

# The utility of lidocaine in neonatal conviction syndrome: a systematic review

## Utilidad de la lidocaína en el síndrome convulsivo neonatal: una revisión sistemática

Jeune Marie Milange<sup>1</sup>✉ , Marcelo Adrián Estrin<sup>1</sup>✉ 

<sup>1</sup>Universidad Abierta Interamericana. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Argentina

Received: 09-08-2023

Revised: 02-12-2023

Accepted: 04-03-2024

Published: 05-03-2024

How to Cite: Marie Milange J, Estrin MA. The utility of lidocaine in neonatal conviction syndrome. Interamerican Journal of Health Sciences. 2024; 4:178. <https://doi.org/10.59471/ijhsc2024178>

### ABSTRACT

**Introduction:** lidocaine is a drug belonging to the local anesthetics, it is rapidly distributed in the body and metabolized in the liver. At commonly recommended doses, the therapeutic index of lidocaine remains very high and plasma concentrations remain largely below neurotoxic, cardiotoxic and other thresholds. It is used during various medical procedures, and in the nervous system it acts by binding to a specific site which is the sodium channel receptor of the neural membrane and blocking the passage of ions.

**Objective:** to determine the potential usefulness of lidocaine in neonates with convulsive syndrome.

**Methods:** in the present systematic review we tried to provide an answer and conducted a literature search through pubmed and others to analyze the usefulness of lidocaine in neonatal convulsive syndrome and its potential benefit.

**Results:** after applying the inclusion and exclusion criteria, we will be able to identify the groups of neonates at higher risk and the efficacy of lidocaine treatment.

**Conclusions:** lidocaine is the third drug used in neonatal convulsive syndrome for maintenance where they receive it in continuous infusion, being effective in suppressing electro-clinical crises. Excessive doses of lidocaine should be avoided since it can produce convulsions and other adverse effects in children.

### KEYWORDS

Lidocaine, Anticonvulsants, Lidocaine Utility, Seizure Syndrome, Neonatal.

### RESUMEN

**Introducción:** la lidocaína es un fármaco perteneciente a los anestésicos locales, la misma se distribuye rápidamente en el organismo y se metaboliza en el hígado. Con las dosis comúnmente recomendadas, el índice terapéutico de la lidocaína sigue siendo muy elevado y las concentraciones plasmáticas se mantienen en gran medida por debajo de los umbrales neurotóxicos y cardiotoxicos y otros. Se utiliza durante varios procedimientos médicos, y en el sistema nervioso actúa uniéndose a un sitio específico que es el receptor del conducto de sodio de la membrana neural y bloqueando el paso de iones.

**Objetivo:** determinar la utilidad potencial de la lidocaína en neonatos con síndrome convulsivo.

**Métodos:** en la presente revisión sistemática tratamos de dar respuesta y realizamos una búsqueda bibliográfica a través de pubmed y otros para analizar la utilidad de la lidocaína en el síndrome convulsivo neonatal y su potencial beneficio.

**Resultados:** tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, podremos identificar los grupos de recién nacidos de mayor riesgo y la eficacia del tratamiento con lidocaína.

**Conclusiones:** la lidocaína es la tercera droga que se utiliza en el síndrome convulsivo neonatal para mantenimiento

donde lo reciben en infusión continua, siendo efectiva para suprimir las crisis electro clínicas. Se debe evitar las dosis excesivas de la misma ya que puede producir convulsiones y otros efectos adversos en los niños.

## PALABRAS CLAVE

Lidocaína, Anticonvulsivantes, Utilidad de Lidocaína, Síndrome Convulsivo Neonatal.

## INTRODUCCIÓN

La lidocaína es un anestésico local que se presenta en diferentes formas farmacéuticas tales como jalea, spray y ampolla, apósito adhesivo, gel bucal se administra por vía endovenosa, intramuscular y transdérmica. El inicio de la acción de la forma intravenosa es inmediata y la duración de acción es de 10-20 minutos mientras que en la forma intramuscular es de 5-10 minutos y su duración de acciones de 60-90 minutos, aunque eso depende de la función hepática, la dosis inicial en el recién nacido es de 0,5-1 mg/kg siendo importante no exceder la dosis total 3mg/kg de peso, en estos últimos años se han hallado nuevas propiedades más allá de su características clásicas descritas como anestésico local, su estructura química consta de 4 subunidades: La subunidad 1 es el núcleo aromático, formado por un anillo bencénico que le da liposolubilidad a la molécula.

La subunidad 2 está conformada por la unión éster-amida que determina el tipo de metabolismo del fármaco, ya sea por pseudocolinesterasas plasmáticas (aminoésteres) o bien a nivel hepático (aminoamidas). La subunidad 3 consta de la cadena hidrocarbonada que también influye en la liposolubilidad, en la duración de acción y en la toxicidad.

La subunidad 4 que es el grupo amina y le confiere la hidrosolubilidad y unión a proteínas plasmáticas, se considera como una base débil ya que se une a 70 % a proteínas plasmáticas principalmente a la glicoproteína ácida alfa 1 interactúa con bacterias Gram negativas.<sup>(1)</sup>

El TLR4 activa principalmente al Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-KB) que, a su vez, a concentraciones menores se les han atribuido distintos efectos tales como: neuroprotección, así mismo tiene propiedades antiinflamatorias. Asimismo, bloquea al sistema muscarínico y a la dopamina en la hiperreactividad bronquial. En general, la decisión de tratar las crisis neonatales depende de la propia experiencia, etiología, duración, frecuencia y signos disautonómicos asociados.

La etiología de la convulsión neonatal pueden ser primaria siendo la encefalopatía hipóxico-isquémica es la más frecuente, pre y perinatal, sólo 10 % son postnatales, asimismo la hemorragia intracraneal. Frecuente tanto en el niño a término como en el pretérmino, especialmente la hemorragia subaracnoidea en ambos casos y la intraventricular en el pretérmino.

Entre 15 y 50 % presentan crisis metabólicas como hipoglucemia transitoria o persistente (20 mg/dL o menos en el pretérmino y 30 mg/dL en el niño a término) hipocalcemia precoz y tardía (inferior a 7 mg/dL de calcio total o 4 mg/dL de calcio iónico) hipomagnesemia (cifras inferiores a 1 mEq/L). Otras son las alteraciones de la natremia, hipo o hipernatremia, infecciones como meningitis, encefalitis independientemente de su origen, pre o perinatal, pueden provocar convulsiones intoxicación y por último genéticas.<sup>(2)</sup>

Se contraindica en casos de hipersensibilidad a la lidocaína, bloqueo cardíaco, hemorragia grave, hipotensión grave, estado de shock, disfunción hepática o renal, hipertermia maligna, inflamación o infección en la zona de aplicación, septicemia y niños < 4 años.

Como efectos colaterales se describen los sarpullidos, picazón, respiración poco profunda, disnea, disfagia, somnolencia, arritmias cardíacas, etc.<sup>(3)</sup>

Varios son los factores de riesgos asociados a síndrome convulsivo en recién nacido. El cerebro en desarrollo tiene una mayor susceptibilidad a la actividad convulsiva, y las convulsiones neonatales pueden afectar negativamente el neurodesarrollo. Constituye en sí un marcador de morbilidad neurológica, pueden contribuir a agravar la presencia de enfermedad cerebral preexistente, afecta 2,3/1000 en recién nacido de término y 50,130/1000 en recién nacido pretermino. Varios factores maternos prenatales e intraparto aumentaron el riesgo de convulsiones durante el ingreso al nacer. Identificar y evitar los riesgos de convulsiones neonatales puede reducir la morbimortalidad neurológica infantil.<sup>(4)</sup>

- Factores 1: síndrome de dificultad respiratoria, la fuga de aire pulmonar (neumotórax y enfisema pulmonar intersticial).
- Factores 2: a hemorragia intraventricular, la leucomalacia peri ventricular, el conducto arterioso persistente, la ligadura quirúrgica del conducto arterioso persistente.
- Factores 3: la enterocolitis necrotizante y el tratamiento quirúrgico de la enterocolitis necrotizante.
- Factores 4: las convulsiones neonatales parecen estar asociadas a morbilidades importantes e

intervenciones quirúrgicas en lactantes de muy bajo peso al nacer. La monitorización electroencefalográfica continua podría estar justificada en los lactantes que siguen un tratamiento quirúrgico.

A continuación se mencionan las principales etiologías por orden de frecuencia o causas:<sup>(5)</sup>

1. Encefalopatía hipóxico-isquémica: la más frecuente, pre y perinatal, sólo 10 % son postnatales.
2. Hemorragia intracraneal: frecuente tanto en el niño a término como en el pretérmino, especialmente la hemorragia subaracnoidea en ambos casos y la intraventricular en el pretérmino. Entre 15 y 50 % presentan crisis.
3. Metabólicas.
  - A). Hipoglucemia transitoria o persistente (20 mg/dL o menos en el pretérmino y 30 mg/dL en el niño a término).
  - B). Hipocalcemia precoz y tardía (inferior a 7 mg/dL de calcio total o 4 mg/dL de calcio iónico).
  - C). Hipomagnesemia (cifras inferiores a 1 mEq/L).
  - D). Otras son las alteraciones de la natremia, hipo o hipernatremia (< 130mEq/L o más de 150mEq/L) y la hiperbilirrubinemia. Se deben realizar análisis de sangre, glucemia, electrolitos séricos, calcio y magnesio, aunque se sospeche una etiología clara de las convulsiones como la encefalopatía hipóxico-isquémica.
4. Infecciones (sepsis, meningitis y encefalitis): independientemente de su origen, pre o perinatal, pueden provocar convulsiones, por lo que ante la mínima sospecha debe realizarse punción lumbar.
5. Malformaciones cerebrales: prácticamente todos los trastornos de la migración neuronal y organización cortical pueden presentar fenómenos convulsivos neonatales severos.
6. Tóxicas y por privación de drogas: de frecuencia creciente, con relación a privación de analgésicos-narcóticos, hipnóticos, sedantes, alcohol, y heroína; debe retenerse en el caso de la metadona la posibilidad de su presentación más tardía (hasta cuatro semanas tras su supresión). Una causa poco conocida es la inyección accidental de anestésicos locales (en maniobras quirúrgicas), que pueden producir crisis tónicas a las seis horas de su inyección, acompañándose de otros síntomas como pérdida de la motilidad ocular lateral y alteración de los reflejos pupilares.
7. Procesos del SNC genéticamente determinados: trastornos del metabolismo de los aminoácidos y del ciclo de la urea, en los que las convulsiones son elementos clínicos de primer orden, las enfermedades mitocondriales, lisosómicas, peroxisomales y otros trastornos metabólicos (déficit de biotinidasa, metabolismo hidrocarbonado, dependencia de la piridoxina, déficit de ácido folínico, déficit de proteína transportadora de glucosa, de creatina cerebral, etc.) y degenerativos (Alpers).
8. Genéticas (canalopatías): convulsiones neonatales familiares benignas (KCNQ 2, en el cromosoma 20 y KCNQ 3 en el cromosoma 8).
9. Los síndromes epilépticos neonatales idiopáticos benignos:
  - a. Convulsiones idiopáticas benignas neonatales, "Crisis del quinto día".
  - b. Convulsiones idiopáticas familiares benignas neonatales.
10. Encefalopatías epilépticas neonatales:
  - a. Síndrome de Ohtahara (encefalopatía infantil precoz).
  - b. Síndrome de Aicardi (encefalopatía mioclónica precoz).
11. Estados de mal convulsivos neonatales.
12. Epilepsias sintomáticas.
13. Desconocidas.

#### *Signos y síntomas de las convulsiones neonatales*

Las convulsiones neonatales suelen ser focalizadas y pueden ser difíciles de distinguir de la actividad neonatal normal porque pueden manifestarse como movimientos de masticación o "bicicleta" con las piernas. Las manifestaciones frecuentes son sacudidas mioclónicas migratorias, hemiconvulsiones alternantes y convulsiones subcorticales primitivas (que causan paro respiratorio, movimientos masticatorios, desviaciones oculares persistentes y alteraciones episódicas del tono muscular). Las convulsiones tonicoclónicas generalizadas son infrecuentes. Un tipo de clasificación clínica de las convulsiones neonatales, de acuerdo a sus manifestaciones motoras, las subdividen dentro de los siguientes tipos: clonías focales o multifocales, crisis tónicas focales o multifocales, mioclonías focales o multifocales, crisis sutiles, espasmos epilépticos.<sup>(6)</sup>

#### **Metodología diagnósticos de los trastornos convulsivos neonatales**

La evaluación comienza con una anamnesis familiar y un examen físico detallados. Deben distinguirse los sobresaltos (contracción y relajación alternante de músculos antagonistas de los miembros) de la actividad convulsiva verdadera. Por lo general, los sobresaltos son inducidos por estímulos y pueden ser detenidos

manteniendo inmóvil el miembro; por el contrario, las convulsiones son espontáneas y se percibe la actividad motora aunque se mantenga inmóvil el miembro.

Por lo general, estudios de imágenes cerebrales

#### *Electroencefalograma (EEG)*

El EEG es esencial, y a veces puede requerirse un registro prolongado, sobre todo cuando es difícil determinar si el recién nacido presenta convulsiones. El EEG también es útil para monitorizar la respuesta al tratamiento. El EEG debe capturar períodos de sueño activo y tranquilo y, por consiguiente, puede requerir  $\geq 2$  h de registro. Un EEG normal con la variación prevista durante los estadios del sueño es un signo de buen pronóstico; un EEG con alteraciones difusas graves (p. ej., patrón de supresión de voltaje o brotes) indica mal pronóstico. El ECG en la cama del paciente con monitorización en vídeo durante  $\geq 24$  h puede detectar las convulsiones eléctricas clínicamente silentes en curso, sobre todo en los primeros días después de un accidente cerebrovascular.<sup>(5)</sup>

#### *Pruebas de laboratorio*

Deben realizarse de inmediato estudios de laboratorio para buscar trastornos subyacentes tratables; los estudios deben incluir oximetría de pulso, determinación de las concentraciones séricas de glucosa, sodio, potasio, cloruro, bicarbonato, calcio y magnesio; y punción lumbar para análisis del líquido cefalorraquídeo (recuento de células y fórmula, glucosa, proteínas) y cultivo. También se realiza urocultivo y hemocultivo.<sup>(7)</sup>

La necesidad de otras pruebas metabólicas (p. ej., pH arterial, gases en sangre, bilirrubina sérica, aminoácidos y ácidos orgánicos en orina) o de investigación de drogas de abuso comunes (transferidas al recién nacido por vía transplacentaria o por leche materna) depende del cuadro clínico. Debe considerarse la evaluación genética en los niños con convulsiones recurrentes o refractarias de causa no determinada.<sup>(7)</sup>

#### *Estudios de diagnóstico por imágenes*

Por lo general se realizan estudios de imágenes a menos que la causa sea evidente de inmediato (p. ej., alteración de la glucosa o de los electrolitos). Se prefiere la Resonancia Magnética (RM) pero puede no ser fácilmente disponible; en tales casos, se realiza una Tomografía Axial Computarizada (TAC) de cerebro.

Para los lactantes que no se pueden trasladar hasta radiología, se puede realizar una ecografía craneana junto a la cama; puede detectar hemorragia intraventricular pero no subaracnoidea. Se realiza RM o TC cuando los lactantes están estables. La TAC de cerebro permite detectar hemorragia intracraneal y algunas malformaciones encefálicas. La RM muestra malformaciones más claramente y puede detectar tejido isquémico dentro de unas pocas horas del inicio.<sup>(8)</sup>

La espectroscopia de resonancia magnética puede ayudar a determinar la extensión de una lesión isquémica o identificar la acumulación de ciertos neurotransmisores asociados con un trastorno metabólico subyacente.

#### *Tratamiento*

EL flujo cerebral aumenta durante el Estado epiléptico, de ahí que está aumentada la cantidad de droga en la circulación a través del cerebro. La lidocaína se utiliza como fármaco de tercera línea.<sup>(8)</sup>

En un estudio<sup>(9)</sup> se evaluaron 20 recién nacidos 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 recién nacidos. Ninguno de ellos presentó arritmias cardíacas, complicación previamente reportada, si hay una rápida salida de la droga del sistema nervioso central y esto tendrá efecto sobre la dosis de la lidocaína a emplear ya que puede variar la dosis durante el Estado epiléptico de 2 a 10 veces que la dosis normal.<sup>(9)</sup>

## **MÉTODO**

Este trabajo se trata de una revisión sistemática de la literatura, fue realizado durante el transcurso de julio 2023 hasta octubre 2023 en Buenos Aires- Argentina. Para el presente trabajo, se efectuó una búsqueda exhaustiva en las siguientes bases de datos: PubMed, SciELO, Scopus, con los siguientes filtros: *free full text*, sin restricción de idioma, entre el periodo de 2012-2023. Posteriormente se utilizaron los términos MESH (Medical Subject Heading): “Lidocaína”, “Utilidad en convulsiones neonatales”, “Older newborns”, “Irrational use”, “Falls” y el operador booleano AND para restringir los datos. De los artículos científicos encontrados, se excluyeron los que no contenían información relevante al tema central de investigación, aquellos no dirigidos a síndromes convulsivos en neonatos, otros que no pertenecían a las bases de datos establecidas.

#### *Criterios de inclusión*

Consideramos artículos científicos en idioma español e inglés para este trabajo de revisión sistemática que traten

sobre pacientes neonatales, de ambos sexos, Pacientes con malformación congénita cerebral y pacientes con alteraciones cerebrales preexistentes.

#### Criterios de exclusión

Se excluyeron aquellos artículos científicos referentes a pacientes neonatos cuyas madres no se controlan durante el periodo del embarazo, pacientes neonatales con intoxicaciones y pacientes neonatales con alteraciones genéticas

## RESULTADOS

**Tabla 1.** Distribución según tipos de crisis neonatales

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

Fuente:<sup>(10)</sup>

**Tabla 2.** Relación entre crisis clínica y crisis electroencefalográfica

Crisis clínicas	Crisis electroencefalográficas	
	Frecuentes	Infrecuentes
Sutiles		+
Clónicas focales	+	
Clónicas multifocales	+	
Tónicas focales	+	
Tónicas generalizadas	+	
Mioclónicas focales, multifocales		+
Mioclónicas generalizadas	+	

Fuente:<sup>(11)</sup>

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

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	-	+	-	-	+

Fuente:<sup>(4,11)</sup>

El objetivo final del tratamiento de un niño con una lesión neurológica grave, será preservar en todo momento el adecuado flujo sanguíneo al cerebro, el evitar factores que deterioren la función neurológica como hipoxemia, hipercarbia e hipotensión. Considerando que la mayoría de las lesiones neurológicas graves están representadas en algún momento de su evolución por el aumento de la presión intracraneana (PIC) y que este aumento puede provocar una disminución de la presión de perfusión cerebral (PPC), el entendimiento de la fisiopatología de esta alteración, constituye la base para poder brindar un tratamiento racional y objetivo.<sup>(12)</sup>

## DISCUSIÓN

El objetivo de la presente revisión fue demostrar la eficacia de la utilidad de la lidocaína en el manejo del síndrome convulsivo neonatal, como un importante coadyuvante analgésico, así como de su eficacia como una droga de mantenimiento en donde lo reciben en infusión continua siendo efectiva en suprimir las crisis electroclínicas y con esto disminuir los efectos colaterales de este síndrome, favoreciendo finalmente una recuperación breve. Para evaluar la eficacia, se analizaron los pacientes que recibieron una infusión de lidocaína.

## CONCLUSIONES

La lidocaína, es uno de los fármacos más utilizados como anestésico local siendo de fácil acceso tanto en hospitales públicos como privados, asimismo presenta nuevos usos y beneficios. El resurgimiento de este fármaco para las nuevas propiedades descritas, abre un panorama prometedor ya que nuevos ensayos clínicos aleatorizados en humanos confirmarán o no todos los efectos descritos, analizando la conveniencia de los usos no clásicos de otros fármacos comunes como la lidocaína.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Gerardo Ochoa-Anaya, Claudia Patricia Aguirre-Ibarra, Montserrat Franco-Cabrera. Lidocaína: aspectos generales y nuevas implicaciones en la inflamación. 2017;(3).
- Castelló JC, Gómez LA, Villar GV, Serrano MM. Convulsiones neonatales. Protocolo de manejo.
- Lidocaína | Asociación Española de Pediatría [Internet]. [citado 3 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comitemedicamentos/pediamecum/lidocaina>
- Glass HC, Pham TN, Danielsen B, Towner D, Glidden D, Wu YW. Antenatal and Intrapartum Risk Factors for Seizures in Term Newborns: A Population-Based Study, California 1998-2002. *The Journal of Pediatrics*. 1 de enero de 2009;154(1):24-28.e1.
- Alonso García B, Samper Villagrasa MP. Crisis convulsivas en el neonato. Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 2019.
- REVISION BIBLIOGRÁFICA CONVULSIONES NEONATALES.pdf [Internet]. [citado 3 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.kerwa.ucr.ac.cr/bitstream/handle/10669/79937/REVISION%20BIBLIOGR%C3%81FICA%20CONVULSIONES%20NEONATALES.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Troncoso A L, Menéndez G P, Hernández Ch M. Convulsiones neonatales: diagnóstico y manejo. *Revista chilena de pediatría*. mayo de 2001;72(3):190-8.
- Feld DV. CONVULSIONES NEONATALES. Normas de evaluación, diagnóstico y tratamiento.
- a9\_1\_tr\_convulsionesneonatales.pdf [Internet]. [citado 2 de agosto de 2023]. Disponible en: [https://www.revistachilenedeepilepsia.cl/revistas/revista\\_2008/a9\\_1\\_tr\\_convulsionesneonatales.pdf](https://www.revistachilenedeepilepsia.cl/revistas/revista_2008/a9_1_tr_convulsionesneonatales.pdf)

10. a9\_1\_tr\_convulsionesneonatales.pdf [Internet]. [citado 3 de agosto de 2023]. Disponible en: [https://www.revistachilenadeepilepsia.cl/revistas/revista\\_2008/a9\\_1\\_tr\\_convulsionesneonatales.pdf](https://www.revistachilenadeepilepsia.cl/revistas/revista_2008/a9_1_tr_convulsionesneonatales.pdf)

11. Evans D, Levene M. Neonatal seizures. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. enero de 1998;78(1):F70-5.

12. Barba DJP. EVALUACIÓN Y MANEJO DEL NIÑO CON LESION NEUROLÓGICA GRAVE.

### FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

*Conceptualización:* Jeune Marie Milange, Marcelo Adrián Estrin.

*Investigación:* Jeune Marie Milange, Marcelo Adrián Estrin.

*Metodología:* Jeune Marie Milange, Marcelo Adrián Estrin.

*Redacción – borrador original:* Jeune Marie Milange, Marcelo Adrián Estrin.

*Redacción – revisión y edición:* Jeune Marie Milange, Marcelo Adrián Estrin.