

PROTOCOLO MANEJO CONVULSIONES NEONATALES

Paula Soler López y Vanesa Botella
Hospital General Universitario Doctor Balmis de Alicante



Fecha de elaboración: Febrero 2024
Fecha de aplicación: Febrero 2024



ÍNDICE

- 1. INTRODUCCIÓN**
- 2. CLASIFICACIÓN**
- 3. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CON LOS TRASTORNOS PAROXÍSTICOS NO EPILEPTICOS**
- 4. APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA**
- 5. TRATAMIENTO**
- 6. FINALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIEPILEPTICO**
- 7. ANEXOS**
 - **ANEXO 1. CLASIFICACIÓN DE LAS CRISIS SEGÚN SU SEMIOLOGÍA**
 - **ANEXO 2. FÁRMACOS MÁS UTILIZADOS EN LAS CONVULSIONES NEONATALES**
 - **ANEXO 3. CUÁNDO SOSPECHAR ERROR CONGÉNITO DEL METABOLISMO**
 - **ANEXO 4. ALGORITMO DE DESPISTAJE DE ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO**
 - **ANEXO 5. APROXIMACIÓN SEGÚN LA SEMIOLOGÍA**
 - **ANEXO 6. ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO CON CONVULSIONES NEONATALES COMO SÍNTOMA PRINCIPAL**
 - **ANEXO 7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS CANALOPATÍAS**
- 8. BIBLIOGRAFÍA**

1. INTRODUCCIÓN

Las convulsiones son la emergencia neurológica más frecuente en el periodo neonatal afectando a 1-5 de cada 1000 recién nacidos vivos.

Se definen como una descarga neuronal paroxística anormal que se manifiesta **clínicamente** por trastornos motores, sensoriales, autonómicos y de comportamiento y **a nivel electroencefalográfico** como cambio súbito en el EEG, con ondas repetitivas de duración de más de 10 segundos, con una amplitud mínima de 2 microvoltios. Aquellos episodios de menor duración, denominadas “descargas rítmicas breves”, no se consideran convulsiones, aunque sí pueden servir como predictores tempranos de convulsiones durante la monitorización electroencefalográfica y servir como indicador pronóstico.

La mayoría de las convulsiones neonatales son causadas por alguna patología aguda, llamadas antes crisis sintomáticas, ahora **agudas provocadas**, siendo solo un 10-15% secundarias a una epilepsia neonatal (por malformaciones corticales, alteraciones genéticas o errores innatos del metabolismo).

Por orden de frecuencia, la etiología de las crisis convulsivas neonatales es: encefalopatía hipóxico-isquémica, accidentes cerebrovasculares o hemorragias, infecciones (meningitis/encefalitis), malformaciones corticales, causas genéticas o a errores en el metabolismo.

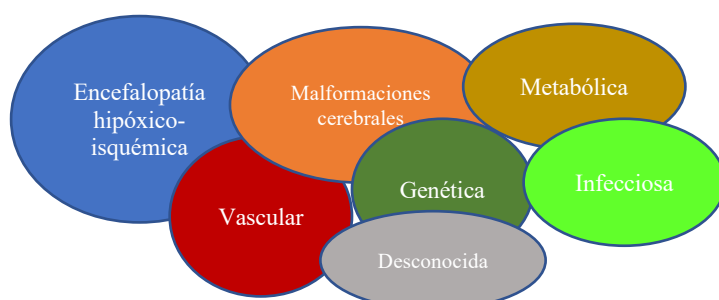


Fig1. Etiología convulsiones neonatales

El **diagnóstico clínico** de las convulsiones neonatales es complejo, sobre todo en el niño gravemente enfermo. Muchas crisis no tienen correlato clínico y solo son detectables con el EEG, por ejemplo en la encefalopatía hipóxicoisquémica, en la que hasta el 80% de los casos las crisis son solo eléctricas. Además, tras el inicio del tratamiento anticonvulsivo, crisis que previamente eran electroclínicas se convierten en eléctricas. Hemos de diferenciar las convulsiones neonatales de otros eventos de etiología no epiléptica, los episodios paroxísticos no epilépticos.

Es por ello que ante la sospecha de crisis neonatales, es necesario un registro mediante electroencefalograma. El gold estándar para el diagnóstico de crisis convulsivas neonatales es la monitorización prolongada con el Video-EEG multicanal, si bien, no suele estar disponible en todo momento. Por lo que dada la mayor disponibilidad, una mejor interpretación por parte del neonatólogo y aplicación en la unidad de neonatología, se empleará inicialmente el **EEG de amplitud integrada (EEGa)**, que es capaz de detectar hasta el 80% de las convulsiones neonatales de más de 30 segundos de duración.

La carga convulsiva o eléctrica (segundos de convulsiones electrográficas en un período determinado) es un factor de riesgo, potencialmente modificable, para producir alteraciones en el neurodesarrollo y la epilepsia postnatal. Es por ello que a la hora de iniciar o no **tratamiento** para las mismas influirá la carga convulsiva de la crisis, pero no influirá la presencia o ausencia de síntomas clínicos.

2. CLASIFICACIÓN

Clásicamente, las crisis neonatales se han dividido en crisis clínicas sin correlato eléctrico, en **crisis electroclínicas** o en **crisis únicamente eléctricas**. Actualmente la actividad eléctrica cobra mayor importancia, por lo que se opta por considerar solo las crisis **electroclínicas y las eléctricas**.

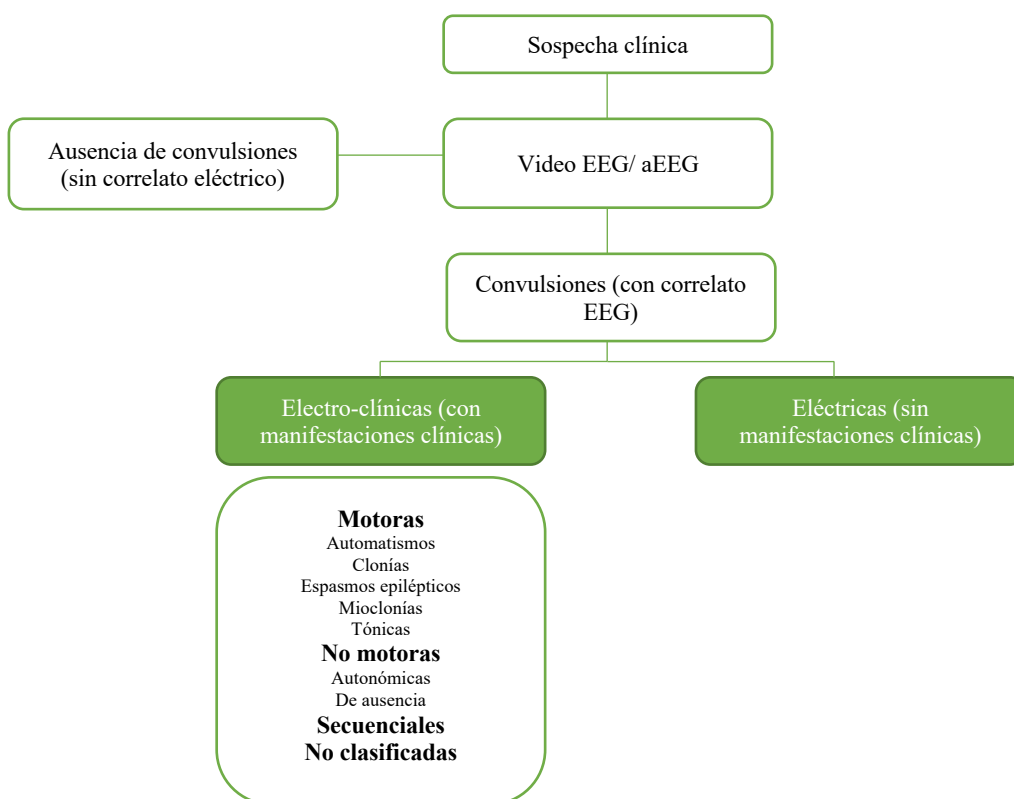


Fig2. Clasificación de las convulsiones según ILAE 2017. Extraído del artículo "The ILAE classification of seizures and the epilepsies"

Según la **semiología** de las convulsiones las podemos clasificar en (ver anexo 1):

- Automatismos
- Clonías
- Espasmos epilépticos
- Mioclonías
- Crisis clónicas
- Crisis autonómicas
- Crisis de ausencia
- Convulsiones secuenciales
- Convulsión eléctrica
- Convulsiones no clasificadas



3. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CON LOS TRASTORNOS PAROXÍSTICOS NO EPILEPTICOS

Los eventos o trastornos paroxísticos no epilépticos pueden parecer, por la presentación clínica, una convulsión epiléptica, pero a diferencia de éstas, no resultan de una actividad neuronal anormal de la corteza cerebral y por tanto, no van a manifestar cambios en el electroencefalograma.

El diferenciar estos eventos de una crisis convulsiva nos va a permitir evitar un retraso en el inicio del tratamiento o el sobretreamiento con fármacos que no están exentos de efectos secundarios.

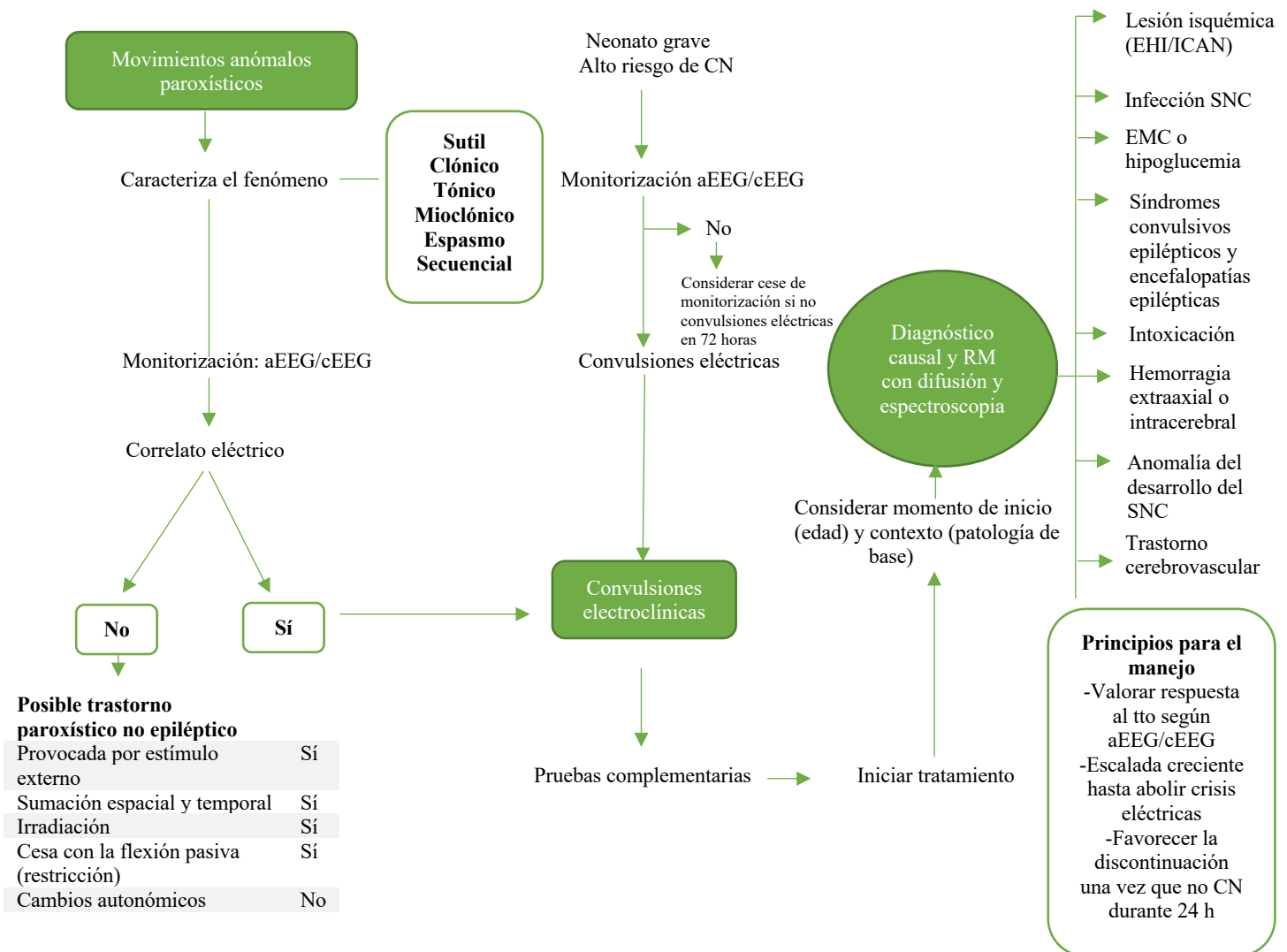


Fig. 3 Algoritmo dx diferencial. Extraído del libro “Neurología Neonatal De Un Vistazo”



4. APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

Una historia clínica y un examen físico minucioso junto con la realización de pruebas complementarias orientadas nos van a permitir identificar con precisión la etiología en la mayoría de casos. Realizaremos los estudios de primera línea y posteriormente estudios dirigidos a la sospecha clínica.

En aquellos casos en los que la sospecha sea una enfermedad metabólica, se consultará el protocolo específico.

	1ª línea	2ª línea	3ª línea
Sangre	Hemograma completo, PCR, PCT, glucosa, iones, función hepática, pH-gasometría, láctico, amonio, estudios microbiológicos y TORCH	Aminoácidos, lactato/piruvato, ácido úrico, homocisteína, acilcarnitinas, CDG, estudio trombofilia	Evaluaciones orientadas (Ej. Ácido pipercolico, ácidos grasos de cadena larga, biopsias tisulares, estudio de mutaciones genéticas: ARX, CDKL5, SLC25A22, TXBP1, KCNQ3, KNCQ2, ALDH7A1, PNPO)
LCR	Citoquímico, estudio bacteriológico y viral (herpes, enterovirus, parechovirus)	Neurotransmisores, GABA, aminoácidos, 5-MTHFR	
Orina	Tóxicos Cultivo	Ácidos orgánicos, pH, sulfites, guanidinoacetato, sustancias reductoras	
Imagen	Ecografía cerebral	RM espectroscopia	

Tabla 1. Pruebas complementarias

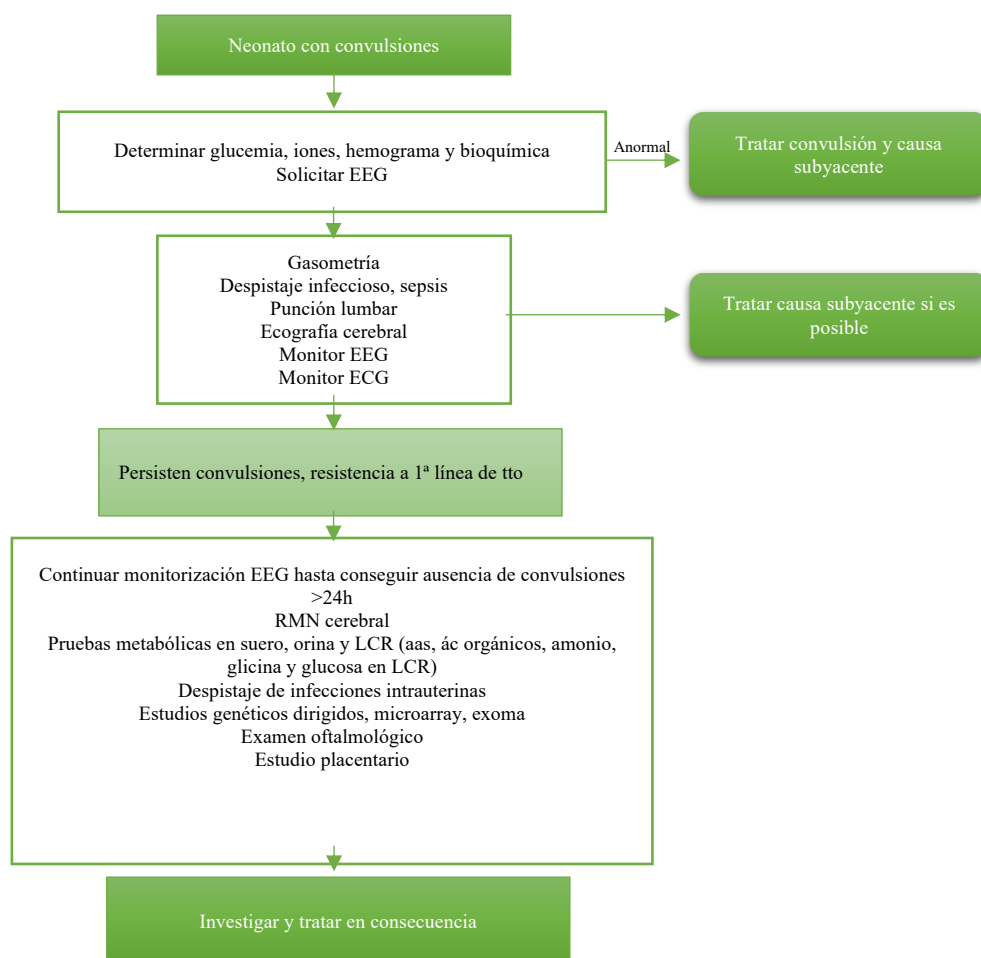


Fig. 4 Algoritmo pruebas complementarias. Extraído del artículo “Neonatal Seizures”

5. TRATAMIENTO

Tras establecer el diagnóstico de convulsiones neonatales (eléctricas o electroclínicas), debemos valorar el inicio del tratamiento, que dependerá fundamentalmente de la carga eléctrica, considerando según las últimas recomendaciones que una carga de convulsiones **mayor a 30-60 segundos** de duración debe ser indicación de tratamiento. El enfoque terapéutico puede variar en función de la carga de las convulsiones eléctricas o la frecuencia de las mismas, pero no se verá afectado por la presencia o ausencia de signos clínicos.

Para aquellos casos en los que el EEG no está disponible, se pueden establecer niveles de certeza para indicar el inicio del tratamiento según se indica a continuación:

Nivel	Definición	Actuación
1: Crisis definitiva	Sospecha de crisis con correlato cEEG	Tratar
2: Crisis probable	Sospecha de crisis con correlato aEEG o Convulsión tónica o clónica focal evaluada clínicamente	Tratar
3: Crisis posible	Convulsión clínica distinta de la tónica focal o clónica	Considerar tratamiento
4: Sospecha de crisis	Evidencia insuficiente para cumplir con los criterios de convulsión	No tratar
5: No crisis	Movimiento determinado por EEG que no es una convulsión	No tratar

Tabla 2. Nivel de certeza de las crisis. Extraído del artículo “Neonatal seizures”

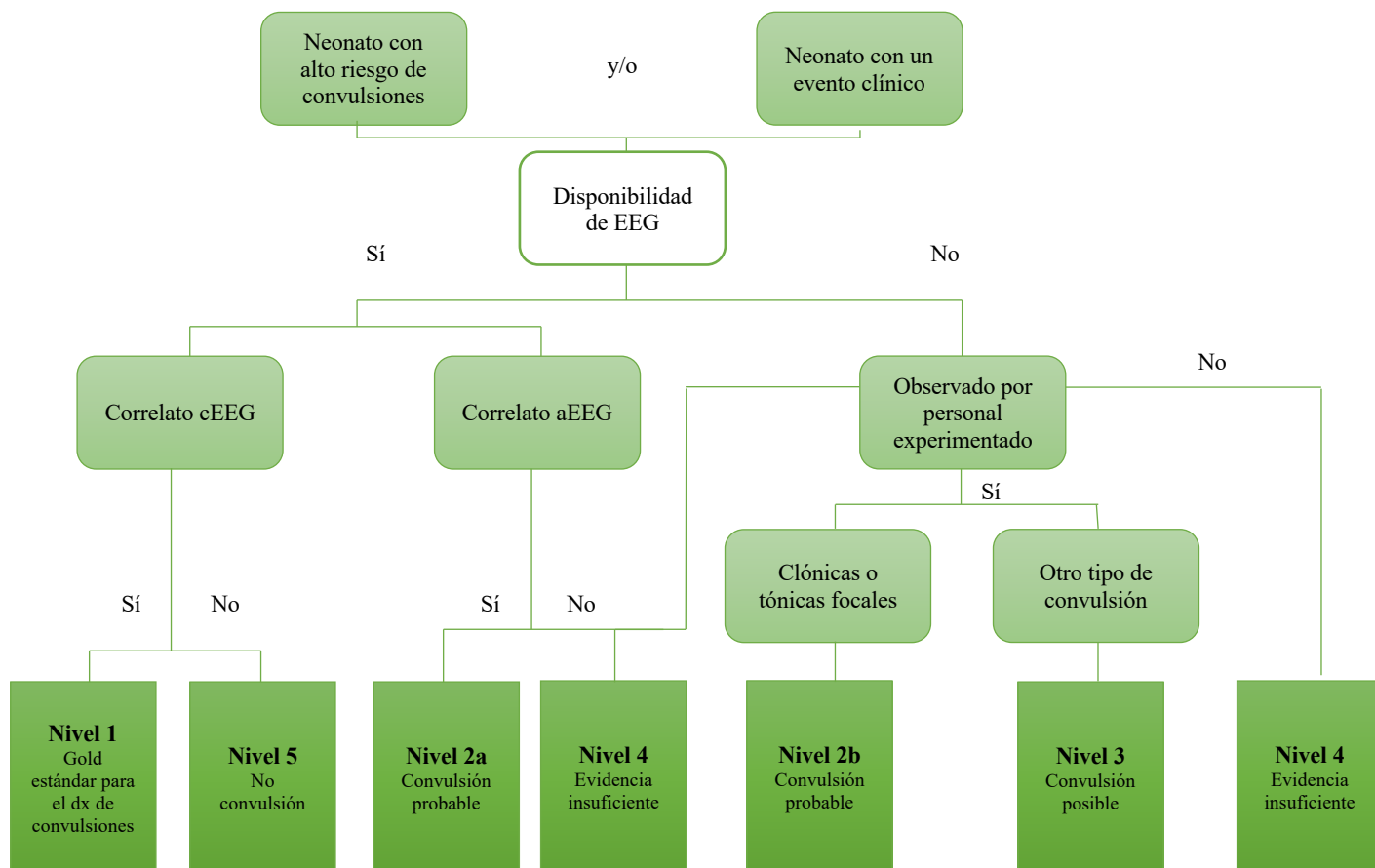


Fig5. Algoritmo para determinar los grados de certeza diagnóstica de las convulsiones neonatales según la ILAE 2017. Extraído del artículo “The ILAE classification of seizures and the epilepsies”

Tras el diagnóstico de certeza de convulsiones, dado que en muchas ocasiones las convulsiones neonatales son secundarias a trastornos metabólicos (ej: hipoglucemia), hidroelectrolíticos (ej: hipocalcemia, hipomagnesemia) o a infecciones, se deben de detectar esas causas y tratarlas.

La epilepsia familiar benigna y las convulsiones neonatales no familiares benignas (**canalopatías**) suelen ser autolimitadas y tener un desarrollo normal, pero mutaciones en KCNQ2 pueden dar también lugar a una encefalopatía epiléptica precoz. Ambas responden al tratamiento con bloqueantes de los canales del sodio como oxcarbazepina, fenitoína y topiramato.

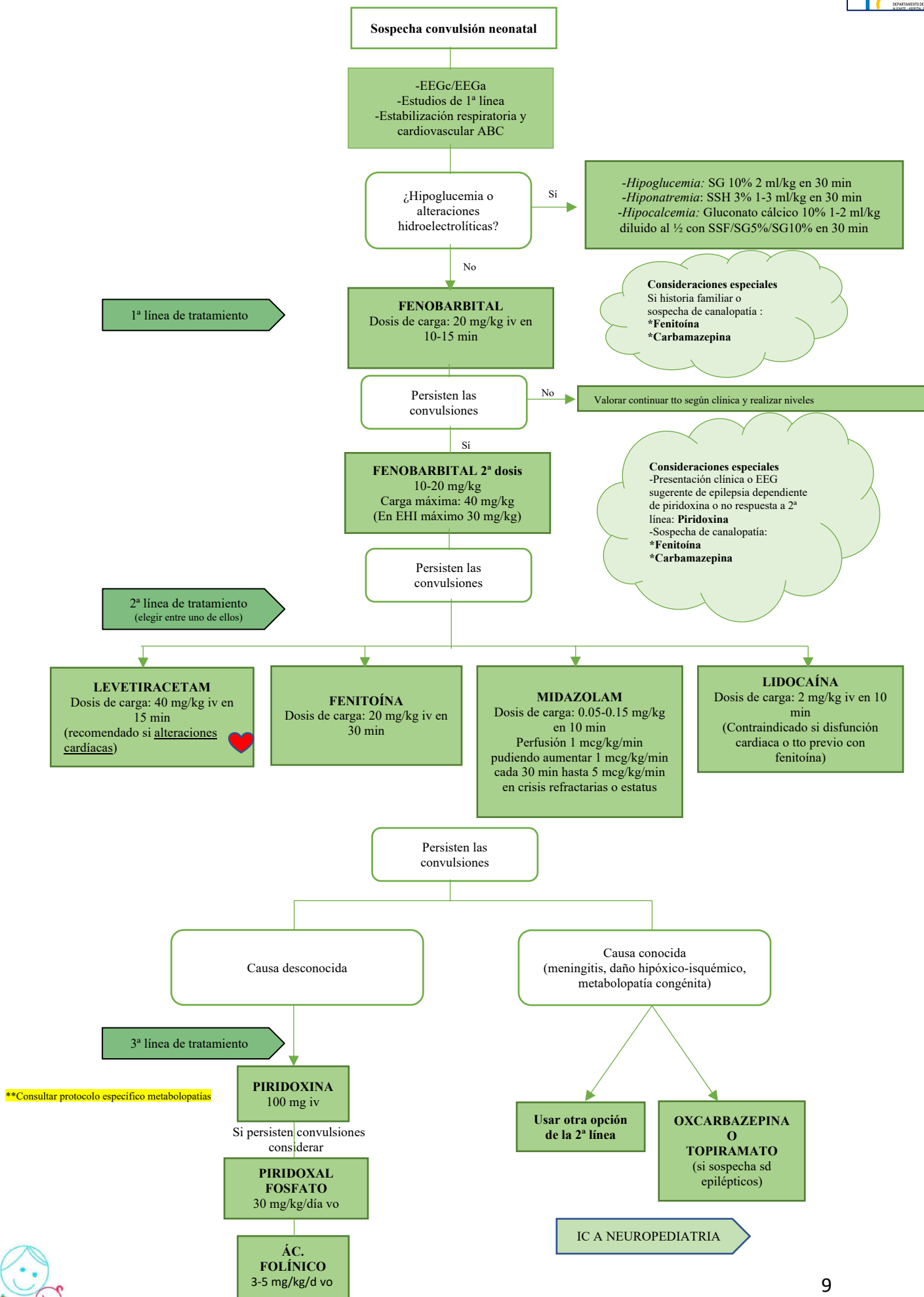
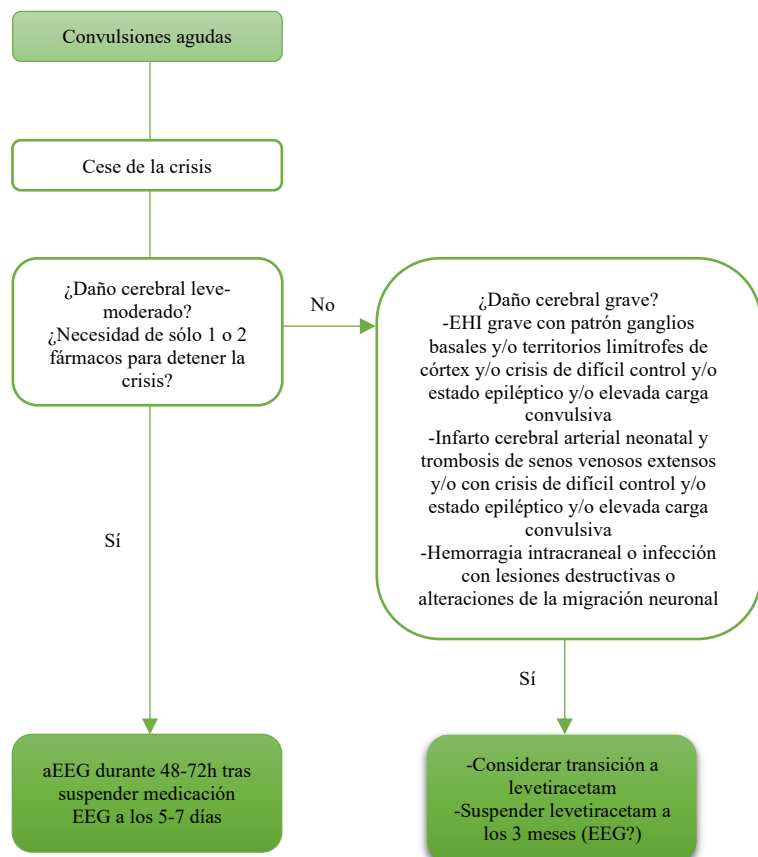


Fig. 6 Algoritmo manejo convulsiones neonatales



6. FINALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIEPILEPTICO

Tras el tratamiento de las crisis agudas, si no hay evidencia de una epilepsia neonatal, se debe intentar suspender el tratamiento antiepiléptico previo al alta, independientemente de las lesiones de la resonancia y de las alteraciones del EEG, dado que muchos estudios han demostrado que esa actitud no empeora el pronóstico posterior.



7. ANEXOS

ANEXO 1. CLASIFICACIÓN DE LAS CRISIS SEGÚN SU SEMIOLOGÍA

TIPO	DESCRIPCIÓN	CONSIDERACIONES ESPECIALES	CONTEXTO CLÍNICO
Automatismos	Actividad motora más o menos coordinada que ocurre cuando la consciencia está alterada. Puede asemejarse a un movimiento voluntario y consistir en una continuación inapropiada de la actividad motora preictal	Típicamente oral en recién nacidos (chupeteo/masticación). El comportamiento en bebés puede imitar automatismos ictales, por lo que el EEG/aEEG es obligatorio	Se observa en EHI y prematuros. A menudo forma parte de convulsiones secuenciales.
Clonías	Sacudidas rítmicas simétricas o asimétricas, regulares y repetitivas que involucran al mismo grupo muscular	Tipo de convulsión que se diagnostica clínicamente de forma más fiable	Típica en accidentes cerebrovasculares neonatales o hemorragias cerebrales. Se puede ver en EHI
Espasmos epilépticos	Sacudida súbita de flexión, extensión o mixta de la musculatura proximal y troncal que suele ser más sostenida que un movimiento mioclónico, pero no tan sostenido como una convulsión tónica. Pueden ser muecas, movimientos oculares sutiles, asentir con la cabeza...	Son breves en recién nacidos, por lo que puede ser difícil de diferenciar con las convulsiones mioclónicas sin canal EMG. Puede ocurrir en clusters	Raras. Puede observarse en errores congénitos del metabolismo o en la encefalopatía epiléptica y del desarrollo temprana
Mioclónías	Contracción repentina y breve (< 100 ms) involuntaria, única o múltiple de un músculo o grupo muscular de topografía variable (axial, extremidad proximal, distal)	Difícil de diferenciar clínicamente de las mioclónías no epilépticas. Requiere EEG, preferiblemente con EMG	Típica en los errores congénitos del metabolismo y prematuros. También se puede ver en la DEE temprana
Tónicas	Contracción muscular mantenida que puede durar desde unos segundos hasta minutos	Focal, unilateral o bilateral asimétrica. Posturas tónicas generalizadas de origen no epiléptico	Típica convulsión en la DEE temprana y en la epilepsia neonatal de origen genético
Autonómicas	Alteración distintiva de la función del SNA que involucra funciones cardiovasculares, pupilares, gastrointestinales, sudomotora, vasomotora y termorreguladora	Puede implicar a la respiración (apnea). Requiere confirmación EEG o aEEG	Raro de forma aislada. Se observa en la hemorragia intraventricular, en lesiones del lóbulo temporal u occipital. También descrito en la DEE temprana
De ausencia	Detenimiento de las actividades, congelación, inmovilización, como en las crisis de ausencia	Requiere EEG o aEEG	Raro como tipo de convulsión aislada. Se ve más frecuentemente como parte de una convulsión secuencial
Convulsión secuencial	Término empleado en la clasificación de la ILAE 2017 de convulsiones para eventos con secuencia de signos, síntomas y cambios en el EEG en diferentes momentos. No existe una característica predominante	No se puede determinar ninguna característica predominante, sino que la convulsión se presenta con una variedad de signos clínicos. Por lo general, varias características ocurren en una secuencia, a menudo con cambios de lateralización dentro o entre convulsiones	A menudo se observa en las epilepsias de origen genético como la epilepsia neonatal autolimitada o la encefalopatía KCNQ2
Convulsión únicamente eléctrica	Subclínica, sin manifestaciones clínicas	Requiere EEG o aEEG	A menudo se ve en prematuros, EHI (sobre todo en aquellos con lesión en ganglios basales o tálamo), enfermos críticos o neonatos sometidos a cirugía cardíaca
Convulsiones no clasificadas	Por la información inadecuada o características clínicas inusuales con imposibilidad de ubicarse en otras categorías	Requiere EEG o aEEG	

ANEXO 2. FÁRMACOS MÁS UTILIZADOS EN LAS CONVULSIONES NEONATALES

Fármaco	Dosis	Efectos adversos	Consideraciones	Vida media
Fenobarbital (amp 20mg/1ml) Diluir 1 ml de Luminal+ 9 ml de SSF	-Dosis de carga: 20 mg/kg iv en 15 min Si es necesaria segunda dosis: 10-20 mg/kg iv -Mantenimiento: 5 mg/kg/día en una dosis iv o vo a partir de las 12 horas de la dosis de carga	Depresión respiratoria Somnolencia, disminución del nivel de consciencia, pérdida de apetito Hipotensión	Si se administra una segunda dosis de carga de 20 mg/kg, se debe disponer de soporte respiratorio. La excreción renal y hepática puede verse afectada en la EHI En EHI grave en hipotermia considerar dosis máxima de carga total 30 mg/kg y ajustar mantenimiento según niveles Considere los niveles plasmáticos si está en mantenimiento (15-40 mcg/ml). Realizar niveles a partir de las 24 h	Vida media de 40 a 200 horas. Prolongada la primera semana de vida y en prematuros
Fenitoína Fenitoina Rubio , vial 50mg/ml Diluir en SSF, nunca en glucosado	-Dosis de carga: 20 mg/kg iv en 30 min -Mantenimiento: 5 mg/kg/día iv o vo en dos dosis, a partir de las 12 horas de la dosis de carga.	Irritación o necrosis en lugar de infusión Hipotonía Arritmia, bradicardia Depresión respiratoria/ PCR	La fenitoína tiene una biodisponibilidad oral baja. Es probable que los niveles sean más altos en los bebés que reciben hipotermia terapéutica, por lo tanto ajuste la dosis de acuerdo con los niveles objetivo locales. Ajustar según respuesta y concentración plasmática a máximo 7,5 mg/kg. Nivel objetivo: 10-20 mcg/ml Se requiere monitorización cardíaca. Si se usa para canalopatías, cambie a carbamazepina para mantenimiento una vez que sea posible la administración oral	18-60 horas. Desciende de 57 h en la primera semana a 20 h en la 4ª semana
Levetiracetam (100 mg/ml) Diluir hasta concentración máxima 15 mg/ml Dilución estándar 10 mg/ml (1cc de la ampolla + 9cc SSF)	-Dosis de carga: 40 mg/kg iv en 15 min Si es necesaria segunda dosis: 20 mg/kg iv -Mantenimiento: 40-60 mg/kg/día iv o vo en tres dosis	Somnolencia Irritabilidad	Generalmente bien tolerado, pero información limitada sobre la dosis y los efectos adversos para la población neonatal Ajustar dosis en insuficiencia renal Niveles 10-40 mcg/ml	18 horas, a la semana de vida disminuye a 9 h
Lidocaína 2% (20 mg/ml) . Diluir 1:1	-Dosis de carga: 2 mg/kg iv durante 10 minutos -Mantenimiento: 7 mg/kg/h iv durante 4 horas, seguido de 3,5 mg/kg/h iv durante 12 horas, y finalmente 1,75 mg/kg/h durante 12 horas.	Cardíacas (arritmias, bloqueo auriculoventricular, parada cardíaca) Hipotensión Metahemoglobinemia	No debe administrarse a pacientes con cardiopatía congénita y/o que estuviera o esté tomando medicamentos proarrítmicos como fenitoína. Se requiere monitorización cardíaca	>3 h
Midazolam (5 mg/5 ml)	-Dosis de carga: 0,05-0,15 mg/kg iv (se pueden administrar hasta 2 bolos) -Mantenimiento: 1 mcg/kg/min en infusión continua. Valorar aumentar progresivamente 1 mcg/kg/min hasta un máximo de 5 mcg/kg/min (=300 mcg/kg/h)	Depresión respiratoria Somnolencia, disminución del nivel de consciencia, pérdida de apetito Hipotensión	Es necesario reducirlo gradualmente cuando se ha utilizado un tratamiento de mantenimiento. Si más de 24 horas sin crisis descenso progresivo 0.3 mcg/kg/min cada 2-4 horas	4-6 h, hasta 22 h en RNPT
Carbamazepina	10 mg/kg/día vo en dos dosis	Somnolencia transitoria Síntomas gastrointestinales Hiponatremia y reacciones cutáneas	Generalmente bien tolerado, pero información limitada sobre la dosis y los efectos adversos para la población neonatal.	

Piridoxina (Benadoón amp 300 mg/2 ml)	-Dosis de carga: 100 mg iv o vo seguido de 30 mg/kg/d iv o vo en dos dosis entre 3-5 días	Depresión respiratoria Hipotensión Dosis altas durante periodos de tiempo prolongado pueden producir neuropatía perinatal	Debe estar disponible soporte ventilatorio cuando se administra la dosis de carga. Requiere monitorización EEG. Extraer estudios metabólicos antes de su administración. Si es efectivo, continuar hasta que los resultados genéticos estén disponibles.	
Piridoxal fosfato	30 mg/kg/d vo en tres dosis durante 3-5 días	Depresión respiratoria Hepatotoxicidad; descrita cirrosis en tratamientos prolongados	No está autorizado como producto médico, sino comercializado como producto dietético, pero es el enfoque más prometedor en pacientes con déficit de PNPO. Si es efectivo, continuar hasta que los resultados genéticos estén disponibles.	
Ácido folínico	Dosis de carga: 3-5 mg/kg/d cada 12 h vo Mantenimiento: 3-5 mg/kg/d vo		Mantener dosis de carga durante 3-5 días	
Topiramato	5 mg/kg vo	Acidosis metabólica por inhibición de la anhidrasa carbónica y de la piruvato carboxilasa	Si hipotermia: dosis de 3 mg/kg/d	
Oxcarbacepina	10 mg/kg/d vo cada 8-12 h Aumentar 10 mg/kg/d cada 5-7 d si no respuesta hasta máx 60 mg/kg	Somnolencia, hiponatremia, leucopenia o trombocitopenia	Niveles reducidos si asociado a Fenobarbital o Fenitoína Administración únicamente vía oral	1-5 h

ANEXO 3. CUÁNDO SOSPECHAR ERROR CONGÉNITO DEL METABOLISMO

Convulsiones o encefalopatía que comienzan varios días después del parto
Antecedentes familiares de consanguinidad o muerte temprana de hermanos
Visceromegalias, miocardiopatía o anomalías hematológicas
Dificultades para la alimentación, letargo y dificultad respiratoria después de un periodo inicial sin síntomas de unos pocos a varios días
Convulsiones antes del parto
Crisis mioclónicas
Convulsiones refractarias al tratamiento convencional
Hallazgos de imagen de atrofia cerebral prominente, lesión isquémica hipóxica aparente sin antecedentes de agresión o edema cerebral difuso

ANEXO 4. ALGORITMO DE DESPISTAJE DE ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

Enfermedad	Clínica	Orina	Plasma	LCR	Imagen	Gen
Deficiencia de antiqitina	Multitud de crisis (mioclónicas)	↑ AASA, ↑ PA	↑ PA	↑ AASA, P6C ↓ PLP ↑ PA, sec NT Abn		ALDH7A1
Deficiencia de PNPO (piridoxamina-5-fosfato oxidasa)	Multitud de crisis (mioclónicas)	Vanillactato	B6 perfil ↓ Piridoxamina	↓ PLP, sec NT Abn		PNPO
Hipofosfatasa			↓ AP B6 perfil ↑ PLP	¿↓ PLP?		TNSALP
MOCOD, ISOD	Crisis tónicas, clónicas, mala alimentación, dismorfia	Sulfocisteína ↑ AAS ↑ P6C	↓ Ácido úrico	↑ AASA, P6C ↓ PLP, ↑ PA	Edema cerebral Leucomalacia quística	MOCS1, MOCS2, GNPH
HNC	Coma, hipotonía, crisis mioclónicas		Aminoácidos (glicina)	Aminoác (glicina) LCR/ρl > 0,004		4sistema de descenso enzimático
Aciduria orgánica		Perfil de ác. Orgánicos	Aminoácidos			
Síndromes CDG			Enfoque isoelectrico Transferrina			Frecuente en CDG tipo II
Síndrome de Zellweger	Hipotonía severa, dismorfia		VLCFA, PA, ácido fitánico, ácido pristánico			Gen PEX1-13
Deficiencia de adenilsuccinato liasa		Purinas				ADSL

LCR: líquido cefalorraquídeo; HNC: hiperglicinemia no cetósica; PLP: piridoxal 5'-fosfato; CDG: trastornos congénitos de la glicosilación; MOCOD: deficiencia de cofactor de molibdeno; ISOD: deficiencia aislada de sulfito oxidasa; Aciduria D2HGA-2: D-2-hidroxi-glutámico; AASA: α-aminoadípico semialdehído; PA: ácido propiónico; P6C: ácido Δ1-piperidein 6-carboxílico; AP: fosfatasa alcalina; VLCFA: ácidos grasos de cadena muy larga; sec: secundario; NT: neurotransmisor

Tabla extraída del protocolo de la AEP "Crisis neonatales"

ANEXO 5. APROXIMACIÓN SEGÚN LA SEMIOLOGÍA

Crisis mioclónicas	Trastornos del metabolismo como: -Hiperglicinemia no cetósica -Déficit de sulfito oxidasa -Acidemia propiónica -Epilepsia dependiente de vit B6
Convulsiones clónicas focales	-Lesión cortical focal -Accidente cerebrovascular -Hemorragia intracraneal -Displasia cortical
Convulsiones tónicas	-Síndrome de epilepsia genética (KCNQ2, PEX, ARX, CDKL5, SPTAN...)
Espasmos epilépticos	-ECM -Malformaciones cerebrales -Encefalopatía de inicio temprano.

ANEXO 6. ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO CON CONVULSIONES NEONATALES COMO SÍNTOMA PRINCIPAL

	Caracterización	Clínica	Diagnóstico	Pruebas complementarias	Tratamiento
Epilepsia dependiente de Piridoxina	AR. Déficit Antiquitina Pronóstico cognitivo variable Dependiente de mutación y precocidad de tto	Encefalopatía, irritabilidad, alteraciones digestivas, acidosis, crisis precoces intraútero	Prueba de tto ↑ ácido piperólico y AASA Mutación ALDH7A1	EEG: BS o patrón multifocal Normal en casos atípicos RM: leucoencefalopatía, hipoplasia de CC y cerebelo Crisis sin tto: HIV	Piridoxina Existen respondedores sin el trastorno metabólico
Epilepsia dependiente de Piridoxal-fosfato	Primeros casos: RNPT con EHI-like y epilepsia precoz mioclónica	Epilepsia mioclónica precoz refractaria a piridoxina	Respuesta a Piridoxal-fosfato LCR: ↓HVA y 5-HIAA ↑Treonina y glicina Mutación PNPO	EEG: BS	Piridoxal-fosfato Pronóstico dependiente de precocidad en tto
Epilepsia dependiente de ácido folínico	Subgrupo de epilepsias dependientes de piridoxina: mutaciones ALDH7A1	Crisis intratables en RN que responden a tto con ácido folínico			Papel coadyuvante en epilepsias dependientes de piridoxina con control solo parcial al tto
Alts metabolismo Biotina: 1.Déficit holocarboxilada sintetasa 2.Déficit Biotinidasa	AR Genes (21q22.1/3p25) 1.Inicio neonatal 2.Neonatal/Lactante	Hiperpnea/apnea Letargia/irritabilidad Alt tono, rash cutáneo, alopecia, olor especial orina Hipotermia, estridor, queratoconjuntivitis	Actividad ↓biotinidasa Aciduria orgánica Episodios intermitentes de vómitos, letargia, ↑láctico y amonio, cetosis	EEG: BS o patrón multifocal RM: alteración de SB, dilatación ventricular ↓Actividad HLCS/biotinidasa en leucocitos o fibroblastos	Biotina
Déficit cofactor molbdeno y sulfito-oxidasa	AR Déficit conjunto o aislado de oxidasas Gen SUOS(SO) o MOCS GPHN (CM)	Encefalopatía epiléptica precoz Crisis mioclónicas refractarias Microcefalia adquirida Subluxación del cristalino Ausencia de antecedentes de EHI	Sulfite + (sulfúrica) Hipohomocisteinemia Hipouricemia <1 md/dl ↑ hipoX y Xantina orina Frenotipo característico	EEG: BS o multifocal RM: EHI grave-like Leucoencefalopatía difusa grave Determinación de sulfito y xantina oxidasa en fibroblastos	No existe tto eficaz Éxito en primeros meses de vida
Déficit del transportador glucosa GLUT1	Codificado por gen SLC2A1	Encefalopatía epiléptica refractaria con crisis de todo tipo a veces en relación al ayuno	Glucosa LCR/sangre < 40 Lactato LCR: N o ↓	EEG: paroxismos multifocales. Evolución a complejos punta-onda 2,4-5Hz generalizados PET con FDG: hipometabolismo	Dieta cetogénica Ácido alfa-lipoico Evitar Fb y diazepam (disminuyen función GLUT1)
Sd de Alpert: Polidistrofia infantil progresiva		Encefalopatía rápidamente progresiva con epilepsia refractaria mioclónica y atrofia cerebral progresiva	Puede existir afectación hepática e iniciarse en lactantes > 2 meses	Neonatal: Sd hipocinesia fetal, microcefalia, retrognatia, CIR	
Enfermedad de Menkes Triolipidistrofia Enfermedad pelo enortijado	AR ligada a X Secuenciación del gen ATP7A	Alt primaria metabolismo del Cu	↓ Cu sérico < 11 microsmoles Ceruloplasmina < 210 mg/dl	EEG: paroxística multifocal RM: Atrofia cerebral y alt arterias cerebrales	Histidinato de Cu iv precoz
Enfermedades por alteración de síntesis de neurotransmisores	1.GABA y pterinas 2.Serina 3.Homocisteína y folatos	1.Convulsiones mioclónicas precoces 2.Microcefalia, catarata, CIR, PCI	1.SSDH, GABA, tmasa, GTPCH 2.Serina en LCR < 18 uM/L	Estudio enzimático fibroblastos Estudio de mutaciones	2.L Serina +/- glicina 3.Betaína

		3. Anemia megaloblástica, encefalopatía, microcefalia, apneas	3. ↑ Homocisteína, ↓ serina		
Trastornos de las purinas Adenilossuccinato liasa	Déficit ADSL Dx: determinación enzima	Epilepsia mioclónica severa neonatal, CIR, microcefalia, Hipocinesia fetal	Test de SAICAR Secuenciación del gen	EEG: BS RM: atrofia cerebelosa y leucodistrofia	Ddf: Alt transportador mitocondrial del glutamato: SLC25A22 Biopsia de piel
Ceroidolipofucinosis neonatal, CLN10	AR Déficit de catepsina proteasa lisosomal	Estatus, microcefalia, apnea Curso fatal en días/semanas	Biopsia de piel Mutación CTSD	RM: atrofia SB y gris	

ANEXO 7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS CANALOPATÍAS

Características	Convulsiones neonatales familiares benignas	Convulsiones neonatales no familiares-infantiles benignas
Inicio	2º o 3º día de vida (80%). 1ª sem	Entre los 2 días y los 7 meses
Tipo de convulsión	Mixta: comienzan con actividad motora tónica y apnea, y progresan a convulsiones clónicas multifocales. Historia familiar	Manifestación motora focal (desviación de la cabeza y ojos) seguida de movimientos tónicos y clónicos. Historia familiar
Duración	Generalmente cortas (segundos)	Generalmente largas (hasta 4 min)
Frecuencia	Variable (3-20 veces/día)	Variable
Cese de convulsiones	2/3 < 6 semanas pero pueden hasta < 6 meses	Primeros 12 meses
Estado entre crisis	Normal	Normal
EEG ictal	Descarga punta-onda generalizada	Inicio de descargas en áreas posteriores
Curso y evolución	Benigna: desarrollo normal, 30% crisis febriles y 10-16% epilepsia	Benigna: desarrollo normal

8. BIBLIOGRAFÍA

- Pressler, R. M., Abend, N. S., Auvin, S., Boylan, G., et all. (2023). Treatment of seizures in the neonate: Guidelines and consensus-based recommendations-Special report from the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia*, 64(10), 2550–2570. <https://doi.org/10.1111/epi.17745>
- Pressler, R. M., Cilio, M. R., Mizrahi, E. M., Moshé, S. L., et all (2021). The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia*, 62(3), 615–628. <https://doi.org/10.1111/epi.16815>
- García-Alix A, Arnáez J. Neurología neonatal de un vistazo. Cabeza de chorlito; 2022.
- Serrano J, Díaz M. Convulsiones en urgencias pediátricas. NPunto; Vol III; 2020.
- Ibáñez S, Lara Herguedas J. Crisis neonatales. *Protoc diagn ter pediatr*. 2022;1:387-397
- Yozawitz, E. Neonatal Seizures. *N Engl J Med*; 2023 May 4;388(18):1692-1700.
- Blanco D. Convulsiones neonatales. *Protoc Sociedad Española de Neonatología*. 2023;183-192.