



Convulsiones Neonatales Normas de evaluación, diagnóstico y tratamiento

Servicio de Neonatología

CONTI, Julieta. JACOBSEN, Mayra.

1. Introducción.....	3-4
2. Bases fisiopatológicas.....	4
2.2. Factores madurativos en el período neonatal.....	5
3. Clasificación etiológica de las convulsiones neonatales.....	6
3.1. Ocasionales o sintomáticas agudas.....	6
3.2.Epilepsias del recién nacido.....	7
3.2.1. Convulsiones neonatales idiopáticas benignas.....	8
3.2.2. Convulsiones neonatales familiares benignas.....	9
3.2.3. Encefalopatía mioclónica neonatal.....	10
3.2.4. Encefalopatía epiléptica precoz.....	10
3.2.5. Estado mal convulsivo neonatal.....	11
3.2.6. Estado mal convulsivo idiopático severo.....	11
4. Clasificación de los distintos tipos de crisis neonatales.....	12
5. Exámenes complementarios.....	13
6.1. EEG continuo.....	15
6.2. Registro sistemático del EEG neonatal.....	15
6.3.EEG de amplitud integrada.....	15
6.4.Estudios opcionales.....	15
7. Diagnóstico diferencial.....	16
8. Tratamiento de convulsiones neonatales.....	16
8.1. Algoritmo diagnóstico.....	25
9. Pronóstico.....	26
10. Conclusiones.....	27
11. Referencias bibliográficas.....	28
12.Anexos.....	29

1. INTRODUCCIÓN

Las convulsiones en el período neonatal constituyen una de las principales formas de expresión clínica de la disfunción del sistema nervioso central.

Pueden manifestarse por una alteración de la función neurológica sea motora, de la conducta, autonómica, o por una combinación de ellas, en ocasiones, con escasa sintomatología clínica. A diferencia de los niños mayores, los recién nacidos no suelen tener convulsiones bien definidas y presentan patrones muy poco organizados y difíciles de reconocer, pueden pasar inadvertidas, debido al desarrollo anatómico, bioquímico y fisiológico del sistema nervioso central durante las primeras etapas de la maduración cerebral. Pueden ser difíciles de identificar especialmente en el recién nacido prematuros, por lo que se las denominan sutiles.

Por lo tanto, las convulsiones neonatales pueden ser ocasionales o reiterarse de manera crónica configurando una epilepsia; El aspecto más importante es su identificación semiológica, su adecuada clasificación etiopatogénica y una orientación terapéutica, a veces controvertida.

El diagnóstico debe basarse en la clínica y además debemos disponer de un registro electroencefalográfico (EEG), idealmente video-EEG o EEG de amplitud integrada. Una vez confirmada la crisis electrográfica, se debe buscar su causa.

La convulsión de carácter ocasional es debida a una disfunción neurológica aguda como consecuencia de una agresión cerebral; de ellas, el 10-30% constituirán epilepsias residuales. Las epilepsias del recién nacido, pueden iniciar y limitarse a este período, y/o evolucionar persistiendo en edades posteriores.

La crisis convulsiva es un síntoma de primer orden de muchos trastornos neurológicos neonatales, siendo su incidencia en esta época de la vida mayor que en cualquier otra edad.

La incidencia de convulsiones neonatales es de 1-5 por cada mil recién nacidos de término, aumentando a 20-40 por cada 1000 recién nacidos prematuros menores a 1500 g, si analizamos en una unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

2. BASES FISIOPATOLÓGICAS

Dentro de los mecanismos fisiopatológicos, aún no bien conocidos en el cerebro inmaduro, la expresión de los receptores para las funciones excitatorias e inhibitorias de los neurotransmisores es edad dependiente, pudiendo demorarse en aparecer hasta 3-4 semanas postnatales. En el cerebro en desarrollo, los neurotransmisores dopaminérgicos inhibitorios tienen un efecto predominante sobre los excitatorios. Se conoce que la maduración de la red inhibitoria GABA demora hasta 2-3 semanas postnatales. Los receptores gabaérgicos son escasos, al igual que concentraciones bajas del neurotransmisor GABA, y la proporción de receptores AMPA es superior.

En el cerebro inmaduro, la actividad convulsiva tiene un origen subcortical, sumado a que las estructuras nerviosas del recién nacido están muy poco mielinizadas, lo que contribuye a empeorar la transmisión de los impulsos. Por el contrario, el sistema límbico y las conexiones con el diencefalo están más desarrollados, lo que explicaría que las manifestaciones clínicas neonatales sean forma de movimientos oculares, bucolinguales, rubicundez facial, midriasis, crisis de cianosis y apneay rara vez, en forma de crisis generalizadas.

2.2. FACTORES MADURATIVOS

La inmadurez del desarrollo en el recién nacido influye en diferentes aspectos como el diagnóstico, control de las crisis, y pronóstico, más aún en los prematuros:

- Los diferentes patrones clínicos son reflejo de la menor conectividad del cerebro neonatal, por lo que predomina las convulsiones focales, y rara vez se presentan crisis convulsivas generalizadas.

- El equilibrio entre los procesos excitatorios e inhibitorios en el cerebro inmaduro tiende hacia la excitación con un exceso de sinapsis glutamatérgicas sobre las inhibitorias gabaérgicas. Sumado a que en algunas regiones del cerebro neonatal, el GABA puede actuar temporalmente como un neurotransmisor excitador, por efecto de una alteración de gradiente y el transporte de cloro en el cerebro inmaduro, con una respuesta que no es la esperada. Estas características explican la tendencia de las crisis neonatales a ser recurrentes, y tener poca eficacia ante tratamientos anticonvulsivantes gabaérgicos como fenobarbital y midazolam.

- La inmadurez de las funciones orgánicas en el recién nacido conduce a una alteración en el manejo de los fármacos en comparación con niños mayores.

- El cerebro inmaduro es más susceptible a los efectos sobre el neurodesarrollo de los tratamientos anticonvulsivos.

- A todo esto, se suma la alta incidencia de insultos como hipoxia isquemia que se presenta en esta etapa del desarrollo. ⁽²⁾

3. CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LAS CONVULSIONES NEONATALES

Las convulsiones en el período neonatal pueden clasificarse en dos grandes grupos:

3.1. Ocasionales o sintomáticas agudas

Las más frecuentes, pueden ser causadas por múltiples etiologías. Se caracterizan por un cuadro agudo de convulsiones debido a una agresión puntual sobre el sistema nervioso central, o por su afectación de manera indirecta; las causas más frecuentes son la isquemia o hemorragia de la EHI (39%), el ACV isquémico y la HIC (13%). Siguen en frecuencia los trastornos metabólicos transitorios (6,5%), efectos directos de fármacos y las infecciones del SNC (5%) que se han reducido muchísimo, como meningitis bacteriana, meningoencefalitis viral (herpes II), Infecciones congénitas (TORCHS), y otras poco comunes, son las malformaciones del SNC (5%) y los errores congénitos del metabolismo.

En recién nacidos menores de 32 semanas, la etiología más frecuente de convulsiones sintomáticas agudas es la Hemorragia Intraventricular (HIV) y sus complicaciones, como el infarto parenquimatoso y la ventriculomegalia.

La mayoría de las crisis que aparecen antes del quinto día de vida suelen deberse a estas causas. El 90 % de las crisis que aparecen en las primeras 48 horas de vida, ocurren en el curso de una hipoxia-isquemia. Las que se manifiestan entre las 24-72 horas de vida suelen ser causadas por infecciones del SNC, abstinencia a drogas, hemorragia, debut de errores congénitos o malformaciones cerebrales. Por el contrario, las convulsiones que se manifiestan luego de la primera semana de vida, están más relacionadas a trastornos del desarrollo cerebral e infecciones tardías.

Las convulsiones neonatales sintomáticas agudas representan la primera causa siendo uno de los trastornos neurológicos más comunes en los RN ingresados a la UCIN.

Resumiendo las etiologías más frecuentes:

Origen central (Con implicancias en algunos casos sistémicas). Causas variables, incluidas: a) Asfixia: EHI.

b) Hemorragias intracraneales.

c) Malformaciones congénitas.

d) Infecciones: 1) Encefalitis: Herpes Simplex, Coxsackie B, VSR.

2) Rubeola congénita.

3) Toxoplasmosis congénita.

4) Enfermedad de inclusión de CMV.

5) Listeria y Treponema Pallidum.

6) Meningitis.

e) Neoplasias cerebrales.

Origen sistémico Suelen relacionarse indirectamente, por las complicaciones que determinan a nivel central. Se incluyen:

a) Trastornos metabólicos frecuentes: hipoglucemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipernatremia, déficit o dependencia de piridoxina, entre otros.

b) Las metabolopatías como las aminoacidopatías de inicio precoz o formas tardías. Presentan dificultad respiratoria, vómitos, letargia, hipotonía, convulsiones, ictericia, acidosis metabólica o alcalosis respiratoria.

Origen genético Excepcional, pronóstico favorable, de corta duración y solo el antecedente familiar orienta el diagnóstico. Las trisomías 13/18 pueden considerarse las más frecuentes.

Intoxicaciones Hídricas, pinturas, insecticidas, folkloricas (té de yuyos).

Hipotermia o Hipertermia del RN.

Cardiopatías congénitas.

Causa desconocida.

Ver anexo 1 y 2.

3.2. Epilepsias del recién nacido

Son trastornos convulsivos crónicos de la infancia que debutan en el período neonatal. Este grupo comprende entidades recidivantes, bien definidas cuya etiología, en la mayoría de los casos es desconocida, en otros, es genética, estructural o metabólica.

Pueden evolucionar hacia una epilepsia del lactante o del niño mayor o auto limitarse.

Se clasifican en:⁽¹⁾

- Síndromes epilépticos del período neonatal

EPILEPSIAS NEONATALES IDIOPATICAS BENIGNAS:

3.2.1 Convulsiones neonatales familiares benignas (CNFB)

3.2.2 Convulsiones neonatales idiopáticas benignas (CNIB)

ENCEFALOPATÍAS EPILÉPTICAS DEL RECIÉN NACIDO:

3.2.3 Encefalopatía mioclónica neonatal (Síndrome de Aicardi) (EMT)

3.2.4 Encefalopatía epiléptica infantil precoz (Síndrome de Ohtahara) (SO)

ESTADO DE MAL CONVULSIVO NEONATAL:

3.2.5. Estado de mal convulsivo focal

3.2.6. Estado de mal convulsivo idiopático severo

- Epilepsias sintomáticas

Síndromes epilépticos del período neonatal

3.2.1. Convulsiones neonatales idiopáticas benignas

Denominadas convulsiones del quinto día, presentándose súbitamente en un 95 % de los casos entre el tercer y séptimo día de vida, en un período de

tiempo muy corto, como crisis numerosas, que dan lugar a un estado epiléptico estimado, en un 6% de los neonatos. Clínicamente son episodios clónicas focales, siempre de corta duración (1-3 minutos), parciales o multifocales acompañadas o no de apneas (31% de casos). El período de tiempo en el que se manifiestan casi nunca supera las 24h, durante el cual los episodios suelen ser numerosos.

Las crisis son electro clínicas con un foco paroxístico. El EEG interictal puede ser completamente normal o con un patrón interictal theta agudo alternante (75 %) que no es específico, y es un factor de buen pronóstico. El trazado EEG crítico muestra puntas rítmicas u ondas lentas de predominio en áreas rolándicas.

La normalidad neurológica intercrisis es la regla. Su etiología es desconocida. Se han reportado algunos casos con mutaciones de novo del gen KCNQ2, relacionado con una canalopatía potasio dependiente. Por su buena evolución algunos autores se abstienen al tratamiento, otros deciden tratarlas cuando las crisis son frecuentes y no aparece el ritmo theta alternante, incluso pueden recurrir a los corticosteroides, en casos rebeldes. El riesgo estimado de desarrollar una epilepsia posterior alcanza el 0.5 %.

3.2.2. Convulsiones neonatales familiares benignas

Son menos frecuentes que las anteriores, se deben indagar los antecedentes familiares, ya que se transmiten con carácter autosómico dominante. Existen varios genes implicados en la etiología y se incluyen dentro de las denominadas canalopatías potasio dependiente, regulados por voltaje, por lo general KCNQ2 y con menor frecuencia, KCNQ3.

Suelen debutar en el 80 % de los casos, entre el segundo y el tercer día de vida. Predominan en el sexo masculino; las crisis se repiten varias veces al día y desaparecen hacia la semana. Son crisis clónicas, o tónicas focales (asimétricas) de corta duración en ocasiones con apneas asociadas. El estado neurológico intercrisis es normal. El diagnóstico se basa en la anamnesis familiar, junto a un examen neurológico, neuroimagen y EEG intercrisis normales. Los trazados EEG intercrisis pueden evidenciar también un ritmo theta agudo

alternante. El desarrollo suele ser normal, con riesgo estimado de epilepsia (rolándica especialmente) es del 11% y el riesgo para crisis febriles es del 5%.

3.2.3 y 3.2.4.

Las encefalopatías epilépticas de inicio temprano son trastornos graves con un rápido deterioro neurológico. Las convulsiones clínicas recurrentes o descargas epileptiformes interictales prominentes se acompañan de la presencia de períodos de salvas-supresión en el EEG. Ambos síndromes fueron identificados casi al mismo tiempo por Ohtahara y Aicardi(1976, 1978), con características clínicas y electroencefalografías comunes y ambos casos, con mal pronóstico. Sin embargo, existen diferencias entre ambos síndromes:

3.2.3. *Encefalopatía epiléptica infantil precoz o Síndrome de Ohtahara*

El SO o Encefalopatía epiléptica infantil precoz, se caracteriza por el inicio temprano, habitualmente antes de los 20 días de vida, son espasmos tónicos breves en salvas, junto con crisis convulsivas motoras focales. La presencia de mioclonías es infrecuente. Con patrón EEG intercrítico en vigilia y sueño con presencia de salvas-supresión, que se mantiene relativamente constante. Se relaciona con mayor frecuencia con lesiones estructurales. Se asocia a anomalías en distintos genes. Mal pronóstico, en muchos casos evoluciona hasta un patrón epileptiforme caótico conocido como hipsarritmia en el EEG y se acompaña de espasmos infantiles.

3.2.4. *Encefalopatía mioclónica neonatal o Síndrome de Aicardi*

Se presenta con crisis motoras focales y mioclónicas, que suelen ser sutiles y erráticas y afectar cara y extremidades. Las crisis tónicas suelen presentarse en un estadio más avanzado. Las convulsiones parciales o fragmentarias y/o mioclonías masivas, suelen ser de presentación más tardía con respecto al SO y se asocian a una mayor diversidad de factores etiológicos. El trazado EEG se

manifiesta con un patrón de paroxismo-supresión que aparece en vigilia y sueño (en ocasiones solo se detecta durante el sueño, ya que éste lo exacerba). Suele relacionarse con enfermedades metabólicas de base. Afecta gravemente al desarrollo y muchos de estos niños, mueren el primer año de vida.

En cuanto al tratamiento, son muy refractarias. El control de las convulsiones en ambos síndromes epilépticos, independientemente de la causa, es muy difícil de conseguir.

3.2.5 y 3.2.6. Estado de mal convulsivo focal y estado de mal convulsivo idiopático severo.

Son crisis epilépticas de más de 30 minutos de duración, que en el recién nacido suelen ser crisis erráticas subintrales. A diferencia de niños mayores, no contamos con protocolos para tratar status neonatal. Ver en anexo, algoritmo de tratamiento.

Epilepsias sintomáticas

Diferentes patologías del SNC manifestadas ya en el período neonatal por convulsiones o epilepsias. Se incluyen las crisis de los errores congénitos del metabolismo, enfermedades neurodegenerativas de inicio neonatal, malformaciones del SNC, hemorragias y ACV, entre otras.

4. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Las convulsiones neonatales pueden presentarse en formas muy diversas. (Clasificación por Volpe, 1995; Lombroso, 1996). En ocasiones, se presentan diferentes tipos de crisis en un mismo paciente.

PATRONES CLÍNICOS MÁS COMUNES DE CRISIS CONVULSIVAS, en orden de frecuencia:

SUTILES

Formas más frecuentes de presentación, y más difíciles para identificar. Movimientos de masticación, succión, deglución, posturas anormales, pedaleo, remo, boxeo, parpadeo, fijación de la mirada, nistagmo, cianosis. Episodios autonómicos como apnea, con frecuencia asociado a taquicardia (más que a bradicardia) y/o midriasis, a veces a hipertensión. Son unas de las más frecuentes en el prematuro, suelen presentarse como crisis breves, autolimitadas, de alteraciones autonómicas. En el recién nacido prematuro con EHI o HIC.

TÓNICAS

Pueden ser focales o generalizadas, con extensión de extremidades. Incluye la postura sostenida de una sola extremidad, la desviación tónica horizontal de la mirada o las posturas tónicas asimétricas del tronco. Las crisis tónicas generalizadas no suelen acompañarse de un patrón en el EEG, a diferencia de las crisis tónicas focales. Se manifiestan en enfermedades metabólicas, HIC y EHI en el prematuro.

CLÓNICAS

Son las más frecuentes en el recién nacido.

Puede ser unilateral, secuencial en diferentes extremidades o simultáneo pero asincrónico.

Son sacudidas musculares rítmicas, lentas, bifásicas, con una fase de contracción rápida y una de relajación más lenta; focales o multifocales. Puede

afectar al rostro, extremidades superiores o inferiores, ojos, o al tronco. La clínica puede correlacionarse con una parte de la duración total de la crisis convulsiva electrográfica. Presentes en EHI, AVC o una enfermedad metabólica.

MIOCLÓNICAS

Sacudidas musculares rápidas, por lo general de flexión, aisladas, frecuentemente bilaterales. Las mioclonías generalizadas, suelen afectar a extremidades superiores y en menor frecuencia a los miembros inferiores, y se asocian a un patrón de convulsiones en el EEG. A diferencia de las mioclonías focales y multifocales, que no suelen asociarse con este tipo de patrones. Pueden presentarse en un recién nacido con EHI, enfermedad metabólica o malformación cerebral.

Muchos recién nacidos pueden tener más de un tipo de crisis convulsivas. Cuando se asocian, predomina la combinación de crisis sutiles y tónicas o clónicas multifocales, seguidas de las convulsiones clónicas focales y multifocales.

Los prematuros presentan una variedad muy amplia de conductas clínicas que pueden asociarse con patrones convulsivos en el EEG.

El reconocimiento de convulsiones neonatales se basa en una observación clínica detallada, en el examen limitado neurológico neonatal, en la experiencia propia de esta patología y en el registro EEG.

Se debe especificar si una convulsión es electro clínica o sin signos clínicos, es decir, solo electroencefalográfica.

5. EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

De primera línea:

- Historia Clínica completa
- Examen físico completo
- Hemograma, electrolitos, estado ácido base, función hepática y renal
- Glucosa, calcio, magnesio, amonio, potasio
- Pruebas específicas para la detección de infección (plasma P/orina O/líquido cefalorraquídeo LCR)
- EEG
- Ecografía transfontanelar

De segunda línea (opcionales, siempre en función de la sospecha diagnóstica):

- Biotina, piridoxina, piridoxal 5-P, tiamina, biotinidasa, ácido folínico
- Aminoácidos (P/O/LCR,) Sulfito Oxidasa(O)
- Amonio, lactato, piruvato (P)
- Serología y PCR para TORCHS, HIV (P/LCR), Herpes tipo II
- Ácidos orgánicos (O)
- EEG poligráfico sueño, vídeo-EEG
- Tomografía computalizada craneal
- Fondo de ojo
- Estudio completo LCR

De tercera línea:

- Disialotransferrina, cobre, ceruloplasmina plasmáticas
- Oxidación de sustratos en linfocitos (L/P)
- Uratos, pruebas específicas para estudio del metabolismo de purinas (O)
- Ácido Siálico (P/O)
- Ácidos grasos cadena larga, ácido fitánico (P)
- Estudio de neurotransmisores
- Hidrolasa ácida en leucocitos y fibroblastos
- Biopsia muscular
- Estudios moleculares
- Reacción en cadena de la polimerasa para Tox-CMV, herpes tipo 2
- Vídeo-EEG
- RM craneal, RM con espectroscopía y Eco doppler
- Potenciales evocados visuales, auditivos y electroretinograma

Diagnóstico por EEG:

6.1. EEG continuo (EEGc).

Se define por la monitorización de más de 3 horas. Dado a que algunos estudios sugieren que hasta un 80 % de las convulsiones neonatales son solo electrográficas, estas crisis subclínicas no se detectarían sin este control continuo, por el acoplamiento o la disociación electroclínica.

Incluir al registro video es muy útil para caracterizar de forma precisa los episodios, lo que previene errores de interpretación por artefactos en el registro del EEG, y previene el tratamiento incorrecto de casos sospechosos, pero no epilépticos.

6.2. Registro sistemático.

El registro sistemático del EEG neonatal, de una hora de evolución, permite valorar los cambios cíclicos de estado, el grado de madurez del desarrollo, y el potencial epiléptico. Se puede identificar a aquellos pacientes con alto riesgo de presentar crisis convulsivas, que realizadas de manera seriada, tienen valor pronóstico.

Cuando sea posible, se sugiere realizar registros continuos de 24 horas.

6.3. EEG de amplitud integrada.

EEG ampliado (EEGa), esta técnica permite amplificar el registro, filtrar, comprimir y registrar en una escala. Con este procedimiento, 1 minuto de registro EEG está representado por 1 mm del EEGa. Permite evaluar de manera continua, a la vez que determinar la gravedad de la encefalopatía, la mejoría o el deterioro con el tiempo y la respuesta a los tratamientos. La sensibilidad y especificidad varía con la experiencia del operador.

6.4. Estudios opcionales (Ver en anexo, líneas de diagnóstico).

7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el RN prematuro, existe una serie de movimientos propios que pueden simular una convulsión, como algunos reflejos posturales, temblores exagerados o sobresaltos ante mínimos estímulos, observables muy frecuentemente en el prematuro extremo. En la fase del sueño REM, suelen aparecer movimientos de chupeteo, muecas faciales, y mioclonías benignas del sueño. También se deben diferenciar de episodios de opistótonos, crisis de apneas y cianosis manifiestos en pretérminos y reflujo gastroesofágico.

Estos procesos pueden ser suprimidos a voluntad del examinador, y no suelen acompañarse de manifestaciones neurovegetativas, lo que nos ayudará a diferenciarlos de las CN.

8. TRATAMIENTO

El tratamiento oportuno dependerá del diagnóstico causal de la convulsión neonatal, por ello mismo es importante el diagnóstico diferencial de las principales causas de convulsiones en este período para así poder limitar los posibles daños sobre el sistema nervioso, y permitir el cese.

Las recomendaciones actuales apuntan a no sostener la terapia antiepiléptica durante mucho tiempo excepto en los trastornos del desarrollo cortical (en cuyo caso el riesgo de recurrencia es prácticamente del 100%) o en las encefalopatías hipóxico-isquémicas graves (30% recurrencia). Otros parámetros a tener en cuenta para evaluar la conveniencia de mantener o no el tratamiento serían el examen neurológico previo al alta, la ecografía craneal transfontanelar y el trazado EEG.

La Organización Mundial de la Salud recomienda considerar disminuir los fármacos anticonvulsivantes después de 72 horas de tratamiento si el examen neurológico y el EEG son normales. ⁽⁸⁾

En neonatos con múltiples fármacos anticonvulsivantes, se las debe suspender una a una y gradualmente.

TRATAMIENTO

En quien la sospecha clínica sea razonable y haya diagnóstico clínico, no se debe retrasar el tratamiento oportuno.

El examen más importante es el video-electroencefalograma si está disponible. Las convulsiones deben ser tratadas debido al posible compromiso de la función respiratoria, circulatoria, metabólica y del desarrollo cerebral. El objetivo de la terapia es eliminar las convulsiones clínicas y luego las electrográficas de ser posible. La terapia anticonvulsiva puede dar lugar a un fenómeno de disociación electromecánica en el cual las convulsiones clínicas cesan pero los fenómenos eléctricos permanecen.

El fenobarbital es el agente de elección de primera línea para el tratamiento de convulsiones neonatales seguido por fosfenitoína y levetiracetam. Otras opciones son lorazepam, midazolam, topiramato, lidocaína o suplementos de glucosa, calcio, magnesio, piridoxina, ácido fólico u otros compuestos metabólicos si están deficientes. Debido al posible compromiso de la función respiratoria, el equipo necesario para soporte ventilatorio debe estar disponible inmediatamente².

Glucosa

Si el infante está hipoglucémico y tiene convulsiones, está indicado prescribir dextrosa al 10% a una dosis de carga de 2 ml/kg y una dosis de mantenimiento de 0.5 gramos/kg/hora. Se puede administrar un segundo bolo si las convulsiones persisten³.

Calcio y magnesio

En neonatos con convulsiones hipocalcémicas se recomienda gluconato de calcio al 5% por vía intravenosa a una dosis de 200 mg/kg. Si también existe hipomagnesemia, se recomienda usar una solución al 50% de sulfato de magnesio intramuscular en una dosis de 0.2 ml/kg. El uso concomitante de calcio y magnesio es recomendado ya que la administración de calcio puede poner en evidencia una hipomagnesemia no diagnosticada y producir más convulsiones. Así mismo, la administración de magnesio ha demostrado corregir la hipocalcemia y la hipomagnesemia. Sin embargo, el magnesio puede producir bloqueo

neuromuscular y debilidad transitoria. Dosis diarias de mantenimiento de calcio y magnesio deben ser usados solamente si es necesario.

Agentes anticonvulsivantes:

En la práctica clínica existen diversas alternativas terapéuticas para el manejo de las convulsiones neonatales. Podemos separar los FAE actualmente en uso en dos grupos: los fármacos clásicos (fenobarbital, fenitoína, benzodiazepinas y lidocaína) y los nuevos FAE (levetiracetam, vigabatrina, lamotrigina, topiramato y bumetanida).

- **Fenobarbital**

En la práctica clínica, el fenobarbital sigue siendo considerado la droga de primera línea en el manejo de las convulsiones neonatales y ningún otro FAE ha demostrado ser superior a fenobarbital en población neonatal

La dosis de carga es de 20 mg/kg (reduciendo las crisis en un 33-40% de los neonatos, aumentando a 77% con una segunda dosis de carga), administrado por bolo intravenoso; sin embargo la función respiratoria debe de ser monitoreada cuidadosamente. Tiene un perfil seguro, aunque existe cierta evidencia experimental de que podría interferir en el neurodesarrollo a largo plazo y ocasionar apoptosis neuronal. El peso o la edad gestacional no parecen afectar la relación dosis/nivel sérico. Sin embargo, prematuros menores de 30 semanas pueden necesitar dosis más bajas para alcanzar el mismo nivel sanguíneo. Si la dosis inicial no es exitosa pueden ser recomendados bolos adicionales de 10 mg/kg cada uno y en algunos casos son necesarias dosis altas de hasta 65 mg/kg/día en total. Dosis medias de 40 mg/kg han demostrado un buen control convulsivo en el 70% de los casos.

La presencia de convulsiones electrográficas y un umbral electrográfico anormal predicen una posible falta de respuesta al fenobarbital. El monitoreo electroencefalográfico continuo es imperativo, aun con un exitoso control convulsivo.

El fenobarbital entra rápidamente al sistema nervioso central y su nivel sérico es fácilmente predecible usando la dosis administrada (uno por uno). La

proporción del fármaco ligada a proteína es baja y los niveles libres son relativamente más elevados. La vida media del fenobarbital tiene un rango muy amplio y puede llegar hasta 140 horas en un recién nacido asfixiado. Se sugiere controlar niveles plasmáticos del fármaco si reaparecen crisis o si se sospecha intoxicación. Los niveles terapéuticos se encuentran entre 20-40mg/L. Con niveles sobre 50mg/L se puede observar sedación y dificultad en la succión. Otros agentes con propiedades agonistas sobre el receptor GABA, como las benzodiazepinas deben ser considerados. Asimismo, inhibidores del transportador NKCC1 como la bumetanida pueden suprimir la actividad epileptiforme. Esta medicina se usa como diurético en el recién nacido y su uso concomitante con fenobarbital ha sido postulado como un ejemplo de acción sinergista anticonvulsivante.

- **Fenitoína y fosfenitoína**

Estos fármacos son usualmente considerados en casos de neonatos gravemente asfixiados y con convulsiones pobremente controladas a dosis terapéuticas de fenobarbital de hasta 40 mg/kg. La dosis de carga recomendada de fenitoína es 20 mg/kg o 20 equivalentes de fenitoína/kg para la fosfenitoína. Aproximadamente, 15% de los neonatos que no responden a 40 mg/kg de fenobarbital, pueden responder a fenitoína. Algunos estudios han demostrado una respuesta de hasta el 45% cuando la fenitoína se ha usado como agente de primera línea. La dosis debe ser administrada a una velocidad de 1 mg/kg por minuto para evitar disfunción cardíaca. Así mismo, el neonato debe recibir monitoreo cardiovascular durante su administración. La medicina debe ser administrada directamente por vía venosa y evitar la mezcla con glucosa pues puede precipitar. La dosis del fármaco es seguida de una dosis de solución salina normal. El pH es 12 y su extravasación puede causar daño de los tejidos blandos por lo que es preferible usar fosfenitoína. La fosfenitoína es el éster de la fenitoína, tiene mayor solubilidad y pH neutro, lo cual lo hace seguro para administración intravenosa y administración más rápida. La fosfenitoína es dosificada en equivalentes de fenitoína: 1.5 mg de fosfenitoína equivale aproximadamente a 1 mg de fenitoína. La fosfenitoína es convertida a

fenitoína por medio de la fosfatasa plasmática y tiene menores riesgos. La fenitoína tiene alta afinidad por las proteínas y por ese motivo resulta más difícil alcanzar niveles terapéuticos en sangre de neonatos con enfermedad renal o hepática. La dosis de mantenimiento es 5 mg/kg/día dividido tres veces. Los bloqueadores de canales de sodio (especialmente fenitoína a dosis altas) son una terapia eficaz en encefalopatías epilépticas tempranas causada por mutaciones en SCN2A. Estos fármacos probablemente contrarrestan el aumento de la función del canal de sodio causado por la mutación.

- **Levetiracetam**

En muchos centros, levetiracetam es usada hoy en día como primera o segunda droga de elección para convulsiones neonatales. Su mecanismo de acción está ligado a la prevención de actividad de los neurotransmisores excitatorios gracias a un sinergismo con la proteína vesicular pre-sináptica SV2a. Es una medicina bastante segura y con pocos efectos secundarios. La dosis recomendada no se conoce pero en nuestro centro es común empezar con un bolo de 20-50 mg/kg. La dosis de mantenimiento es 40-100 mg/kg/día dividido en dos o tres veces.¹²

Datos de investigación sugieren que el levetiracetam es comunmente recomendado para el manejo de convulsiones en pediatría. En un estudio de cohorte retrospectivo en neonatos con convulsiones confirmadas electroencefalográficamente no se identificaron efectos adversos cardiopulmonares serios, ni se debió discontinuar el tratamiento en ningún caso. El Levetiracetam se asocio a una reducción de más del 50% de las convulsiones en las primeras 24 hrs de iniciado el tratamiento en el 35% de los neonatos. De aquellos que se beneficiaron, el 88% quedaron libres de convulsiones. El perfil farmacocinético de este fármaco sugiere que podría ser útil en pacientes neonatales críticos.⁶

Los resultados de los ensayos clínicos indican actividad en las crisis de inicio parcial y generalizadas. El perfil farmacocinético de levetiracetam se aproxima mucho a las características ideales que se esperan de un fármaco antiepiléptico, con una buena biodisponibilidad, un rápido logro de las concentraciones en estado estacionario, cinéticas invariantes en el tiempo y

lineales, mínima unión a proteínas y mínimo metabolismo. La principal vía metabólica del levetiracetam no depende del sistema del citocromo P450 hepático, y el levetiracetam no inhibe ni induce a las enzimas hepáticas a producir interacciones clínicamente relevantes. El sesenta y seis por ciento de una dosis de levetiracetam administrada se elimina sin cambios en la orina; El 24% se metaboliza a un metabolito inactivo que es detectable en la sangre y también se excreta en la orina. El aclaramiento corporal total de levetiracetam disminuye en pacientes con insuficiencia renal y las dosis deben modificarse de acuerdo con los valores de aclaramiento de creatinina. El levetiracetam no está significativamente unido a proteínas, ni afecta la unión a proteínas de otros medicamentos. Por lo tanto, debido a su mínima unión a proteínas y la falta de metabolismo hepático, el riesgo de interacciones farmacológicas es muy bajo. El levetiracetam tiene un amplio margen de seguridad y una farmacocinética amigable para el paciente que lo distingue de otros medicamentos antiepilépticos disponibles actualmente. Este perfil puede facilitar el manejo clínico de los pacientes con epilepsia al proporcionar una estrategia terapéutica más segura y menos complicada.¹³

Finalmente, pasados los 5 a 6 minutos de administración se demostraron altos niveles séricos y ningún cambio de Tensión Arterial, anormalidad EEG o reacciones adversas locales fueron descriptos. El levetiracetam tiene la propiedad de poder pasarse en bolo intravenoso, por lo cual también adquiriría un rol importante en el manejo agudo de las convulsiones.

- **Benzodiazepinas**

– Lorazepam. La droga entra al sistema nervioso central rápidamente y produce efecto anticonvulsivante en menos de 5 minutos. Sin embargo, no se redistribuye tan rápidamente como el diazepam porque es menos lipofílica. El lorazepam inicia su acción a los 2-3 minutos de administrado y su acción dura 6 a 24 horas. El riesgo de depresión respiratoria e hipotensión es menor que con otras benzodiazepinas. La dosis es 0.05-0.10 mg/kg y es administrada por vía intravenosa. La vida media en el neonato asfijado es de 40 horas debido a la actividad de glucoronidación hepática.

– Diazepam. Es un anticonvulsivante efectivo pero poco usado debido a su eliminación rápida y a que puede causar colapso cardiovascular o depresión respiratoria grave cuando se lo administra concomitantemente con fenobarbital. La dosis terapéutica es variable y dosis de 0.30 mg/kg han llevado al colapso respiratorio. Adicionalmente, el benzoato de sodio, vehículo acompañante, puede aumentar el riesgo de kernícterus. La medicina se puede usar como infusión intravenosa continua y la dosis recomendada en ese caso es 0.3 mg/kg/hora.

– Midazolam. En neonatos se usa para tratar convulsiones neonatales refractarias. La dosis de carga es 0.05 a 0.2 mg/kg y la infusión de mantenimiento es 0.05 a 0.1 mg/kg/hora. La dosis puede ser aumentada a 0.05-0.1 mg/kg/hora para un mejor control convulsivo.

- **Lidocaína**

El mecanismo de acción es desconocido pero se usa como tercera opción para el tratamiento de convulsiones neonatales refractarias. La dosis inicial es 2 mg/kg/hora en 10 minutos seguido de 6 mg/kg/hora por 4 horas para luego disminuir 2 mg/kg/hora cada 12 horas hasta terminar o 50% menos cada 12 horas. La respuesta es del 70% al 92%. Sin embargo, debido a su riesgo acumulativo, debe ser suspendido en 30-48 horas y la dosis debe ser reducida en prematuros o en recién nacidos con hipotermia terapéutica. La lidocaína puede causar arritmias y se recomienda que los pacientes estén en monitor cardíaco. Se pueden determinar niveles séricos seriados pero se debe chequear el tiempo que el laboratorio requiere para procesarlo. Para nosotros el proceso toma dos días y por lo tanto no es práctico. El umbral tóxico para efectos cardiovasculares es 9 mg/l.

- **Topiramato**

Es un bloqueador del receptor AMPA y tiene efectos anticonvulsivantes. Aunque ha demostrado algunos beneficios, no está disponible en solución intravenosa para tratamiento agudo.

Trastornos metabólicos

Las convulsiones neonatales refractarias sin una causa específica deben sugerir la posibilidad de convulsiones por dependencia de la piridoxina. Una dosis

de infusión intravenosa de 100-150 mg de piridoxina es recomendada. El paciente debe tener monitoreo electroencefalográfico y el procedimiento debe ser realizado en la unidad de cuidados intensivos neonatales por el riesgo de apnea. Si no hay respuesta terapéutica clara en el electroencefalograma se pueden usar bolos adicionales de 100 mg en infusión intravenosa hasta un máximo de 500 mg. Alternativamente, se pueden usar hasta 15-30 mg/kg/día de piridoxina oral. La terapia debe ser mantenida hasta que se descarte la deficiencia de aldehído deshidrogenasa. Algunos neonatos pueden necesitar piridoxal-5-fosfato y la dosis recomendada es 50-100 mg/kg dividido seis veces al día, por al menos 3-5 días. La deficiencia de piridoxina congénita es una aciduria orgánica y debe ser tratada con una dieta restringida en lisina para evitar los efectos nocivos de la acumulación de este aminoácido. Neonatos con convulsiones con respuesta al ácido folínico deben ser tratados con ácido folínico 3-5 mg/kg/día². Si la causa es una falla de absorción entonces el tratamiento debe ser administrado por vía intramuscular dividido en dos o tres dosis de por vida. Se debe añadir biotina 10 mg/día en convulsiones asociadas con la deficiencia de biotinidasa que se presentan como epilepsia de origen desconocido que no responde a otros tratamientos, usualmente en el segundo mes de vida y con erupción de la piel¹⁶. La dieta cetogénica es el mejor tratamiento para los neonatos con convulsiones debido a un defecto del transporte de glucosa.

Consideraciones adicionales

La duración apropiada de la terapia anticonvulsivante depende del riesgo de reaparición de las convulsiones si la terapia se suspende. El riesgo de epilepsia en neonatos con convulsiones es de 10% a 30%.

Tres factores ayudan a refinar la determinación del riesgo. En primer lugar el examen neurológico neonatal, siendo mayor el riesgo convulsivo en neonatos con examen neurológico anormal. El segundo factor es la etiología. Por ejemplo, el riesgo es mayor en asfixia neonatal o en displasias corticales que en convulsiones hipocalcémicas. En tercer lugar están los hallazgos en el EEG. Un EEG con actividad epileptiforme demuestra un riesgo aumentado de convulsiones

posteriores. Algunos estudios han demostrado que la suspensión temprana del fenobarbital no tiene efecto sobre el pronóstico a largo plazo. En casos selectos, algunos autores recomiendan suspender el fenobarbital en el momento de dar el alta de la unidad neonatal. No es el mismo caso con otras medicinas menos tóxicas como el levetiracetam o topiramato. Sin embargo, otros estudios han demostrado también su posible efecto nocivo en aspectos motores y cognitivos cuando se evaluó el desarrollo infantil usando la escala de Bailey. La Organización Mundial de la Salud recomienda considerar disminuir las medicinas anticonvulsivantes después de 72 horas de tratamiento si el examen neurológico y el EEG son normales. Los hallazgos de las imágenes diagnósticas pueden ayudar a determinar el riesgo-beneficio de la duración de la terapia. En neonatos con múltiples medicinas anticonvulsivantes, se las debe suspender una a una y gradualmente. El fenobarbital debe ser el último en ser suspendido.

9. PRONÓSTICO

Las convulsiones en la etapa neonatal pueden dejar secuelas a corto y largo plazo en aproximadamente un 30% de los casos, con déficits cognitivos que van desde discapacidad para el aprendizaje (27%), a retraso en el desarrollo y retardo mental (20%) y epilepsia posneonatal (27%). La mortalidad neonatal secundaria a las convulsiones es baja, menos del 20% de todos los casos. No todas las convulsiones tienen el mismo riesgo.

Peor pronóstico:

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

Mejor pronóstico:

- Crisis asociadas a anomalías electroencefalográficas leves sin anomalías en neuroimágenes.
- Convulsiones debidas a trastornos metabólicos tratables.
- Benignas familiares y transitorias.

- Niños pretérminos con EEG intercrítico normal.

Las convulsiones pueden ocurrir en un 5,6% de recién nacidos con muy bajo peso al nacer; a menor edad gestacional, bajo peso al nacer, sexo masculino, valor de Apgar bajo, daño sistémico y neurológico (hemorragia intraventricular o leucomalacia periventricular), y la necesidad de ventilación son factores pronósticos de convulsiones neonatales.

El desarrollo normal después de convulsiones es más factible (70%) en recién nacido de término con peso adecuado que en bebés prematuros con peso bajo (20%).⁽⁷⁾

10. CONCLUSIONES

Es importante valorar en detalle el embarazo, momento del parto, así como historia clínica materna y familiar para orientar la evaluación inicial.

La edad de inicio de las crisis convulsivas respecto al momento del nacimiento puede indicar la etiología probable.

Muchas posibles causas pueden identificarse en un neonato con convulsiones y cada una debe tratarse de forma apropiada. Suelen deberse a una lesión o trastorno subyacente. La Encefalopatía Hipóxica-Isquémica, es la causa más frecuente de crisis convulsivas neonatales, y por lo general se presentan en las primeras 24 horas. Las convulsiones focales en el neonato sin encefalopatía obligan a sospechar un infarto perinatal. Si se presentan pasadas las 48 horas, luego de un período de bienestar inicial, debe sospecharse infección y alteraciones bioquímicas. Las crisis convulsivas que aparecen en etapas más tardías se deben con mayor probabilidad a alteraciones en el metabolismo del calcio, malformaciones corticales o síndromes de epilepsia neonatal, que pueden ser benignas (ej. Convulsiones neonatales familiares benignas) o graves (ej. Encefalopatía epiléptica infantil precoz).

Una proporción elevada de crisis convulsivas neonatales es subclínica.

El abordaje para el estudio debe ser individualizado, insistiendo en la identificación precoz de los trastornos corregibles. Debe realizarse en paralelo con la estabilización de las funciones vitales, incluido soporte ventilatorio de ser necesario, confirmación del EEG de ser posible, y tratamiento anticonvulsivo si persisten. Se puede considerar la realización de un estudio metabólico general y búsqueda de datos de sepsis. Debe considerarse la realización de pruebas de neuroimágenes.

Las crisis pueden ser el síntoma de una enfermedad subyacente o deberse a una epilepsia primaria.

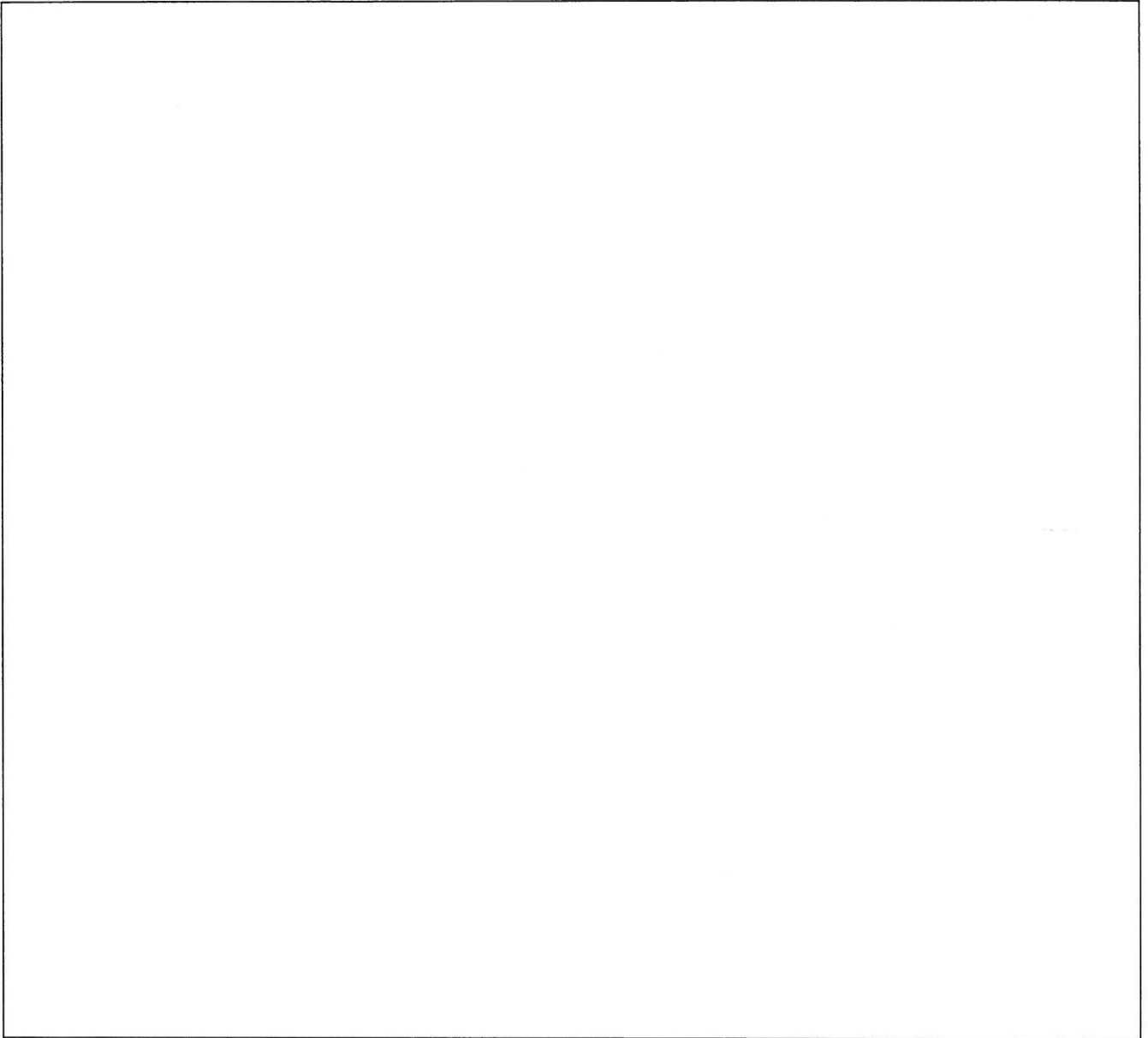
11. BIBLIOGRAFÍA

1. Neurología Pediátrica por Fejerman y Fernández Alvarez, 3ra edición, Editorial Medica Panamericana, 2010, 195-199, 591-642 y 649-651 p.
2. Cloherty y Stark Manual de Neonatología por Eichenwald "et al", 8va edición, Philadelphia, WoltersKluwer, 2017, 732 p.
3. Feld, Victor y Zabala, Cristina. Convulsiones neonatales. Normas de evaluación, diagnóstico y tratamiento. Revisión Hospital Materno Infantil Ramón Sardá. 2001. 20(3):110-17.
4. World Health Organization. Guidelines on neonatal seizures. 2011.
5. Abend, Nicholas S. y otros. 2011. Levetiracetam for Treatment of Neonatal Seizures. DOI: 10.1177/0883073810384263
6. Slaughter, Laurel A. y otros. 2013. Pharmacological Treatment of Neonatal Seizures: A Systematic Review. DOI: 10.1177/0883073812470734
7. Campos Castello, Jaime y otros. Convulsiones neonatales. Protocolo de manejo. Asociación Española de Pediatría. (28): 269-277, 2008.
8. Guidelines of neonatal seizures. World health organization. 2011. Disponible en : https://www.who.int/mental_health/publications/guidelines_neonatal_seizures/en/
9. Nicholas S. Abend, MD Ana M. Gutierrez-Colina, et al. Levetiracetam for Treatment of Neonatal Seizures. Journal of ChildNeurology 26(4) 465-470. Published online 2011 Jan 13. doi: 10.1177/0883073810384263 PMID: PMC3082578
10. Laurel A. Slaughter, Anup D. Patel and Jonathan L. Slaughter. Pharmacological Treatment of Neonatal Seizures: A Systematic Review. J Child Neurol 2013 28: 351 originally published online 14 January 2013 DOI: 10.1177/0883073812470734. The online version of this article can be found at: <http://jcn.sagepub.com/content/28/3/351>
11. Mruk, Allison L et al. "Levetiracetam in neonatal seizures: a review" journal of pediatric pharmacology and therapeutics: JPPT: the official journal of PPAGvol. 20,2 (2015): 76-89.

12. Andrade, E. Shaikh, Z, Chavez, W. et al. Tratamiento de las convulsiones neonatales, actualización en neurología infantil. Rev. Medicina (Buenos Aires); 2018; Vol.78(SuplIII):30-35. ISSN 1669-9106

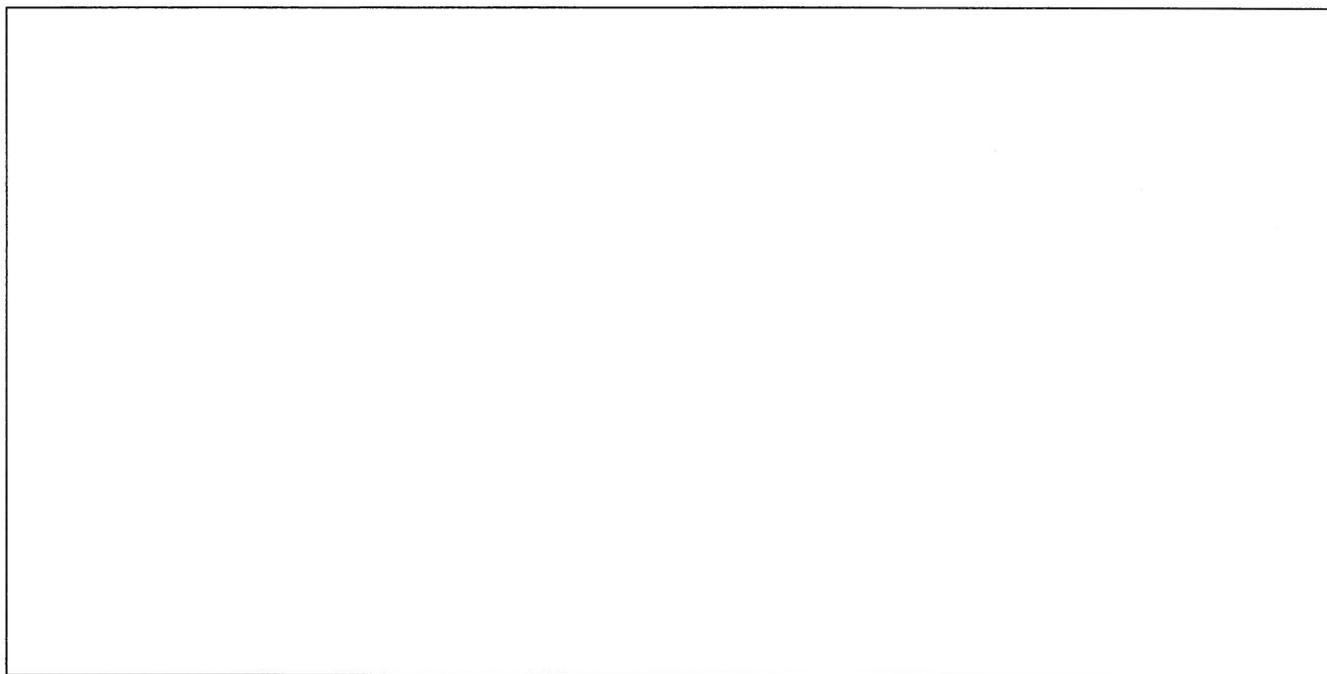
13. P.N. Patsalos. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. Pharmacol Ther. 2000 Feb;85(2):77-85.
[https://doi.org/10.1016/S0163-7258\(99\)00052-2](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(99)00052-2)

ANEXO 1. Etiología de las convulsiones neonatales



GUT-1: transportador de la glucosa 1. SNC: sistema nervioso central. VHS: virus del herpes simple

ANEXO 2. EEG con patrón de paroxismo-supresión en el recién nacido. Etiología *



- Con o sin cuadro clínico de los síndromes de encefalopatía mioclónica temprana y de Ohtahara

ANEXO 3. Diagnóstico diferencial de las crisis convulsivas neonatales

Episodio Paroxístico no epiléptico	Antecedentes	Manifestaciones clínicas	Manifestaciones diferenciales
<p>Mioclonía neonatal benigna del sueño</p> <p>Con mucha frecuencia se diagnostica por error como crisis convulsivas en el Neonato</p>	<p>Neonato a termino, sano y con crecimiento y desarrollo normales</p> <p>Puede presentarse desde el nacimiento hasta los 3 meses</p>	<p>Sacudidas multifocales durante la transición al sueño y en el sueño mismo</p>	<p>Solo se presenta durante el sueño</p> <p>Las sacudidas ocurren al despertar</p>
<p>Temblores</p>	<p>Puede haber exposición por consumo de sustancias o uso de medicamentos en la madre, trastornos metabólicos, hipoglucemia, lesión perinatal</p>	<p>Sensibles a estímulos, de alta frecuencia, baja amplitud y oscilatorios (no son sacudidas) Se activan/exacerban con el despertar</p>	<p>Se extinguen o disminuyen con la flexión de la extremidad y la inmovilización</p> <p>No se relaciona con movimientos oculares anormales o cambios autonómicos</p>
<p>Apnea de la prematuridad</p>	<p>Neonato prematuro</p>	<p>Apnea y bradicardia</p>	<p>La apnea que se relaciona con taquicardia sugiere una crisis convulsiva</p> <p>Identificar otras manifestaciones asociadas (ej. automatismos, episodios oculomotores movimientos motores, etc).</p>

ANEXO 4. Exámenes complementarios

De primera línea:

- Historia Clínica completa
- Examen físico completo
- Hemograma, electrolitos, estado ácido base, función hepática y renal
 - Glucosa, calcio, magnesio, amonio, potasio
- Pruebas específicas para la detección de infección (plasma P/orina O/líquido cefalorraquídeo LCR)
 - EEG
- Ecografía transfontanelar

De segunda línea (opcionales, siempre en función de la sospecha diagnóstica):

- Biotina, piridoxina, piridoxal 5-P, tiamina, biotinidasa, ácido folínico
 - Aminoácidos (P/O/LCR,) Sulfito Oxidasa(O)
 - Amonio, lactato, piruvato (P)
- Serología y PCR para TORCHS, HIV (P/LCR), Herpes tipo II
 - Ácidos orgánicos (O)
 - EEG poligráfico sueño, vídeo-EEG
 - Tomografía computalizada craneal
 - Fondo de ojo
 - Estudio completo LCR

De tercera línea:

- Disialotransferrina, cobre, ceruloplasmina plasmáticas
 - Oxidación de sustratos en linfocitos (L/P)
- Uratos, pruebas específicas para estudio del metabolismo de purinas (O)
 - Ácido Siálico (P/O)
- Ácidos grasos cadena larga, ácido fitánico (P)
 - Estudio de neurotransmisores
- Hidrolasa ácida en leucocitos y fibroblastos
 - Biopsia muscular
 - Estudios moleculares
- Reacción en cadena de la polimerasa para Tox-CMV, herpes tipo 2
 - Video-EEG
- RM craneal, RM con espectroscopía y Eco doppler
- Potenciales evocados visuales, auditivos y electroretinograma

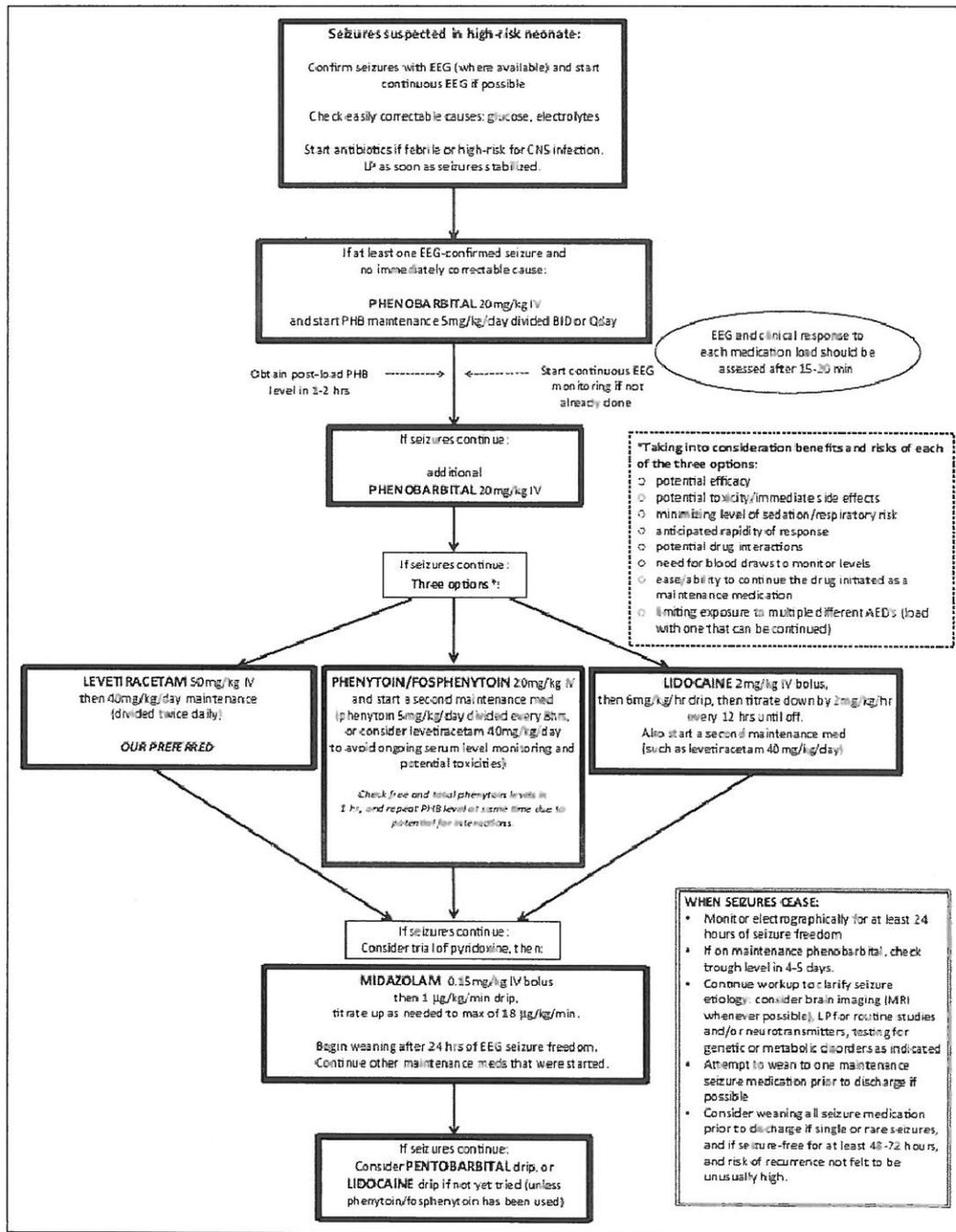


Figure 1. Suggested treatment algorithm for recurrent neonatal seizures. Solid arrow indicates next step if electrographically confirmed seizures are continuing (clinical or subclinical). CSF, cerebrospinal fluid; CNS, central nervous system; EEG, electroencephalogram; IV, intravenous; LP, lumbar puncture; MRI, magnetic resonance imaging; PHB, phenobarbital.

ANEXO 6. Dosis de los medicamentos antiepilépticos para el control inicial de las convulsiones neonatales

Fármaco	Dosis Inicial	Mantenimiento
Fenobarbital	20 mg/kg i.v. Considerar dosis adicionales de 5-10 mg/kg hasta un total de 40 mg/kg	Determinar los niveles del fármaco, pueden ser necesarias dosis adicionales durante varios días 5 mg/kg/día divididos en dos dosis
Fenitoína	20 mg/kg i.v. Fosfenitoína: 20 mg EF/kg i.v.	5 mg/kg/día divididos en 2-4 dosis
Benzodiazepinas	Lorazepam: 0,05-0,1 mg/kg i.v. Diazepam: 0,3 mg/kg i.v. Midazolam: 0,15 mg/kg en bolo	
Levetiracetam	20-50 mg/kg en bolo	20-80 mg/kg divididos en 2-3 dosis

Tratamiento inicial de los trastornos metabólicos agudos

Trastorno	Tratamiento
Hipoglucemia	Suero glucosado al 10%, 2-3 ml/kg i.v.
Hipocalcemia	Gluconato cálcico al 5% (50 mg/ml), 100-200 mg/kg i.v.; 10% (100 mg/ml), 50-100 mg/kg i.v., si no se dispone de tiempo suficiente para preparar la dilución
Hipomagnesemia	Sulfato de magnesio, 12,5% (125 mg/ml), 50-100 mg/kg i.v.

i.v., vía intravenosa