

Convulsiones neonatales

Scarlet Witting, Ledia Troncoso, Mónica Troncoso.

Neuróloga Infantil, Servicio Neuropsiquiatría, Hospital Clínico San Borja Arriarán.

E-mail: switting@vtr.net

Resumen

En la infancia el mayor riesgo de presentar crisis convulsivas es en el período neonatal.

Las crisis representan la manifestación neurológica más común de alteración de la función cerebral, en este grupo etario.

Esta revisión, contiene una actualización de la clasificación, etiología, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de las convulsiones neonatales.

Abstract

In childhood, the risk for seizures is greatest in the neonatal period.

Seizures represent the most common neurologic manifestation of impaired brain functions in this age group.

This review contains an overview of current classification, etiology, diagnosis, treatment and prognosis of neonatal seizures.

Introducción

El período de recién nacido, es la época de la vida con el riesgo más alto de presentar convulsiones. Esto se debe a la presencia de un sistema nervioso central (SNC) inmaduro, a la disminución relativa de los neurotransmisores inhibitorios y de sus vías. Esto hace que este "cerebro inmaduro sea más excitable". El cerebro de un recién nacido (RN) es, por lo tanto, más susceptible a una gran cantidad de insultos cerebrales y sistémicos (que puedan ser transitorios o permanentes)(1).

Las convulsiones neonatales se definen como episodios paroxísticos determinados por una descarga sincrónica y excesiva de neuronas corticales, que se

manifiestan por una alteración en la función neurológica ya sea motora, de la conducta, autonómica o por una combinación de ellas. No siempre es fácil identificarlas y pueden pasar fácilmente desapercibidas especialmente en el recién nacido de pretérmino.

Debutan en el período neonatal (hasta los 28 días) en recién nacidos de término y hasta las 44 semanas de edad gestacional, en los pretérminos (2).

En los recién nacidos son la manifestación clínica más frecuente de disfunción del SNC, con una incidencia de 1,5-3,5/1000 en RN término y una incidencia más alta, entre 10-130/1000 en RN pretérminos (3).

La ocurrencia de convulsiones dentro de este período neonatal se asocia a morbilidad y mortalidad significativas. Estas convulsiones son a menudo difíciles de reconocer y de tratar eficazmente, lo cual representa un desafío significativo, tanto en el planteamiento diagnóstico como en su tratamiento.

Presentación clínica

Las convulsiones neonatales presentan hallazgos clínicos únicos al compararlos con los lactantes y niños. Las convulsiones pueden ser fragmentarias, desorganizadas, con patrones pocos usuales de propagación de la crisis, pueden aparecer en varias extremidades simultáneamente, pero en forma asincrónica. En los recién nacidos no se observan crisis tónico clónico generalizadas. Estas diferencias se deben a los mecanismos epileptogénicos inmaduros, reflejan el desarrollo neuroanatómico y neurofisiológico incompleto del cerebro del RN. Las conexiones sinápticas, desarrollo dendrítico, axonal y la mielinización aún están incompletos (4).

Clasificación

La más utilizada es la clasificación clínica de Volpe (4) que divide las convulsiones en 4 grupos: crisis

clónicas, sutiles, tónicas y mioclónicas (Tabla 1).

Tabla 1. (5)

<i>Tipo de crisis neonatales</i>	<i>Frecuencia (%)</i>
Clónicas	50
Sutiles	10-35 Según edad gestación
Tónicas	20
Mioclónicas	5

Crisis Clónicas

Son las crisis más frecuentes del RN de término y presentan un alto correlato electro clínico (Tabla 2).

- Los movimientos clónicos en el recién nacido son rítmicos y por lo general más bien lentos (al principio 1 a 3 sacudidas por segundo, que luego van declinando).
- Pueden ser focales o multifocales.
 - Las focales pueden afectar la cara, o una extremidad superior o inferior de un lado del cuerpo o estructuras axiales, como el cuello y tronco, también de un lado del cuerpo. El lactante por lo general está consciente.
 - Las multifocales afectan varias partes del cuerpo, frecuentemente de una manera migratoria, a menudo sin seguir una marcha jacksoniana.
- La etiología, puede ser una lesión focal, como un infarto, pero también se ve en encefalopatías hipóxicas isquémicas o metabólicas.
- Debe plantearse como diagnóstico diferencial los temblores y la hiperplexia.

Crisis sutiles

Son las más frecuentes en los RN de pretérmino. Sus manifestaciones clínicas imitan conductas y reacciones normales en los recién nacidos, lo cual dificulta su diagnóstico. Se asocian a un compromiso severo del SNC, principalmente en EHI severas o en malformaciones del SNC.

Se pueden manifestar como:

- Fenómenos oculares:
 - Desviación horizontal tónica de los ojos con o sin sacudidas (Alto correlato EEG en RN término) (Tabla 2).
 - Apertura sostenida de los ojos con fijación ocular (Alto correlato eléctrico, más frecuente en prematuros).
- Movimientos de la boca y la lengua.
 - Masticación (comprobada actividad EEG simultánea, más frecuente en prematuros).

- Succión, chupeteo, protrusión lingual.
- Movimientos de las extremidades.
 - Movimientos rítmicos de las piernas, de natación, de remar, de pedaleo.
- Fenómenos del sistema nervioso autónomo.
 - Cambios paroxísticos de la frecuencia cardíaca, respiratoria o de la presión arterial, salivación y cambios pupilares (alto correlato eléctrico como manifestación convulsiva aislada, más frecuente de observar en prematuros. Estos fenómenos del sistema nervioso autónomo, suelen presentarse como síntoma acompañante de crisis en RN de término y en lactantes).
- Apneas.
 - Aun cuando se ha comprobado que es una manifestación convulsiva en RN, la mayor parte de estos episodios no son de origen epiléptico.
 - Generalmente acompañadas de otros fenómenos como desviación ocular, apertura de los ojos, mirada fija y movimientos buco linguales.
 - Se asocia con frecuencia a taquicardia, a diferencia de las apneas no convulsivas (4).

Crisis tónicas

Se manifiestan por la contracción mantenida de un grupo de músculos, como la cara, las extremidades o el tronco.

- Pueden ser focales, generalizadas. Estas últimas pueden confundirse con posturas de descerebración o decorticación.
- Ocurren frecuentemente en RN pretérmino.
- Tienen un pronóstico pobre, ya que se acompañan con frecuencia de hemorragias intraventriculares.
- Las crisis tónicas generalizadas tienen pobre correlato electro-clínico (15%), a diferencia de las crisis tónicas focales que tienen un correlato constante (Tabla 2) (4).

Crisis Mioclónicas

Se caracterizan por una contracción muscular brusca, breve e involuntaria.

- Pueden ser focales, multifocales, generalizadas, fragmentarias o erráticas.
- Tienen pobre correlato clínico eléctrico, un poco más alto cuando son generalizadas (Tabla 2).
- Más frecuente en RN de pretérmino y durante el sueño.
- Generalmente asociadas a una disfunción cerebral difusa y grave, de mal pronóstico. Plantear como etiología los errores innatos del metabolismo.

- Se debe plantear diagnóstico diferencial con mioclonías benigna del RN, que cursa en un RN sano sin patrón eléctrico, con las mioclonías del sueño del RN (6), con hiperplexia o sobresaltos y reflejo de Moro.

Tabla 2.

<i>Crisis clínicas</i>	<i>Crisis electroencefalográficas</i>	
	<i>Frecuentes</i>	<i>Infrecuentes</i>
Sutiles	+*	
Clónicas focales	+	
Clónicas multifocales	+	
Tónicas focales	+	
Tónicas generalizadas		+
Mioclónicas focales, multifocales		+
Mioclónicas generalizadas	+	

*"Sólo variedades específicas de crisis sutiles están comúnmente asociadas con actividad convulsiva EEG simultánea". Volpe, 2001(4).

Otra clasificación es la que propone la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE), que divide las convulsiones neonatales en (7):

- Crisis sintomáticas agudas:
 - Las crisis se deben a una agresión puntual en el SNC.
 - Son las más frecuentes
 - Tienen múltiples etiologías, siendo la más frecuente la encefalopatía hipóxico-isquémica (90%), seguida por infecciones, hemorragias y alteraciones metabólicas.
 - El 10-20% de estas crisis evolucionarán posteriormente a una epilepsia secundaria.
- Síndromes epilépticos: Formado por un grupo de convulsiones neonatales no provocadas.
- **Convulsiones Neonatales Idiopáticas Benignas:** Ambas de buen pronóstico
 - Convulsiones Neonatales Benignas.
 - Convulsiones Neonatales Familiares Benignas.
- **Epilepsias neonatales sintomáticas:** Son de mal pronóstico
 - Encefalopatía mioclónica precoz
 - Encefalopatía epiléptica precoz con estallido supresión o Síndrome de Ohtahara.
- Epilepsias específicas sintomáticas:
 - Representadas por las epilepsias de los errores

del metabolismo, malformaciones del SNC, accidentes cerebrovasculares.

ETIOLOGIA

Es importante señalar que la mayoría de las crisis que ocurren en los RN son sintomáticas o probablemente sintomáticas (criptogénicas) y muy pocas (5%) son idiopáticas (4).

Las causas más frecuentes de las convulsiones neonatales se resumen en la Tabla 3. En ella se relaciona la etiología más probable en función de la edad de comienzo de las crisis.

La causa más frecuente de convulsiones neonatales en RN de término, es la encefalopatía hipóxico isquémica (40-50%). Se presentan en las primeras 6- 24 horas de vida, estas son severas, frecuentes e incluso pueden producir status. Las crisis por EHI pueden ser tónicas, clónicas (generalmente multifocales) o sutiles.

En los recién nacidos de pretérmino la causa más frecuente de convulsiones son las hemorragias intraventriculares y cerebrales.

DIAGNOSTICO

En la mayoría de los casos, se puede determinar la etiología de las convulsiones neonatales, tomando una historia clínica detallada, que incluya los antecedentes del embarazo, parto, antecedentes familiares, un examen físico y neurológico del RN. Se deben realizar los siguientes estudios:

Un screening inicial debe incluir: (1-4-6)

- Glicemia, calcio, magnesio, ELP, GSA, amonio, láctico, hemograma.
- LCR: citoquímico, cultivo. En caso de sospechar EIM solicitar cuantificación de aminoácidos y ácido láctico.
- Ecografía craneal-TAC cerebral
- EEG

El estudio de segunda línea:

- Aminoácidos en orina y sangre, ácidos orgánicos, acilcarnitina, ácidos grasos de cadena muy larga, sulfítet.
- Estudio virológico (Serología y PCR) para TOR-CH, VIH y otras infecciones congénitas.
- RNM cerebral.

Tabla 3.
Etiología de las convulsiones neonatales en relación al tiempo de presentación de las crisis y su frecuencia relativa (4)

Etiología	Tiempo de inicio (días)			Frecuencia relativa	
	0-3	>3	>7	RNPT	RNT
Encefalopatía hipóxico-isquémica	+	-	-	++++	+++
Hemorragia intracraneana	+	-	-	++	+
Hipoglicemia	+	-	-	+	+
Hipocalcemia	+	+	-	+	+
Infección SNC	-	+	-	++	++
Disgenesia cerebral	+	+	-	++	++
Drogas	+	+	-	++	++
Dependencia de piridoxina	++	-	-	+	+
Infección congénita	+	-	-	+	+
Hiperglicinemia no cetósica	+	+	-	+	+
Enfermedad peroxisomal	+	+	-	+	+
Otras EIM	-	-	+	+	+
Déficit de ácido fólico	-	-	+	-	+
Convulsiones neonatales benignas	-	+	-	-	+

- Administrar Piridoxina 100 mg ev.
- Videomonitorio EEG.

Cabe destacar el importante rol del EEG en las convulsiones neonatales. Es esencial el uso de video monitorio-EEG y poligrafía (8).

Sólo el 10% de los RN en que se sospecha que presentan una convulsión, se confirma por el EEG. Los movimientos clónicos tienen un alto correlato eléctrico, de hasta un 44%, pero sólo un 17% en las crisis sutiles.

A diferencia de lo que ocurre en niños mayores o en adultos, la actividad epileptiforme interictal de espiga o punta onda lenta no son marcadores tan fidedignos en los RN, como otros **patrones interictales** que tienen significancia diagnóstica en este grupo (9-10):

- Depresión severa del voltaje, que indica un daño cerebral severo.
- Patrón de estallido supresión. Este patrón puede asociarse a distintos tipos de crisis e incluso ser inducido por drogas (11). Es frecuente de observar en las encefalopatías hipóxico isquémicas neonatales. También se presentan en las encefalopatías epilépticas neonatales y en la hiperglicinemia no cetósica.
- El patrón de paroxismos de ritmos theta predominantemente en regiones rolándicas (“theta pointu

alternant”), asociado con las convulsiones neonatales benignas.

- Puntas focales persistentes u ondas lentas en lesiones focales.
- Patrón cuasi-periódico focal o multifocal, en encefalitis neonatal por herpes simples.

En relación a los patrones ictales varían significativamente, incluso en el mismo RN y en un mismo EEG. Los patrones ictales pueden ser:

- Paroxismos de ondas repetitivas con un ritmo predominante, ya sea beta, alfa, theta y delta, que pueden acelerar, desacelerar o ambas.
- Estos patrones pueden ser sincrónicos o asincrónicos, focales o multifocales y menos frecuentemente generalizados.
- Pueden aparecer o desaparecer súbitamente.
- El trazado de base puede ser normal o anormal.
- Las descargas focales ictales se asocian generalmente a crisis sutiles, clónicas o tónicas. Las localizaciones más frecuentes en orden de prevalencia son: las centrotemporales, occipitales y línea media (Cz). Las localizaciones frontales son excepcionales.
- EEG ictales, consistentemente focales, tienen un alto correlato con lesiones cerebrales focales.
- Descargas ictales generalizadas se correlacionan con crisis mioclónicas y espasmos.

Es importante recordar que en los RN, sólo un 21% de la actividad eléctrica ictal, se correlaciona con una manifestación clínica (crisis electroclínica), lo que se conoce como disociación electro-clínica.

TRATAMIENTO

Frente a un RN con convulsiones neonatales:

- Lo más importante es identificar y corregir cualquier alteración metabólica y/o bioquímica subyacente (Hipoglicemia, hipocalcemia, etc.)
- Descartar otras causas como hemorragias ventriculares o cerebrales, malformaciones cerebrales, antecedente materno de consumo de drogas.
- Administrar Piridoxina (Vitamina B6), en crisis de inicio precoz, que no responden a FAE clásicos.
- Es importante mantener la homeostasis (presión arterial, oxígeno y glicemias), durante las crisis repetidas o prolongadas.
- La hipoxia, hipoglicemia y la hipotensión o hipertensión pueden contribuir a causar un daño neuronal secundario, que puede aumentar el riesgo posterior de desarrollar una epilepsia.
- Realizar tratamientos específicos según la etiología, como agentes antivirales, antibióticos, etc. (1).

Inicio de FAE

La decisión de iniciar un tratamiento con FAE, se basa en el tipo de crisis, la frecuencia y severidad de éstas. Idealmente, sólo las crisis con correlato eléctrico deberían tratarse con FAE. Las crisis eléctricas sin correlato clínico, también deberían ser tratadas con FAE (12).

Un tema importante, aún no resuelto, es si todos los RN con crisis epilépticas, deberían ser tratados con FAE, pese a presentar crisis breves, infrecuentes y autolimitadas, en relación a un cuadro de injuria agudo al SNC. Se ha argumentado que estas crisis breves, reactivas a eventos agudos, no necesitarían de FAE, por los riesgos que implica el uso agudo y crónico de FAE en RN (12).

Estudios recientes, han demostrado que los FAE utilizados habitualmente en el manejo de convulsiones neonatales, producen una neurodegeneración por apoptosis, en cerebros en desarrollo de ratas. Esto se observó, con la Fenitoína, el Fenobarbital, Diazepam, Clonazepam y Ácido Valproico. El Midazolam y Lidocaína no fueron evaluados en estos

estudios (13-14). De los nuevos FAE, el Topiramato y el Levetiracetam se ven más prometedores en este aspecto, ya que los estudios experimentales en cerebros en desarrollo de ratas no han evidenciado neurotoxicidad (15-16).

Por otro lado, las crisis epilépticas que son prolongadas, frecuentes y no autolimitadas, deben tratarse en forma aguda y agresiva con FAE.

Aunque, las convulsiones neonatales son frecuentes, existen pocos trabajos randomizados, controlados en relación al uso de FAE en RN.

El Fenobarbital, es el FAE de primera línea más ampliamente usado. La dosis más frecuentemente empleada es de 20 mg/kg, pero dosis hasta de 40 mg/kg han sido recomendadas (17). Cuatro trabajos han evaluado el efecto del Fenobarbital en inhibir las crisis neonatales. Dos de estos estudios usan monitoreo EEG para evaluar la respuesta al fármaco (18-19) y uno compara el Fenobarbital con la Fenitoína (18). En este último, las crisis se controlaban completamente, tanto clínica como electroencefalográficamente con Fenobarbital en sólo un 43% y con Fenitoína se controlaron en un 45%. En este mismo estudio, a los RN que no respondieron al Fenobarbital, se les administró posteriormente Fenitoína, respondiendo en un 57%. En aquellos RN que recibieron de primera línea Fenitoína y no respondieron, se logró un control completo de las crisis agregando Fenobarbital, en un 62%.

Boylan et al (18) estudiaron la eficacia del Fenobarbital (20-40 mg/kg ev en 20 minutos) en 14 RN monitorizados por video-EEG. En sólo 4, hubo un control clínico y eléctrico de las crisis y en los otros 10 hubo un aumento de las crisis eléctricas, mientras que las crisis clínicas disminuyeron. Esto, es lo que se conoce como disociación electroclínica y los FAE usado en neonatología parecen aumentar esta condición.

Otro FAE usado de segunda línea, es el Midazolam administrado en un bolo inicial de 0,2 mg/kg ev, seguido por una infusión continua de 0,1 a 0,3 mg/kg/hora, hasta un máximo de 0,6 mg/kg/hora.

En un estudio (20), se demostró que en 10 de 13 RN, que recibieron Midazolam ev en bolo seguido por infusión continua, para manejar un status epiléptico eléctrico, en RN que no habían respondido al Feno-

barbital, las crisis se detuvieron durante la primera hora de administración.

Finalmente la Lidocaína, se utiliza como fármaco de tercera línea. Malingre et al (21) evaluó 20 RN con crisis refractarias al tratamiento con Fenobarbital y Midazolam, los cuales recibieron en infusión continua lidocaína. Esta fue efectiva en suprimir las crisis electroclínicas en un 76% de los RN. Ninguno de ellos presentó arritmias cardíacas, complicación previamente reportada.

En resumen, el Fenobarbital es efectivo en controlar las crisis en menos de un 50% de los RN y aún en combinación con Fenitoína la eficacia de estos FAE juntos es pobre (alrededor de 60%). Más preocupante, es la observación que el Fenobarbital reduce las crisis clínicas dando una falsa seguridad a los médicos tratantes, pero tiene poco efecto en las crisis eléctricas. Tanto el Midazolam como la Lidocaína son efectivas en abolir las crisis refractarias a Fenobarbital. La Lidocaína no debe administrarse a RN que hayan recibido previamente Fenitoína, por el efecto adverso sinérgico en el ritmo cardíaco (13).

Tabla 4.
Principales FAE usados en las convulsiones neonatales.

<i>FAE</i>	<i>Dosis de carga</i>	<i>Dosis de mantención</i>
Fenobarbital	20 mg/kg ev (hasta 40mg/kg)	3-5 mg/kg/día dividido en 2 dosis
Fenitoína	20 mg/kg ev (hasta 35 mg/kg)	2-5 mg/kg/día en 4 dosis
Midazolam	0,2 mg/kg ev en 3-5 minutos	0,1-0,3 mg/kg/hr
Lidocaína*	2 mg/kg ev en 10 minutos	6 mg/kg/hr por 6 horas, luego 4 mg/kg/hr por 12 hrs, luego 2 mg/kg/hr por 12 hrs
Lorazepam	0,05-0,1 mg/kg ev infusión lenta	
Diazepam	0,3-0,4 mg/kg ev en 3-5 minutos	

* La Lidocaína no se puede usar si el RN recibió previamente Fenitoína.
Modificado Malcolm Levene (5).

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento con FAE en RN que han presentado convulsiones neonatales, se relaciona con la probabilidad de recurrencia de las crisis al suspender los FAE. La incidencia general de recurrencia, varía entre un 10-30%. Esta cifra puede redefinirse en el paciente individual si se consideran: examen neurológico neonatal, etiología de las convulsiones neonatales y el EEG.

En relación al examen neurológico, se ha demostrado un aumento del 50% de riesgo de recurrencia de crisis, si el examen neurológico en el momento del egreso era anormal. Los RN con examen neurológico normal, no presentaron crisis recurrentes (4).

El segundo determinante, es la etiología de las convulsiones neonatales. El riesgo de recurrencia de crisis, causada por una EHI es de 30% y en las malformaciones del desarrollo cortical es casi del 100%.

Finalmente, el EEG es muy útil. Watanabe (22), estudió a 54 RN que habían sufrido una EHI. De estos ninguno presentó crisis recurrentes, cuando el EEG interictal era normal. En contraste 41% de los RN con EEG alterado, presentaron epilepsia posteriormente.

Actualmente se recomienda suspender el FAE, en RN con examen neurológico y EEG normales, después de una semana de tratamiento y ausencia de crisis. Si persisten las crisis, el examen neurológico o el EEG son anormales, debe mantenerse el FAE por 3 a 4 meses y reevaluar su suspensión en base a los mismos datos. (4)

PRONOSTICO

El pronóstico de las convulsiones neonatales, tienen directa relación con la etiología, el manejo adecuado y precoz. Es fundamental el análisis del EEG, especialmente el trazado interictal. Cuando este es normal las secuelas neurológicas varían entre un 8-10% y

si está severamente anormal, sobre el 90% tendrá secuelas neurológicas graves (6).

La mortalidad por convulsiones neonatales, ha disminuido considerablemente, con los avances en el manejo perinatal, a un 15%, particularmente por las formas severas: epilepsia mioclónica precoz, Sd de Otahara, los EIM, las malformaciones del SNC (6). En general, el pronóstico de los recién nacidos de término que presentaron convulsiones neonatales, es bueno, 72% tienen un pronóstico favorable. Cuando la asfixia es la causa de las convulsiones, el pronóstico es peor, un 50% tiene un mal pronóstico (4-8).

BIBLIOGRAFIA

1. Appleton R, Gibbs J. Epilepsy in childhood and adolescence. Neonatal seizures. Third edition. London and New York. 2004, 71-81
2. Panayiotopoulos CP. Epileptic syndromes and their treatment. Neonatal seizures. Second edition. London 2007, 185-206
3. Bassan H, Bental Y, Shany E: Neonatal Seizures: Dilemmas in Workup and Management. *Ped Neurol* 2008; 38: 415-421
4. Volpe JJ 2001. Neonatal seizures. In Volpe JJ. Ed. *Neurology of the newborn*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 172-207
5. Levene M. Recognition and management of neonatal seizures. *Paediatrics and child Health* 2008; 18(4): 178-182.
6. Troncoso L, Menéndez P, Hernández M. *Rev. chil. pediatr* 2001; 72 (3): 190-198
7. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-399.
8. Karayiannis NB, Tao G, Frost JD, et al. Automated detection of videotaped neonatal seizures based on motion segmentation methods. *Clin Neurophysiol* 2006; 117: 1585-94.
9. Hrachovy R., Mizrahi E., Kellaway P. Electroencephalography of the newborn. In: Daly D., Pedley T.A., eds. *Current Practice of Clinical Electroencephalography*, 2nd ed. New York: Raven Press, 1990; 201-242.
10. Allan W., Sobel D. Neonatal Intensive Care Neurology. *Seminars in Pediatric Neurology*, 2004; 11: 119-128.
11. Tendero GA, Lopez M, Arcas MJ, et al. Neonatal EEG trace of burst suppression. Etiological and evolutionary factors. *Rev. Neurol* 2001; 33: 514-518.
12. Pellock J, Bourgeois B, Dodson W. *Pediatric Epileptic Disorders, Diagnosis and Therapy*. Neonatal seizures. Third edition. New York 2008, 227-241.
13. Bittigau P, Siffringer M, Genz K, et al. Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 15089-15094.
14. Silverstein F and Jensen F. Neonatal seizures. *Ann Neurol* 2007; 62: 112-120.
15. Manthey D, Asimiadou S et al. Sulthiame but not Levetiracetam, exerts neurotoxic effects in the developing brain. *Exp Neurol* 2005; 193: 497-503.
16. Glier C, Dzierko M, et al. Therapeutic doses of topiramate are not toxic to the developing brain. *Exp Neurol* 2004; 185: 403-409
17. Hall RT, Hall FK, Daily DK. High-dose Phenobarbital therapy in term newborn infants with severe perinatal asphyxia: a randomized, prospective study with three-year follow-up. *J Pediatr* 1998; 132: 345-348.
18. Boylan GB, Rennie JM, Pressler RM, et al. Phenobarbitone, neonatal seizures, and video-EEG. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 86: 165-170.
19. Painter MJ, Scher MS, Stein AD, et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N Engl J Med* 1999; 341: 485-489.
20. Castro Conde JR, Borges H, Domenech Martinez E, et al. Midazolam in neonatal seizures with no response to phenobarbital. *Neurology* 2005; 64: 876-879.
21. Malingre MM, Van Rooij LGM, Rademaker CMA, et al. Development of an optimal lidocaine infusion strategy for neonatal seizures. *Eur J Pediatr* 2006; 165: 598-604.
22. Watanabe K, Hara K, Miyazaki S, et al. Apneic seizures in the newborn. *Am J Dis Child* 1982; 136: 980-984.