apreciar como en nuestra población muestra, y en base a la clasificación descrita en el anexo 1 de este trabajo, de acuerdo a Juan C, Reséndiz; Juan C. Pérez-García et, al (RevMexNeuro2019), el tipo de crisis convulsiva que se presenta en el periodo neonatal, más frecuente, corresponde con un 36% de convulsiones de tipo tónicas, seguidas en un 30% por convulsiones de tipo no clasificado; ocupando el tercer lugar de frecuencia de crisis convulsivas de tipo automatismo.

Durante el análisis de nuestra base de datos, llama la atención que no se documentaron casos de crisis clónicas, dando pie a un análisis más exhaustivo que se encuentra fuera del alcance de nuestro estudio, para determinar características de tipo anatómico-estructural y fisiológico presentes en el paciente recién nacido, que no favorecen convulsiones de este tipo.

TIPOS DE CRISIS CONVULSIVA NEONATALES

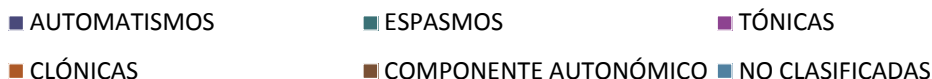


Figura 1

b) Tipo de crisis convulsiva neonatal de mayor frecuencia por edad gestacional:

De acuerdo a lo reflejado en la figura 2, se puede observar que en el grupo 1 de recién nacidos pretérmino, el tipo de crisis convulsiva neonatal más frecuente fueron las crisis de tipo automatismo en un 32% de igual forma que las crisis de tipo tónicas (32%), ello se correlaciona con lo investigado a nivel de marco teórico de esta investigación, en donde se tiene documentado que los recién nacidos menores de 37 semanas de gestación presentan mayor inmadurez a nivel estructural y fisiológico que cualquier recién nacido de término, por lo que en caso de presentar algún evento de tipo convulsivo, lo predispone a desarrollar descargas eléctricas a nivel de sistema nervioso central, manifestadas de forma clínica como automatismos.

En el grupo 2, el tipo de crisis convulsiva más frecuente fue de tipo tónica en un 50% de los casos, crisis que se caracteriza por una serie de contracciones musculares sostenidas que comprometen simultáneamente varios grupos musculares, ello documentado en apartados del expediente clínico con posiciones de flexión y/o extensión durante el evento; seguida de crisis no clasificada en 28%, de tipo automatismo en 14% y finalmente con componente autonómico en tan solo el 7% de la población muestra.

TIPO DE CRISIS NEONATAL POR EDAD GESTACIONAL

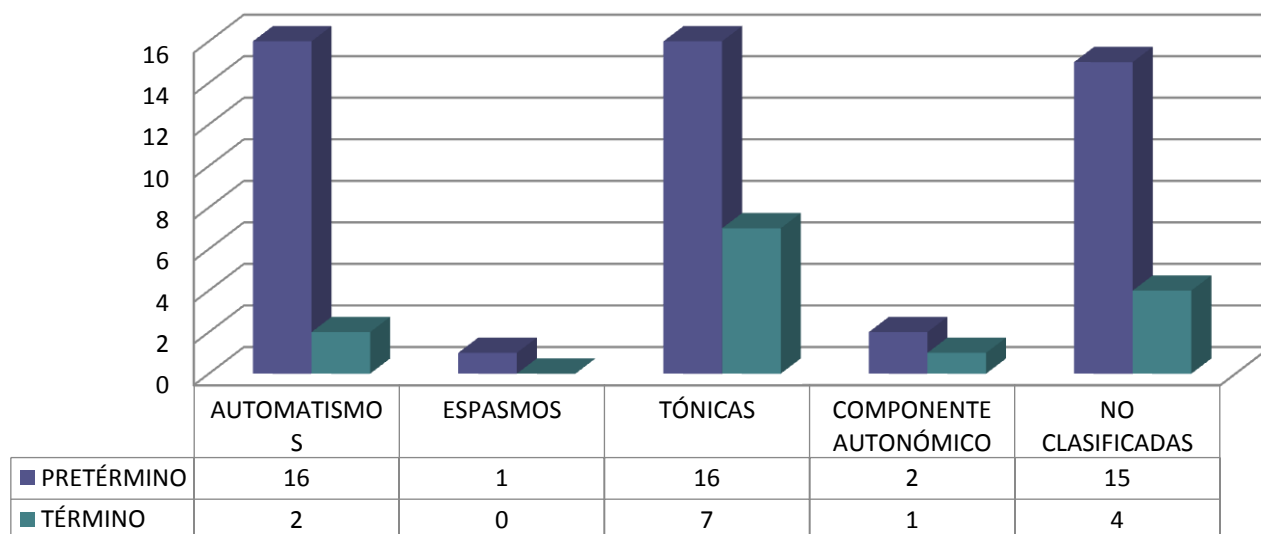


Figura 2

2. FRECUENCIA DE CRISIS CONVULSIVA NEONATAL

a) Frecuencia de acuerdo con sexo:

De todos los casos analizados en esta investigación, un 52%, de nuestra población total (64 pacientes) fueron mujeres, y un 48% corresponde a hombres, con lo cual se formula la hipótesis que el sexo femenino tiene mayor predisposición a presentar un evento convulsivo durante su etapa de vida neonatal.

FRECUENCIA DE CRISIS NEONATAL DE ACUERDO A SEXO

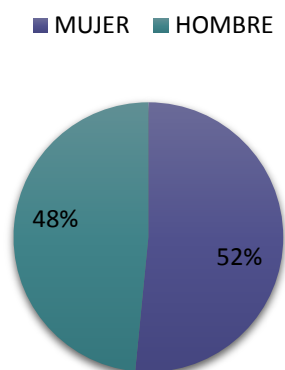


Figura 3

b) Frecuencia de acuerdo con área de hospitalización del recién nacido:

Se analizaron datos correspondientes a áreas de hospitalización de unidad de cuidados intensivos e intermedios neonatales, documentándose que secundario al tipo de población ingresada en el área de cuidados intensivos, en donde los diagnósticos de ingreso por si solos, se incrementan los índices de morbi-mortalidad, el 67% de los pacientes se encontraba ingresado en dicha área al momento de presentar su primer evento de crisis convulsiva.

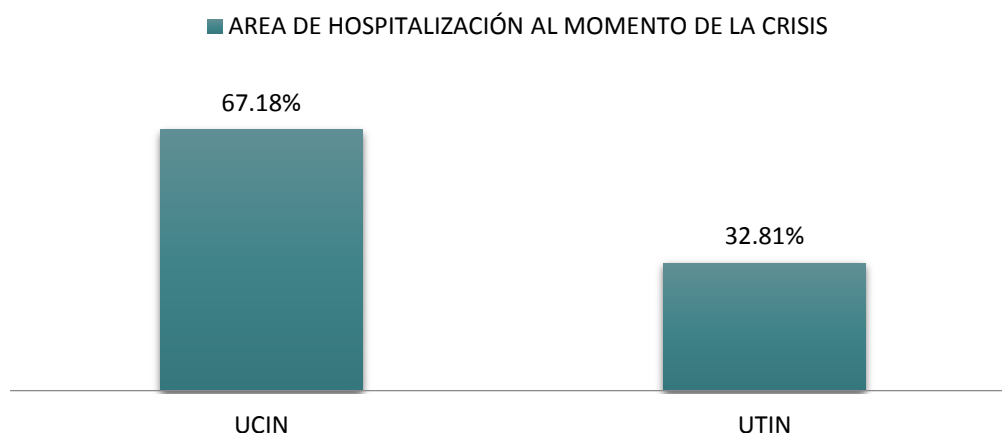


Figura 4

3. ETIOLOGIA DE LA CRISIS CONVULSIVA NEONATAL

La mayoría de los eventos convulsivos durante el periodo neonatal, se presentan con manifestaciones clínicas sintomáticas, si bien, la clínica es variada, diversa y distinta a las manifestaciones en grupos etarios de mayor edad, toda crisis neonatal se produce como consecuencia de una etiología identificable específica relacionada con el ambiente prenatal del recién nacido; teniendo descritas en la literatura más reciente disponible, como causas identificables: Encefalopatía hipóxico-isquémica, hemorragia intracraneal, infecciones (sepsis), malformaciones cerebrales, alteraciones metabólicas (de tipo hipoglucemia, hipocalcemia, hiponatremia), encefalopatía bilirrubínica, errores innatos del metabolismo.

De las causas arriba mencionadas, en nuestra población, se clasificaron las diversas causas asociadas documentadas mediante el expediente clínico, de la siguiente forma:

- Encefalopatía hipóxico-isquémica (Asfixia), la cual fue la causa más frecuente documentada, en un 56% de los casos.

- Patología abdominal, en donde se engloban patologías como gastrosquisis, onfalocele, enterocolitis necrotizante y atresia esofágica; la cual representó el 16% de todos los casos.
- Patología neurológica, como: hidrocefalia, Síndrome de Dandy-Walker, hemorragia interventricular, neuroinfección y agenesia del cuerpo caloso; con un total de 12% de la población.
- Sepsis 8%, en donde la mayoría de los casos se inició como una sepsis neonatal temprana, teniendo como factor de riesgo importante el antecedente de prematurez, así como patología de tipo defecto de pared abdominal (gastrosquisis/onfalocele) que predispone al paciente neonato a la infección por gérmenes altamente resistentes, desencadenando en sangrados en todo el nivel del organismo, que de forma secundaria predisponen a eventos convulsivos.
- Patología cardíaca, donde se incluyen: cardiopatías congénitas (PCA, Tetralogía de Fallot, Ventrículo único), hipertensión arterial pulmonar, así como choque cardiogénico y un único caso de endocarditis, representando el 4% de los casos.
- Otras etiologías no clasificables en alguno de los grupos anteriores, donde se incluye: síndrome de abstinencia (hijo de madre toxicómana), defectos genéticos (Síndrome de Down), errores innatos del metabolismo y causas de tipo metabólico (hipoglucemia refractaria) con un 4% del total de casos.

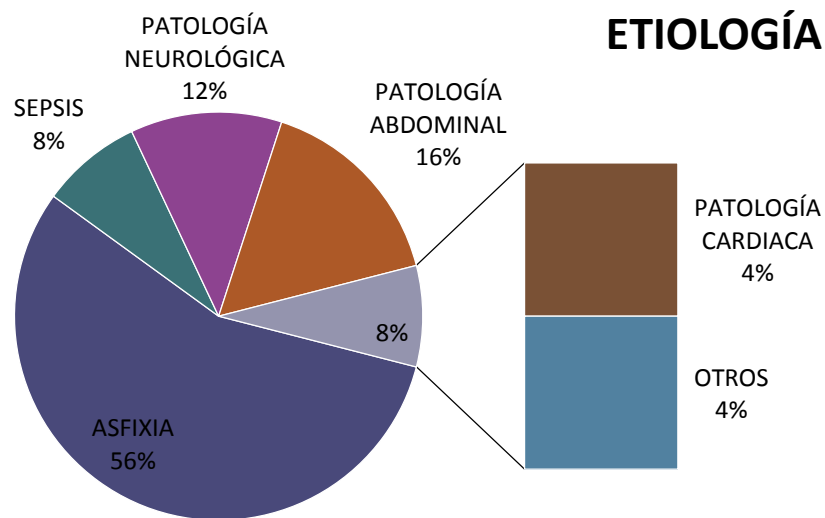


Figura 5

a) ETIOLOGÍA DE ACUERDO A LA EDAD GESTACIONAL:

De acuerdo a la edad gestacional del recién nacido que presenta un evento de crisis convulsiva neonatal, y en base a características documentadas en la literatura internacional, respecto a las diferencias en cuanto a madurez y desarrollo del sistema nervioso central, de acuerdo a semanas de gestación cumplidas, con el análisis de nuestra base de datos se pueden obtener los siguientes resultados:

- El 42% de los recién nacidos pretérmino, tiene como etiología de su crisis convulsiva, patología a nivel neurológica, de forma más específica, alteraciones a nivel estructural, de tipo hidrocefalia y/o hemorragia interventricular, seguido de sepsis en un 28%, y finalmente al mismo nivel de frecuencia se encontraron patología abdominal, cardíaca y otros no clasificables con un 8%.
- En la población de recién nacidos de término, el 64% tuvo como causa asociada a la presencia de crisis convulsiva: asfixia perinatal; seguida de patología a nivel abdominal con un 7%.

PRETÉRMINO



Figura 6

TÉRMINO



Figura 7

ETIOLOGÍA DE ACUERDO A EDAD GESTACIONAL

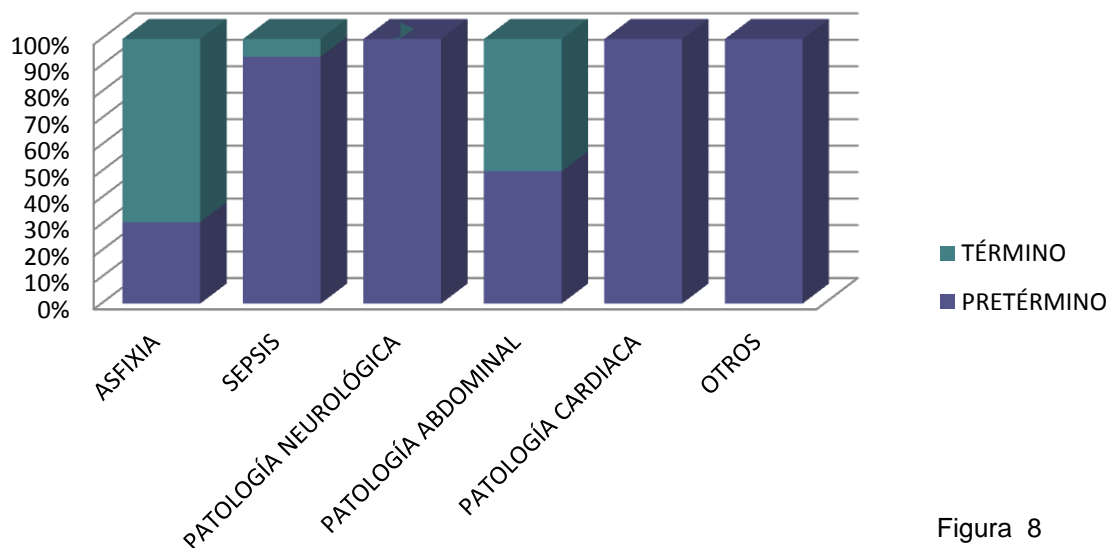


Figura 8

4. FRECUENCIA DE USO DE ANTIEPILEPTICOS EN CRISIS CONVULSIVA NEONATAL:

De nuestra población total de 64 pacientes (100%) se documentaron 5 tipos de crisis convulsivas neonatales (Tónicas, Automatismos, Componente autonómico, Espasmos y no clasificadas) para cada una de las cuales se usaron fármacos acorde a estado clínico del paciente, obteniendo los siguientes resultados:

- Crisis de tipo automatismo, en el 100% de los casos se usó como fármaco anticonvulsivo la difenilhidantoína, a dosis ponderales terapéuticas que se describen en el anexo 2 de esta investigación.
- Crisis de tipo espasmo, 100% de los casos se usó como línea de tratamiento la difenilhidantoína a dosis ponderales terapéuticas.
- Crisis con componente autonómico, se usaron dos tipos de fármacos anticonvulsivos, difenilhidantoína en el 55% y levetiracetam en el 45% de los casos.
- Crisis tónicas, se usó como fármaco de primera línea difenilhidantoína en el 75% de los casos y midazolam en el 15% restante.

- Crisis no clasificadas, se usó en el 95.5% de los casos difenilhidantoína, y en el 5.5% midazolam.

FÁRMACO DE ACUERDO A TIPO DE CRISIS

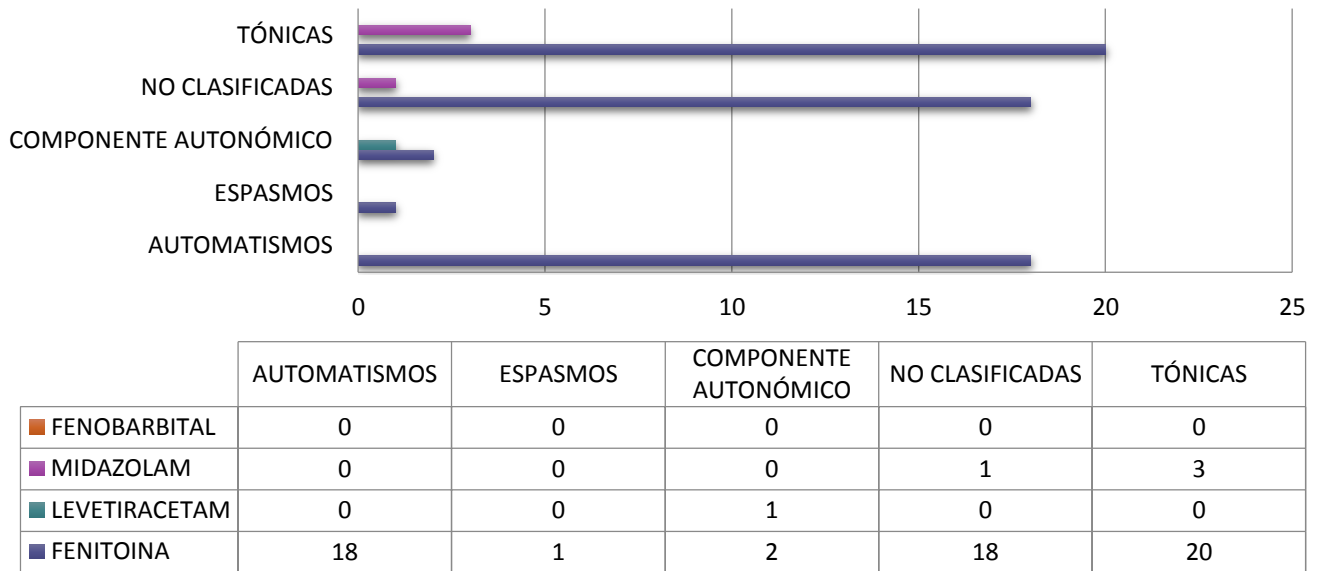


Figura 9

Como se describe previamente en nuestro marco teórico, las líneas de tratamiento para el manejo de las crisis neonatales en agudo se realiza con medicamentos anticonvulsivos hasta que se logre un adecuado control del evento convulsivo, esto se espera lograr con el primer medicamento administrado en dosis suficientes para lograr la ausencia de crisis y / o los niveles séricos en rango terapéutico y / o la dosis máxima tolerada, de no obtener adecuado control se agrega otro antiepiléptico.

En nuestra población muestra, se obtuvieron los siguientes resultados:

- Fármaco de primera elección en 92.1% de los casos fue: difenilhidantoína y en el 7.8% de los casos: levetiracetam, pero fue el primero como fármaco de segunda elección, ameritando su administración como tal, únicamente en el 26.5% de nuestra población total (64 pacientes =100%), ya que en el resto, se logró la remisión de la crisis convulsivas con monoterapia.

FÁRMACO DE PRIMERA ELECCIÓN

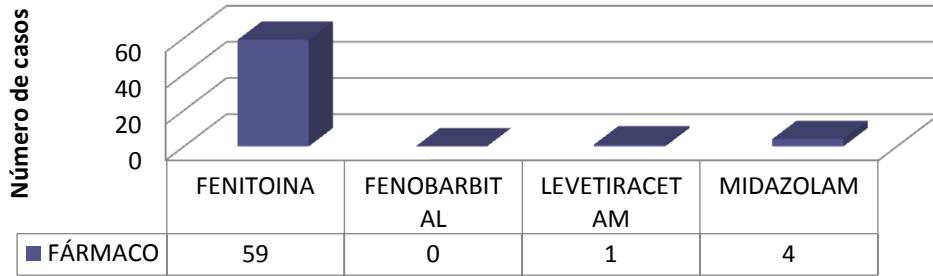


Figura 10

FÁRMACO DE SEGUNDA ELECCIÓN

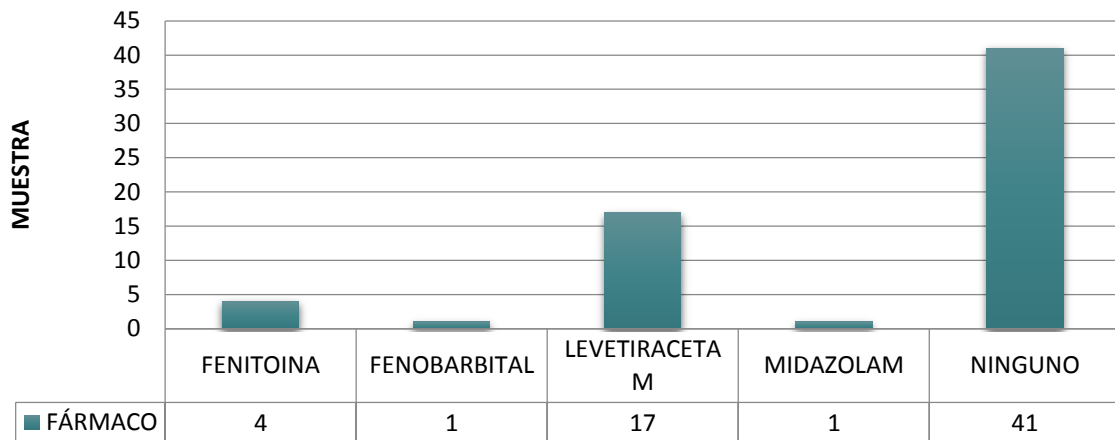


Figura 11

5. LÍNEAS DE TRATAMIENTO EN CRISIS CONVULSIVA NEONATAL:

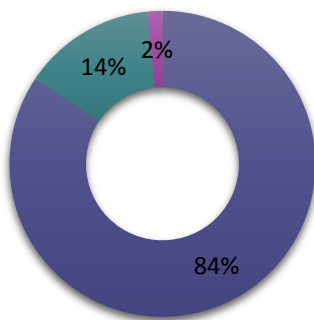
a) Tipos de tratamiento: A nivel de la literatura internacional, se tiene documentado el uso de fármacos antiepilépticos de forma profiláctica, es decir, se realiza la administración de un fármaco, cuando el recién nacido presenta altos factores de riesgo para presentar un evento convulsivo en su vida neonatal; todo ello sustentado en las repercusiones clínicas u secuelas neurológicas que una descarga paroxística neuronal puede dejar en el recién nacido a corto y largo plazo.

En nuestra población muestra, la frecuencia de uso de antiepilépticos como profilaxis fue de 14%; y su uso como esquema de tratamiento de 84%, donde el 2% restante, no se tiene especificado su uso.

b) Número de fármacos empleados: en el 64% de los casos, se requirió de monoterapia a dosis terapéuticas efectivas, para el control de la crisis neonatal; en los casos en los que no se logró el control, se realizó la administración de un segundo fármaco en el 23% de casos; finalmente se requirió de tercer fármaco en el 13% de la población.

TIPO DE TRATAMIENTO

■ TRATAMIENTO ■ PROFILAXIS ■ NO ESPECIFICADO



NÚMERO DE FÁRMACOS PARA CONTROL DE CRISIS

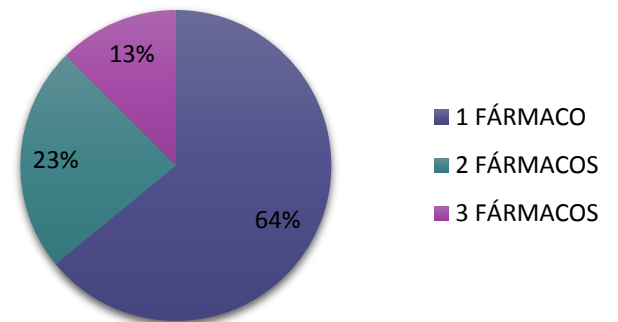


Figura 12

6. PRONÓSTICO

Respecto al pronóstico que presentan los pacientes hospitalizados en las áreas de cuidados intensivos e intermedios neonatales, al análisis de datos, se pueden obtener los siguientes resultados respecto a índices de morbi-mortalidad:

- De la población total 100% (64pacientes), el 61% de los pacientes que presentaron un evento convulsivo, tuvo un mal pronóstico para la vida y la función ya que fueron reportados como defunción; logrando un porcentaje de mejoría con egreso a domicilio en el 39% de los casos.

MORBILIDAD

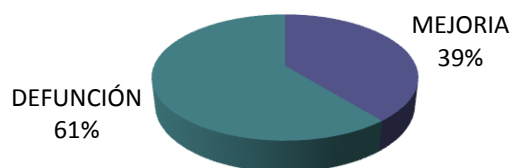


Figura 13

- **ÍNDICE DE MORTALIDAD EN BASE A LA EDAD GESTACIONAL:**

Respecto a nuestros dos grupos muestra (100%), al análisis comparativo y estadístico de nuestra base de datos, se tiene como resultado, que el grupo de los recién nacidos pretérmino (78.10%) hay un mayor índice de mortalidad, ya que el 56.25% fueron reportados como defunción, y únicamente el 21.80% con mejoría de la causa motivo de hospitalización, con posterior egreso a domicilio, dando un universo de 78.10% de nuestra población total

En el grupo de los recién nacidos de término, el cual representa el 21.80% de la muestra total, el pronóstico mejora notablemente, ya que es mayor el índice de mejoría, con un 17.18%, que comparado a la muestra perteneciente únicamente al grupo 2, corresponde al 78.5%, con un índice de mortalidad de 4.68% que a su vez corresponde al 21.4% de la población del grupo 2.

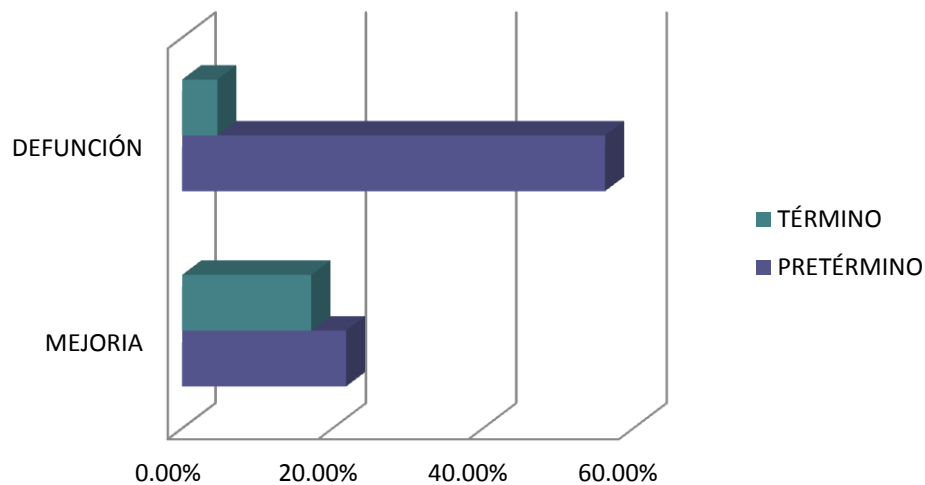


Figura 14

- **ÍNDICE DE MORTALIDAD EN BASE A ETIOLOGÍA DE LA CRISIS CONVULSIVA:**

El pronóstico posterior a un evento de crisis convulsiva se basa en gran medida en el manejo y control de la descarga neuronal, así como la resolución de la patología y/o causa desencadenante del evento convulsivo, observando durante el análisis de datos, que el tipo de crisis convulsiva neonatal tuvo repercusión en el pronóstico a corto y largo plazo, obteniéndose los siguientes datos:

- El tipo de crisis que mayor índice de mortalidad presentó fue el tipo tónico, ya que el 69 % de los pacientes fueron reportados como defunción posterior a evento convulsivo de éste tipo, seguido de automatismos.
- Del lado contrario, con índice de mejoría, se encuentra en primer lugar el tipo de crisis no clasificada

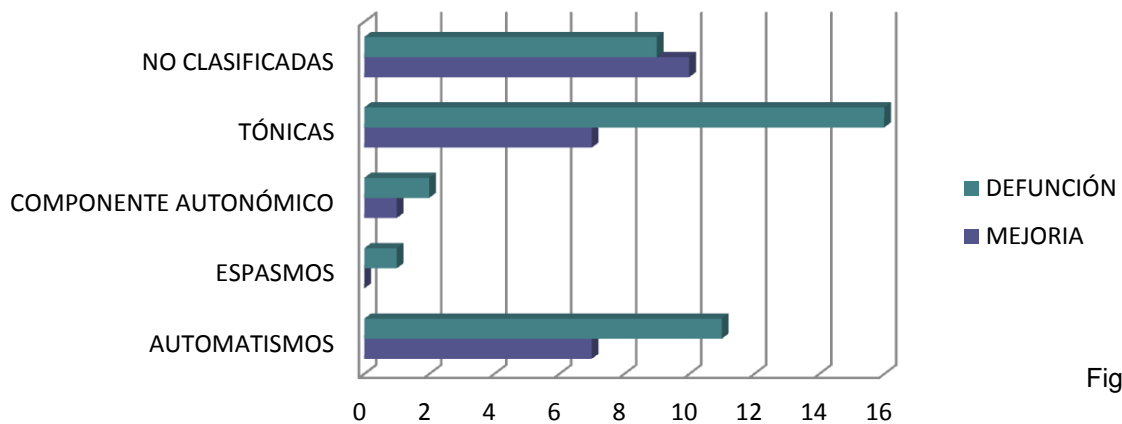


Figura 15

- **MORTALIDAD DE ACUERDO A SEXO:**

Se presentó un mayor índice de mortalidad en los recién nacidos pretérmino de sexo masculino.

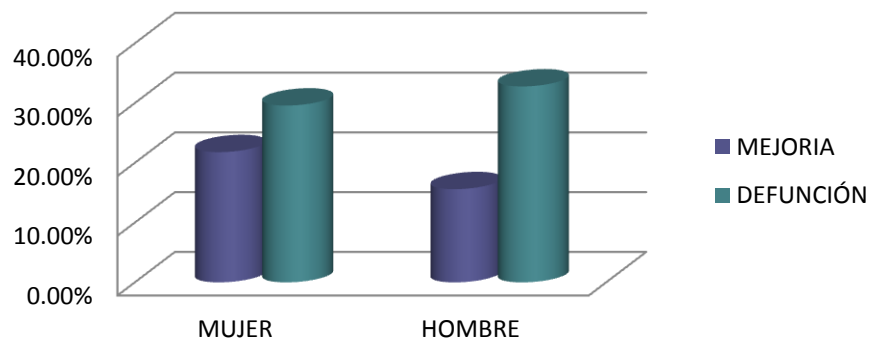


Figura 16

XIV. DISCUSIÓN

La aparición de crisis convulsivas neonatales se puede presentar como el primer y único signo clínico de afección a nivel del sistema nervioso central (SNC) en el recién nacido, donde la presencia de un evento convulsivo nos puede indicar una etiología potencialmente tratable, impulsando con ello una evaluación inmediata para determinar la causa e instituir una terapia específica para la etiología.

La frecuencia de las convulsiones neonatales es muy variable según las series reportadas a nivel internacional, específicamente, dicha información basada en un estudio realizado por el Servicio de Neurología del Hospital Universitario Sant Joan de Déu, Barcelona, España. En general se considera que el 0.15-1.4% de los recién nacidos presentan convulsiones. En los recién nacidos pretérmino de menos de 36 semanas la frecuencia es del 6 % y en una unidad de cuidados intensivos neonatales la frecuencia puede alcanzar el 25 %.

Algunos tipos de convulsiones neonatales se asocian con una frecuencia relativamente alta de muerte prematura y, en los sobrevivientes, una alta frecuencia de deterioro neurológico, retraso del desarrollo y epilepsia post neonatal.

El tratamiento dirigido a la etiología de las convulsiones neonatales es crítico y pilar del pronóstico, ya que puede prevenir una mayor lesión cerebral, pudiendo no controlarse eficazmente con el primer medicamento administrado, a menos que se trate su causa subyacente.

A nivel de las etiologías, reportes en la literatura nacional e internacional, documentan la encefalopatía neonatal (y encefalopatía hipóxico-isquémica asociada) como causa más frecuente de convulsiones neonatales seguida de forma casi equiparada, con agentes de tipo infeccioso, donde se debe suponer que los recién nacidos con convulsiones tienen una etiología infecciosa hasta que se demuestre lo contrario, por lo tanto, una evaluación de sepsis es obligatoria en el recién nacido; la infección del sistema nervioso central es una

causa relativamente común de convulsiones neonatales y debe tratarse con antibióticos de amplio espectro a dosis suficientes para tratar la meningitis.

No existen pautas basadas en la evidencia o ampliamente aceptadas para el tratamiento médico de las convulsiones neonatales, y el enfoque y resultados expuestos en esta investigación, se basan en la experiencia clínica obtenida a partir del análisis de datos de 64 pacientes neonatos hospitalizados en las áreas de unidad de cuidados intensivos e intermedios neonatales del Hospital General de México, así como también nos apoyamos en estudios de tipo observacional y un número limitado de ensayos aleatorios reportados en la literatura médica reciente.

Respecto a las pautas y líneas de tratamiento, el fenobarbital se ha utilizado durante mucho tiempo como terapia de primera línea para las convulsiones en los recién nacidos, y los datos de encuestas internacionales indican que sigue siendo el agente más utilizado en este contexto, teniendo como siguiente agente de primera línea más utilizado la fenitoína; sin embargo, se tiene la absorción enteral de fenitoína es limitada para los recién nacidos, y la dosificación de mantenimiento de fenitoína es muy difícil. Ninguno de los agentes parece ser más efectivo que el otro y ninguno es completamente efectivo.

El tratamiento agudo también puede iniciarse con una benzodiazepina de acción corta, particularmente si es probable un retraso antes de la disponibilidad y administración de un medicamento de acción más prolongada. Otros medicamentos anticonvulsivos que pueden administrarse por vía intravenosa, como el levetiracetam, se utilizan cada vez más para el tratamiento de las convulsiones neonatales, pero aún no se consideran agentes de primera línea basados en la evidencia

La práctica actual consiste en un tratamiento farmacológico anticonvulsivo agudo hasta que se controlen las convulsiones, con el primer medicamento administrado en dosis suficientes para lograr la liberación de convulsiones y / o niveles séricos en el rango terapéutico alto y / o la dosis máxima tolerada. En algunos casos, las convulsiones no pueden controlarse por completo con el tratamiento estándar y los riesgos de los efectos

adversos deben sopesarse frente al beneficio potencial del control completo de las convulsiones.

La elección de un fármaco de segunda línea en pacientes recién nacidos que persisten con actividad de tipo epiléptica clínica y/o electroencefalográfica pese a una terapia de primera línea debe individualizarse, se ha observado en base a nuestra experiencia clínica y datos registrados a nivel de la literatura que el levetiracetam en particular se ha utilizado con frecuencia creciente, probablemente debido a su formulación intravenosa fácilmente disponible y al perfil favorable de efectos secundarios entre niños mayores y adultos, pudiendo ser una buena opción en recién nacidos con disfunción cardíaca o hepática, ello aunado a que el dicho fármaco no parece mejorar la apoptosis neuronal en el cerebro en desarrollo y podría tener efectos neuroprotectores.

El riesgo estimado en las convulsiones neonatales ocasionales de desarrollar epilepsia es del 10-30% y en muchos de estos casos se pone en duda que la administración profiláctica de antiepilépticos durante mucho tiempo mejore el pronóstico. La mortalidad se ha visto reducida a un 15-20% y la morbilidad es alta (40%). Un grupo de patología con mal pronóstico son las crisis asociadas a hipoglucemia neonatal precoz, malformaciones del SNC, a una grave encefalopatía hipóxico-isquémica o a las encefalopatías epilépticas del período neonatal.

Desde el punto de vista neurológico se deben diagnosticar precozmente las crisis neonatales y tratarlas para evitar un daño neurológico. Se deben investigar mejor los mecanismos de neuroprotección. Otro aspecto muy importante de mejora es intentar consensuar y estandarizar los protocolos de diagnóstico y tratamiento para las crisis neonatales.

XV. CONCLUSIONES

- La presencia de crisis convulsivas neonatales se presenta con mayor índice de frecuencia en la población de los recién nacidos pretérmino; esto puede ser causado por mecanismos y factores propios del desarrollo, ya que a menor edad gestacional, mayor es el grado de inmadurez estructural y fisiológica, lo cual predispone a una mayor excitabilidad neuronal.
- El tipo de crisis convulsivas que se presenta con mayor frecuencia en población pediátrica de tipo neonatal, corresponde a crisis de tipo tónicas, lo cual abre pauta a una investigación más profunda y minuciosa respecto a los mecanismos fisiopatológicos presentes y predisponentes en los paciente neonatos, ello con el fin de desarrollar pautas de tipo preventivo, dado que al análisis de resultados que arroja este estudio, de igual forma, se documenta que las crisis tónicas presentan un mayor índice de mortalidad en los recién nacidos.
- Las etiologías de las crisis convulsivas neonatales están relacionadas de forma directa con los antecedentes perinatales, de forma más específica, con la edad gestacional, ya que ello predispone a alteraciones y daño de tipo estructural, que en ocasiones nos pueden dan una panorama de tipo predictivo en cuanto al pronóstico del paciente.
- El uso de fármacos antiepilépticos para el manejo de las crisis convulsivas neonatales no se encuentra estandarizado de forma universal, dado que cada centro hospitalario inicia las pautas en el tratamiento de cada uno de sus pacientes en base al tipo de población que atiende, y a las características específicas que ésta presenta. En el caso de nuestra población estudio, pacientes neonatos de 28 a 42 semanas de gestación hospitalizados en las áreas de cuidados intensivos e intermedios neonatales, el fármaco de primera línea en el tratamiento corresponde a difenilhidantoína, seguido por levetiracetam y en casos aislados específicos, se llegó al uso de midazolam; logrando el control de la actividad eléctrica a nivel clínico, en la mayoría de los casos, con la administración de monoterapia.

La presencia de un evento convulsivo en la etapa neonatal se considera por sí solo, factor de mal pronóstico para el recién nacido, dado que los índices de mortalidad se incrementan en más del 60% posterior a la presencia de una crisis convulsiva, llegando a ser de hasta el 85% en caso de que el recién nacido sea pretérmino de sexo masculino; es por ello que es de suma importancia la identificación oportuna de grupos de riesgo, así como el conocimiento certero del manejo que éstos puedan llegar a requerir, ya que de no llevar un adecuado y oportuno manejo, las secuelas que pueden llegar a quedar son de alta repercusión en la vida, función y entorno del recién nacido.

XVI. BIBLIOGRAFIA

1. Aguilar F.L Rodríguez V.F., Galán G.L., Cárdenas G.L, Aguilar F.K, Hernández M.H., Convulsiones neonatales: etiología, patrones electroencefalográficos y evolución. *RevMexNeuro* Noviembre-Diciembre(2017) 41-47.
2. Rios F.B, Rey U.L, Ibarra P.G, Olivas P.E, Prevalencia de crisis convulsivas neonatales en el Instituto Nacional de Perinatología. *RevMexNeuro* 2017; 8(4) 360-366.
3. Juan C.R-A Juan C P-G, Efraín O.P, Enrique G.C, Yuridia I.R-V, Marisela H.H, Jaime I. C-M, Jesus D.R-M. Clinical guideline: definition and classification of epilepsy. *RevMexNeuro*. 2019; 20 (2) 63-68
4. Lloreda-García, J. M., Fernández-Fructuoso, J. R., Gómez-Santos, E., García-González, A., & Leante-Castellanos, J. L. Uso de levetiracetam en crisis convulsivas neonatales. *Anales de Pediatría*, (2016) 86(5), 286–288.
5. Glass, H. C., Shellhaas, R. A., Wusthoff, C. J., Chang, T., Abend, N. S., Chu, C. J., Staley, K. Contemporary Profile of Seizures in Neonates: A Prospective Cohort Study. *Journal of Pediatrics*. 2016; 174, 98-103.e1.
6. Shellhaas R.A, Douglas R.N, Dashe J.F, García-Prats J.A. Clinical features, evaluation and diagnosis of neonatal seizures. Wolters Kluwer. UpToDate. 2019
7. Ríos-, B. A., Ibarra, P. J., Olivas, P. E., & Munive, B. L. Levetiracetam en crisis convulsivas refractarias de inicio en la etapa neonatal: Experiencia en el Instituto Nacional de Perinatología. *RevMexNeuro*, (2010). 11(3), 199–204.
8. Jesse Schnall, Dean Hayden, Dominic Wilkinson. Newborns in crisis: An outline of neonatal ethical dilemmas in humanitarian medicine. *Wiley bioethics journal*. October 2018, 1: 10.

9. Cashen, K., & Petersen, T. L. Neonatal Lethargy, Seizures and Asphyxiation. *Pediatrics in Review*, (2017). 38(4), 170–181.
10. Hart, A. R., Pilling, E. L., & Alix, J. J. P. Neonatal seizures-part 2: A etiology of acute symptomatic seizures, treatments and the neonatal epilepsy syndromes. *Archives of Disease in Childhood: Education and Practice Edition*, (2015). 100(5), 226–232.
11. Vasudevan, C., & Levene, M. Epidemiology and etiology of neonatal seizures. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, (2013). 18(4), 185–191.
12. Shellhaas R.A, Douglas R.N, Dashe J.F, García-Prats J.A. Treatment of neonatal seizures. Wolters Kluwer. UpToDate. 2017.
13. Ronit M.P, Cilio M.R , Mizrahi E.M , Solomon L.M5 , et.al. The ILAE Classification of Seizures & the Epilepsies: Modification for Seizures in the Neonate. Proposal from the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust. 2017, 4-15.
14. Francesco P., & Carlota., S. Neonatal Seizures: A Review of Outcomes and Outcome Predictors. *Neuropediatrics*, (2015). 47(1), 12–19.
15. Donovan, M. D., Griffin, B. T., Kharoshankaya, L., Cryan, J. F., & Boylan, G. B. Pharmacotherapy for Neonatal Seizures: Current Knowledge and Future Perspectives. *Drugs*, (2016). 76(6), 647–661.
16. Andrade, E., Shaikh, Z., Chavez, W., & Torres, A. Tratamiento De Las Convulsiones Neonatales. *Buenos Aires* (2018).78, 30–35.
17. Stevenson, N. J., & Vanhatalo, S. Designing a trial for neonatal seizure treatment. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, (2018). 23(3), 213–217.

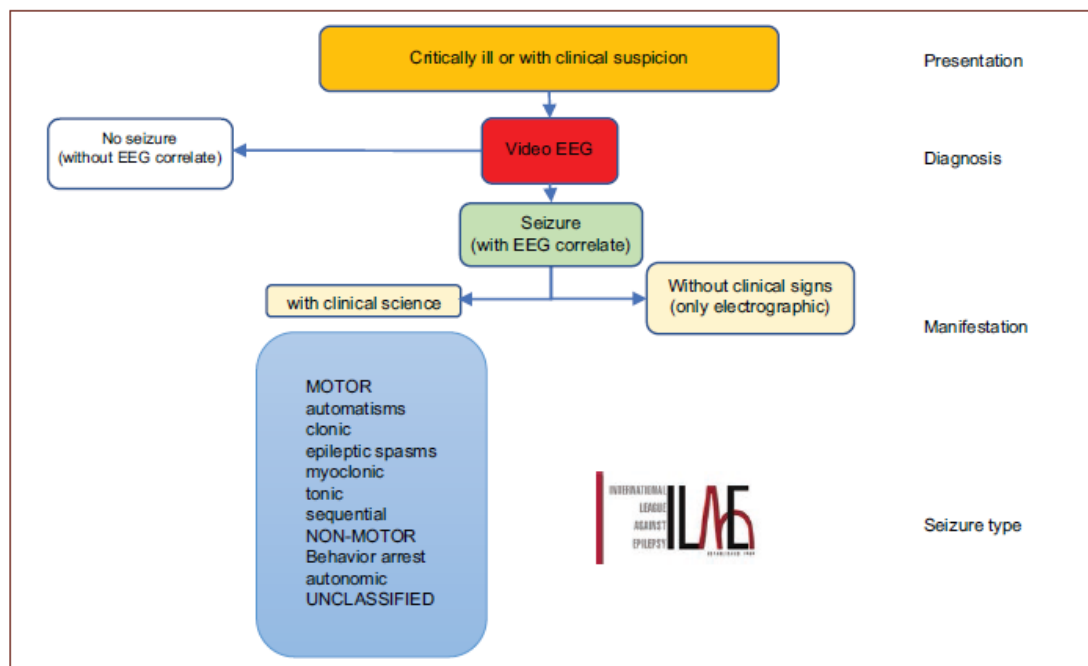
18. Verrotti, A., Iapadre, G., Di Donato, G., Di Francesco, L., Zagaroli, L., Matricardi, S., ... Iezzi, M. L. Pharmacokinetic considerations for anti-epileptic drugs in children. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, (2019). 15(3), 199–211.
19. Pisani, F., Facini, C., Bianchi, E., Giussani, G., Piccolo, B., & Beghi, E.. Incidence of neonatal seizures, perinatal risk factors for epilepsy and mortality after neonatal seizures in the province of Parma, Italy. *Epilepsia*, (2018), 59(9), 1764–1773.
20. Gürsoy, S., & Erçal, D. Diagnostic Approach to Genetic Causes of Early-Onset Epileptic Encephalopathy. *Journal of Child Neurology*, (2016). 31(4), 523–532.
21. Al-Momen, H., Muhammed, M. K., & Alshaheen, A. A. Neonatal Seizures in Iraq: Cause and Outcome. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, (2018). 246(4), 245–249.
22. Pavone, P., Corsello, G., Ruggieri, M., Marino, S., Marino, S., & Falsaperla, R. Benign and severe early-life seizures: A round in the first year of life. *Italian Journal of Pediatrics*, (2018). 44(1), 1–11.
23. Galanopoulou, A. S., & Moshé, S. L. Neonatal and infantile epilepsy: Acquired and genetic models. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, (2016). 6(1) 1-24.
24. Spagnoli, C., Falsaperla, R., Deolmi, M., Corsello, G., & Pisani, F. Symptomatic seizures in preterm newborns: A review on clinical features and prognosis. *Italian Journal of Pediatrics*, . (2018). 44(1), 1–7.
25. Stevenson, N. J., & Vanhatalo, S. Designing a trial for neonatal seizure treatment. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, (2018). 23(3), 213–217.
26. Dang, L. T., & Silverstein, F. S. Drug Treatment of Seizures and Epilepsy in Newborns and Children. *Pediatric Clinics of North America*, (2017). 64(6), 1291–1308.
27. Shetty, J. Neonatal seizures in hypoxic-ischaemic encephalopathy - risks and benefits of anticonvulsant therapy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, (2015). 57(S3), 40–43

28. El-Dib, M., & Soul, J. S. (2017). The use of phenobarbital and other anti-seizure drugs in newborns. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 22(5), 321–327.
29. Sedighi, M., Asadi, F., Moradian, N., Vakiliamini, M., & Moradian, M. Efficacy and safety of levetiracetam in the management of seizures in neonates. *Neurosciences*, (2016). 21(3), 232–235.
30. Yozawitz, E., Stacey, A., & Pressler, R. M. Pharmacotherapy for Seizures in Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Pediatric Drugs*, (2017). 19(6), 553–567.

ANEXO 1: CLASIFICACION DE CRISIS CONVULSIVAS NEONATALES:

Existen varias clasificaciones para las crisis convulsivas neonatales, la más común, la clasificación de Volpe: considera los hallazgos clínicos; en el caso de la clasificación de Mizrahi se basa en el origen fisiopatológico de cada crisis convulsiva y su asociación con epilepsia. En 2018 la ILAE propuso una nueva clasificación de las crisis convulsivas en los recién nacidos la cual incluye 4 apartados³:

1. Presentación: establecida en el recién nacido críticamente enfermo, quien se debe mantener bajo estrecha monitorización y vigilancia.
2. Diagnostico: mediante video electroencefalograma
3. Manifestaciones: pueden ser clínicas o únicamente hallazgos en el electroencefalograma.
4. Tipo de crisis convulsiva: Datos clínicos motores/autónomos³.



JUAN C. RESÉNDIZ-APARICI, JUAN C. PÉREZ-GARCÍA, EFRAÍN OLIVAS-PEÑA, ENRIQUE GARCÍA-CUEVAS, YURIDIA L.ROQUE-VILLAVICENCIO, MARISELA HERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ, JAIME I. CASTRO-MACÍAS, JESUS D. RAYO-MARES. CLINICAL GUIDELINE: DEFINITION AND CLASSIFICATION OF EPILEPSY. REV MEX NEUROCIENCIA. 2019; 20 (2) 63-68

Tipos de crisis³

MOTORAS:

- Automatismos:

Movimientos estereotipados como chupeteo, desviación de la mirada, movimientos oculares anormales, etc.³

- Espasmos:

Contracciones musculares simétricas o asimétricas, bilaterales, de aparición súbita en flexión, extensión o ambas.^{3,1}

- Tónicas:

Contracciones musculares sostenidas que comprometen simultáneamente varios grupos musculares, tanto agonistas como antagonistas. Tienen duración variable, de segundos a minutos.^{3,1}

Pueden tener compromiso de toda la musculatura axial o de las extremidades de manera simétrica o asimétrica, con producción de posturas en flexión o extensión.¹⁹

- Clónicas:

Son sacudidas breves e involuntarias, únicas o en serie, de uno o más grupos musculares. Clínicamente pueden ser focales, segmentarias o generalizadas.^{3,19}

NO MOTORAS:

- Componente autonómico:

Aquellas que se presentan con clínica perteneciente a activación de sistema nervioso autónomo: sensación epigástrica, palidez, sudoración, enrojecimiento facial, piloerección, dilatación pupilar.³

NO CLASIFICADAS:

Incluye todas las crisis que no pueden ser clasificadas a causa de datos incompletos o inadecuados.³

ANEXO 2: FÁRMACOS USADOS EN EL TRATAMIENTO DE CRISIS NEONATALES

Mecanismo de acción	Dosis neonatal	Administración en neonatos
FENITOINA		
Boqueo de los canales de sodio dependientes del voltaje, Estabiliza las membranas neuronales y disminuye la actividad convulsiva por incremento de la salida o disminución de la entrada de iones de sodio a través de las membranas celulares en la corteza motora, durante la generación de impulsos nerviosos. ^{15, 27.}	<p>Dosis de impregnación: Recién nacidos: 15 a 20 mg/kg en dosis única o fraccionados²⁷</p> <p>Dosis de mantenimiento: Recién nacidos: inicial: 5 mg/kg/día divididos en dos dosis; usual: 5 a 8 mg/kg/día divididos en dos dosis; algunos pacientes pueden requerir dosificación cada 8 h²⁷</p>	<p>Al momento documentada con una eficacia parcial. Al utilizarse como primera línea de tratamiento, mostró control en el 45% de los neonatos con crisis convulsivas.²⁸</p> <p>En la actualidad el uso de fenitoína va en declive por las características de sus efectos adversos, entre los más frecuentes a nivel neonatal: arritmias, hipotensión y depresión del sistema nervioso central.²⁸</p> <p>La eficacia documentada en el control de crisis neonatales a dosis terapéutica es del 45%²⁷</p>
FENOBARBITAL		
<p>Deprime la actividad del sistema nervioso central por unión al sitio de acción parabarbitúricos en el complejo GABA-receptor, aumentando la actividad inhibitoria del neurotransmisor GABA.^{29,30}</p> <p>Deprime el sistema reticular activador; dosis más altas pueden ser GABAmiméticas²⁶</p>	<p>Dosis de impregnación: Intravenosa (IV): Recién nacidos: 15 a 20 mg/kg en dosis única^{7,25}</p> <p>Dosis de mantenimiento: Vía oral (VO), IV, Recién nacidos: 3 a 5 mg/kg/día administrados una vez al día; valorar los niveles séricos; aumentar a 5 mg/kg/día si es necesario.²⁵</p>	<p>Se ha utilizado durante décadas como el fármaco de primera línea en tratamiento de crisis convulsivas neonatales, ello probablemente debido a la posibilidad de monitorización y características farmacocinéticas predecibles como de larga duración.^{25,29,30}</p> <p>Es recomendado por las guías de la Organización Mundial de la Salud, sin embargo se tiene documentada muy poca evidencia de efectividad en el control de las crisis neonatales ya que se reporta un control en el 43% de los pacientes neonatos.²⁵</p>
LEVETIRACETAM		
Se tiene documentado que el mecanismo de acción de éste fármaco es diferente al resto de los antiepilépticos, sin embargo no se tiene claro su mecanismo al 100%. Está demostrado su acción sobre la vesícula sináptica mediante la proteína	<p>Inicial: 10mg/kg/dosis IV o VO en el periodo neonatal con administración cada 12 hrs en pacientes infantes y cada 24 hrs en pacientes neonatos⁴, requiriendo ajuste de la dosis cada 1 a 2 semanas con un máximo de dosis de 30</p>	<p>Se estableció al levetiracetam como fármaco de segunda o tercera línea en crisis convulsivas neonatales, con una respuesta satisfactoria en el 75% de los pacientes.⁷</p> <p>De acuerdo con datos de estudios retrospectivos, como fármaco de segunda línea presenta una efectividad mayor al 32%^{7,17}</p> <p>El levetiracetam fue aprobado por la United States</p>

<p>2^a SV2A presente en toda la corteza cerebral. ^{4,7,15}</p>	<p>mg/kg/dosis^{4,7}</p>	<p>Food and Drug Administration (FDA) en 2012 para el uso en convulsiones parciales a partir del mes de vida, siendo cada vez más usado en las crisis neonatales como segundo fármaco ⁴</p> <p>El levetiracetam se está empezando a utilizar en la etapa neonatal, parece no alterar el crecimiento ni el desarrollo de cerebros inmaduros, no alterando las características celulares básicas y la neurotransmisión es normal. ⁷</p>
---	----------------------------------	---

MIDAZOLAM

<p>Fármaco del grupo de las benzodiazepinas que deprime a todo nivel el sistema nervioso central, inclusive las formaciones límbicas y reticulares, esto por su unión al complejo del receptor ácido gamma - aminobutírico (GABA).²⁶</p>	<p>Recién nacidos:</p> <p>Sedación consciente durante ventilación mecánica: infusión continua:</p> <p>< 32 SDG: inicial: 0.03 mg/kg/h (0.5 ug/kg/min)</p> <p>> 32 SDG: inicial: 0.06 mg/kg/h (1 ug/kg/min) ¹⁵</p> <p>Anticonvulsivo: IV: dosis de impregnación: 0.15 mg/kg seguidos de infusión continua de 1 ,ug/kg/min; aumentar la dosis cada 5 min hasta controlar la actividad convulsiva clínica; la velocidad promedio de infusión necesaria en 24 niños fue de 2.3 ug/kg/min con intervalo de 1 a 18 ug/kg/min ¹⁵</p>	<p>Fármaco usado como de segunda línea en el tratamiento de crisis neonatales reportando del 50 al 73% no respuesta a tratamiento. ^{15, 27}</p>
---	--	--

ANEXO 3: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

FRECUENCIA DE USO DE ANTIEPILEPTICOS EN RECIÉN NACIDOS DE 28 A 42 SEMANAS DE GESTACIÓN

INICIALES DEL PACIENTE:				
Hospitalización en primera crisis neonatal:		UCIN	UTIN	
EDAD:	GENERO: Femenino		Masculino	
Edad gestacional (Capurro): _____ semanas de gestación				
Pretérmino	Término	Postérmino		
Tipo de crisis convulsiva:				
- Automatismos - Espasmos - Tónicas - Clónicas				
- De componente autonómico - No clasificadas				
USO DE FÁRMACO ANTIEPILEPTICO: Profilaxis Tratamiento No especificado				
Actividad epiléptica sin crisis clínica				
ANTIEPILEPTICO DE PRIMERA ELECCIÓN:				
Fenobarbital	Midazolam	Levetiracetam	Fenitoína	
ANTIEPILEPTICO DE SEGUNDA LINEA:				
Levetiracetam	Midazolam	Fenitoína	Fenobarbital	Ninguno
ANTIEPILEPTICO DE TERCERA LÍNEA				
Levetiracetam	Midazolam	Fenitoína	Fenobarbital	Ninguno
Número de fármacos antiepilépticos empleados:	1	2	3 o más	