

Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Neurología Pediátrica

Serie: Protocolos AEP

Asociación Española
de Pediatría



Asociación Española
de Neurología Pediátrica



Año de edición: 2022

Coordinadores:

Ana Camacho Salas
Carmen Fons Estupiñà
Alfons Macaya Ruiz
Marcos Madruga Garrido
Ignacio Malaga Diéguez
Itxaso Martí Carrera
Rocío Sánchez-Carpintero Abad



Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Neurología Pediátrica

Asociación Española de Pediatría y Asociación Española de Neurología Pediátrica

1.ª edición, 2022

Coordinadores:

Ana Camacho Salas
Carmen Fons Estupiñà
Alfons Macaya Ruiz
Marcos Madruga Garrido
Ignacio Malaga Diéguez
Itxaso Martí Carrera
Rocío Sánchez-Carpintero Abad



ÍNDICE

- 1. Trastornos del aprendizaje: definiciones** (Alfonso Amado Puentes, Aarón Fernández del Olmo, Ana Roche Martínez, Lorena Joga Elvira, Leticia Pías Peleteiro, María Luisa Poch Olivé, Inmaculada Ramos Sánchez, Esther Cardo Jalón) 1
- 2. Trastornos del aprendizaje: abordaje e intervención** (Alfonso Amado Puentes, Aarón Fernández del Olmo, Ana Roche Martínez, Lorena Joga Elvira, Leticia Pías Peleteiro, María Luisa Poch Olivé, Inmaculada Ramos Sánchez, Esther Cardo Jalón) 11
- 3. Trastornos del lenguaje, del habla y de la comunicación. Conceptos, clasificación y clínica** (Ana Alás Rupérez, Inmaculada Ramos Sánchez, Irene Sofía Machado Casas, Daniel Martín Fernández-Mayoralas, María Gortázar Díaz, Sergio Aguilera Albasa) 19
- 4. Trastornos del lenguaje, del habla y de la comunicación: desarrollo del lenguaje, signos de alerta, enfoque diagnóstico y tratamiento** (María Gortázar Díaz, Inmaculada Ramos Sánchez, Irene Sofía Machado Casas, Ana Alás Rupérez, Daniel Martín Fernández-Mayoralas, Sergio Aguilera Albasa, M.ª Luisa Poch Olivé, Esther Cardó Jalón) 31
- 5. Trastorno del desarrollo de la coordinación** (Gonzalo Ros Cervera, Lorena Rodríguez González, Ana Isabel Marañá Pérez, Lucía Monfort Belenguer, Laura Delgado Lobete) 43
- 6. Discapacidad intelectual** (Andrea Campo Barasoain, Aránzazu Hernández Fabián, Ana Pérez Villena, Cristina Toledo Gotor, Ana Laura Fernández Perrone) 51
- 7. Atención temprana** (José Luis Peña Segura, Pilar Abenia Usón, Xenia Alonso Curco, Joan Vidal Valls, Saturnino Ortiz Madinaveitia, Jaime Ponte Mittelbrunn) 65

8. Trastornos del espectro del autismo (Fernando Martín del Valle, Asunción García Pérez, Rebeca Losada del Pozo)	75
9. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) (Concepción Escofet Soterias, Manuel Antonio Fernández Fernández, Carme Torrents Fenoy, Fernando Martín del Valle, Gonzalo Ros Cervera, Irene Sofía Machado Casas)	85
10. Trastornos de sueño en niños (Miguel Carmona Belda, Marina Caner Faig, Júlia Rúbies Olives, Elena Miravet Fuster)	93
11. Parálisis cerebral (Adrián García Ron, Gema Arriola Pereda, Irene Sofía Machado Casas, Ignacio Pascual Pascual, Maite Garriz Luis, Ainhoa García Ribes, Cecilia Paredes Mercado, Sergio Aguilera Albasa, José Luis Peña Segura)	103
12. Cefalea en el niño y el adolescente (Nelly Álvarez, Ana González Acero, Ignacio Málaga Diéguez)	115
13. Macrocefalia y microcefalia (María Muñoz Cabeza, Mercedes López Lobato)	125
14. Hipertensión intracraneal en Pediatría (Ana Felipe Rucían, Mireia del Toro Riera)	135
15. Hidrocefalia en Pediatría (Marina Moreno Mendieta, Noemí Núñez Enamorado)	145
16. Tumores cerebrales infantiles, semiología neurológica y diagnóstico (Eduardo López Laso, María Elena Mateos González)	151
17. Ictus pediátrico (Pedro de Castro de Castro, Rogelio Simón de las Heras)	159
18. Abordaje y clasificación de las enfermedades neuromusculares (Joaquín Alejandro Fernández-Ramos, Marcos Madruga Garrido)	169
19. Atrofia muscular espinal (María del Mar García Romero, Samuel Ignacio Pascual Pascual)	179
20. Miopatías congénitas, síndromes miasténicos congénitos y miastenia gravis (Daniel Natera de Benito, Jessica Expósito Escudero, Laura Carrera García, Carlos Ortez, Andrés Nascimento)	187
21. Neuropatías hereditarias y síndrome de Guillain-Barré (Laura Carrera García, Jéssica María Expósito Escudero, Daniel Natera de Benito, Carlos Ortez, Andrés Nascimento)	197
22. Patología medular (Diana Ghandour Fabre, Ana Camacho Salas)	207
23. Enfoque diagnóstico del lactante hipotónico (Itxaso Martí Carrera, Miguel Lafuente Hidalgo)	217
24. Hiperckemias y distrofias musculares (Laura Costa Comellas, Miguel Ángel Fernández-García, Mireia Álvarez Molinero, David Gómez Andrés, Francina Munell)	227
25. Primer episodio de enfermedad desmielinizante en la edad pediátrica (Gemma Olivé-Cirera, Thaís Armangué)	243
26. Síndrome opsoclono-mioclono (María Jiménez Legido, Verónica Cantarín Extremera, Luis González Gutiérrez-Solana)	255
27. Encefalopatías agudas (Eulalia Turón Viñas, María Vázquez López, Thaís Armangué)	267
28. Trastornos de la marcha (Itxaso Martí Carrera, Rocío García Uzquiano, Nerea Gorriá Redondo, Sergio Aguilera Albasa)	281
29. Tics (Teresa González Campillo, Eduardo López Laso, Marcos Madruga Garrido)	295
30. Trastornos paroxísticos no epilépticos (Amparo López Lafuente, Anna Duat Rodríguez, Cristina Cáceres Marzal, Ana Abeledo Gómez)	305
31. Trastornos del movimiento hiperkinético (Juan Darío Ortigoza-Escobar, Alejandra Darling, Julia Ferrero)	319
32. Trastornos del movimiento hipocinéticos (Alejandra Darling, Natalia Juliá, Àngels García Cazorla) ..	327
33. Ataxia aguda (Almudena Chacón Pascual, Luisa Arrabal Fernández, María Concepción Miranda Herrero)	331
34. Neurofibromatosis tipo 1 (Sara Hernández Muela, María Navío Anaya, Alberto de la Osa Langreo, Pablo Gargallo, Francisco Menor, A. Zúñiga, María Teresa de Santos Moreno)	341
35. Complejo de esclerosis tuberosa (Patricia Smeyers Durá, M. ^a Teresa de Santos)	353
36. Síndrome de Sturge-Weber (María Luz Ruiz-Falcó Rojas, Luis González Gutiérrez Solana, Juan José García Peñas, Anna Duat Rodríguez, Verónica Cantarín Extremera, Víctor Soto Insuga, Beatriz Bernardino Cuesta, María Jiménez Legido, Patricia Smeyers Durá)	361

37. Nomenclatura, semiología y clasificación de crisis, epilepsias y síndromes epilépticos. Exploración física y principales pruebas complementarias (Selma Vázquez Martín)	369
38. Convulsiones febriles (Adrián García Ron, Gema Arriola Pereda)	379
39. Crisis neonatales (Salvador Ibáñez, Julián Lara Herguedas)	387
40. Epilepsia en el lactante (Víctor Soto Insuga, Elena Miravet Fuster, Rocío Sánchez Carpintero)	399
41. Epilepsias y síndromes epilépticos en edad escolar (Sergio Aguilera Albesa, Gema Arriola Pereda) ..	409
42. Síndromes epilépticos del adolescente y transición a la vida adulta (María Teresa de Santos Moreno, Ángel Aledo Serrano)	419
43. Estatus epiléptico (Raquel Blanco Lago, Begoña Huete Hernani y Salvador Ibañez Micó)	429
44. Epilepsias refractarias (Alba Gabaldón, Juan José Nieto, Patricia Smeyers)	441
45. Valoración del paciente con una primera crisis (Juan José García Peñas, Gemma Aznar Laín)	449
46. Tratamientos anticrisis epilépticas: vigilancia y controles (Helena Alarcón Martínez, Jana Domínguez Carral)	459

Trastornos del aprendizaje: definiciones

Alfonso Amado Puentes⁽¹⁾, Aarón Fernández del Olmo⁽²⁾, Ana Roche Martínez⁽³⁾, Lorena Joga Elvira⁽³⁾, Leticia Pías Peleteiro⁽⁴⁾, María Luisa Poch Olivé⁽⁵⁾, Inmaculada Ramos Sánchez⁽⁶⁾, Esther Cardo Jalón⁽⁷⁾

⁽¹⁾Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo

⁽²⁾Hospital San Juan de Dios. Sevilla

⁽³⁾Hospital Parc Taulí. Sabadell

⁽⁴⁾Hospital San Juan de Déu. Barcelona

⁽⁵⁾Hospital San Pedro. Logroño

⁽⁶⁾Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

⁽⁷⁾Hospital Son Llátzer. Palma de Mallorca

Amado Puentes A, Fernández del Olmo A, Roche Martínez A, Joga Elviera L, Pías Peleteiro L, Poch Olivé ML, *et al.*
Trastornos del aprendizaje: definiciones. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:1-10.



INTRODUCCIÓN

Se revisan en este protocolo los distintos problemas de aprendizaje que pueden presentar los niños en edad escolar, que persisten a lo largo de los estudios y que pueden repercutir en la edad adulta. Se describen los trastornos específicos recogidos en la clasificación del DSM-5 y otros trastornos no contemplados en ella pero que es importante conocer por su incidencia, por tener características propias o por estar asociados a otros procesos del neurodesarrollo. En la primera parte se revisan las definiciones y los criterios de los trastornos de aprendizaje (TA), y en la segunda parte se completa el protocolo con el enfoque diagnóstico y el abordaje terapéutico.

Se estima que entre el 5 y el 15% de los niños en edad escolar tienen problemas de aprendizaje. El 80% de ellos tiene un trastorno de la lectura, principalmente, pero también se pueden afectar otras habilidades específicas como la expresión escrita, el cálculo o la resolución de

problemas matemáticos. Un tercio de ellos se acompañan de un trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Las dificultades en estas habilidades pueden conducir al fracaso escolar y tener un impacto negativo en la conducta y en las actividades, tanto en la etapa escolar como en la vida adulta. Más allá de un rendimiento académico bajo, estas personas presentan mayor riesgo de tener peor salud mental, están más expuestos al *bullying*, al abandono escolar y al desempleo/subempleo, por lo que es importante reconocerlos y actuar tempranamente.

2. TRASTORNO ESPECÍFICO DEL APRENDIZAJE

2.1. Concepto y clasificación

Un trastorno específico del aprendizaje es una dificultad específica en una o más habilidades necesarias para aprender, que comienza durante la edad escolar y persiste hasta la edad adulta, causando un rendimiento académico

sustancialmente inferior al nivel o calidad esperados para la capacidad intelectual y la instrucción recibida. Se considera un trastorno del neurodesarrollo con base neurobiológica. El DSM-5 establece el término de TA y diferencia tres áreas que pueden verse afectadas: dificultades en lectura (dislexia), dificultades en la expresión escrita (disgrafía) y dificultades matemáticas (discalculia) (Tablas 1 y 2). Además, categoriza la gravedad:

Se considera **leve** cuando existen algunas dificultades en una o dos áreas académicas que el individuo puede compensar, con buen fun-

cionamiento, si recibe adaptación adecuada o servicios de ayuda. Se considera **moderado** cuando las dificultades son notables en una o más áreas, de manera que el individuo tiene pocas probabilidades de llegar a ser competente sin algunos periodos de enseñanza intensiva y especializada durante la edad escolar (se necesita ayuda y adaptación en la escuela, en casa y en el lugar de trabajo). Las dificultades **graves** afectan a varias áreas académicas, por lo que precisa enseñanza constante e intensiva individualizada y especializada durante toda la escolarización, e incluso posteriormente.

Tabla 1. Criterios diagnósticos DSM-5

<p>A. Dificultad en el aprendizaje y en la utilización de las aptitudes académicas, evidenciado por la presencia de al menos uno de los siguientes síntomas que han persistido por lo menos durante 6 meses, a pesar de las intervenciones dirigidas a estas dificultades:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Lectura de palabras imprecisa o lenta con esfuerzo (p.ej., lee palabras sueltas en voz alta incorrectamente o con lentitud y vacilación, con frecuencia adivina palabras, presenta dificultad para expresar bien las palabras) 2. Dificultad para comprender el significado de lo que lee (p.ej., puede leer un texto con precisión pero no comprende la oración, las relaciones, las inferencias o el sentido profundo de lo que lee) 3. Dificultades ortográficas (p.ej., puede añadir, omitir o sustituir vocales o consonantes) 4. Dificultades para la expresión escrita (p. ej., comete múltiples errores gramaticales o de puntuación en una oración, organiza mal el párrafo, la expresión escrita de ideas no es clara) 5. Dificultades para dominar el sentido numérico, los datos numéricos o el cálculo (p. ej., comprende mal los números, su magnitud y sus relaciones, cuenta con los dedos para sumar números de un solo dígito en lugar de recordar la operación matemática como hacen sus iguales, se pierde en el cálculo aritmético y puede intercambiar los procedimientos) 6. Dificultades con el razonamiento matemático (p. ej., tiene gran dificultad para aplicar los conceptos, hechos u operaciones matemáticas para resolver problemas cuantitativos)
<p>B. Las aptitudes académicas afectadas están sustancialmente y en grado cuantificable por debajo de lo esperado para la edad cronológica del individuo e interfieren significativamente con el rendimiento académico o laboral, o con las actividades de la vida cotidiana, que se confirman con medidas (pruebas) estandarizadas administradas individualmente y con una evaluación clínica integral. En individuos de 17 años o más, la historia documentada de las dificultades del aprendizaje se puede sustituir por la evaluación estandarizada</p>
<p>C. Las dificultades de aprendizaje comienzan en la edad escolar, pero pueden no manifestarse totalmente hasta que las demandas de las aptitudes académicas afectadas superan las capacidades limitadas del individuo (p. ej., en exámenes cronometrados, la lectura o escritura de informes complejos y largos para un fecha límite inaplazable, tareas académicas excesivamente pesadas)</p>
<p>D. Las dificultades de aprendizaje no se explican mejor por discapacidades intelectuales, trastornos visuales o auditivos no corregidos, otros trastornos mentales o neurológicos, adversidad psicosocial, falta de dominio en el lenguaje, de instrucción académica o de directrices educativas inadecuadas</p>

Nota: Se han de cumplir los cuatro criterios diagnósticos basándose en una síntesis clínica de la historia del individuo (del desarrollo, médica, familiar, educativa), informes escolares y evaluación psicoeducativa.

Tabla 2. Especificadores DSM-5 según áreas y subaptitudes alteradas

Dificultad en la lectura 315.00 (F81.0)	Dificultad en la expresión escrita 315.2 (F81.1)	Dificultad matemática 315.1 (F81.2)
<ul style="list-style-type: none"> • Precisión en la lectura de palabras • Velocidad o fluidez lectora • Comprensión de la lectura 	<ul style="list-style-type: none"> • Corrección ortográfica • Corrección gramatical y de la puntuación • Claridad/organización de la escritura 	<ul style="list-style-type: none"> • Sentido de los números • Memorización de operaciones aritméticas • Cálculo correcto o fluido • Razonamiento matemático
<p>La dislexia es un término alternativo utilizado para referirse a un patrón de dificultades de aprendizaje que se caracteriza por problemas en el reconocimiento de palabras de forma precisa o fluida, deletrear mal y tener poca capacidad ortográfica. Si se utiliza este término para especificar este patrón de dificultades, también es importante especificar cualquier dificultad adicional presente, como dificultades de comprensión de la lectura o del razonamiento matemático</p>		<p>La discalculia es un término alternativo utilizado para referirse a un patrón de dificultades que se caracteriza por problemas de procesamiento de la información numérica, aprendizaje de operaciones aritméticas y cálculo correcto o fluido. Si se utiliza discalculia para especificar este patrón particular de dificultades matemáticas, también es importante especificar cualquier dificultad adicional presente, como dificultades del razonamiento matemático o del razonamiento correcto de las palabras</p>

2.2. Etiología

Parece que una serie de factores neurobiológicos, genéticos, epigenéticos y ambientales pueden ser los responsables de estos trastornos en los que se ve afectada la capacidad del cerebro para percibir o procesar información verbal o no verbal de forma eficaz y con exactitud. Las bases genéticas se sospechan por la alta heredabilidad detectada, que es superior al 0,6, y por una correlación significativa entre las diferentes manifestaciones; existe un riesgo relativo más elevado en familiares de primer grado, que es de 4 a 8 veces mayor para la lectura y de 5 a 10 veces mayor para el cálculo, por ejemplo. La neuroimagen funcional permite conocer diversas áreas cerebrales implicadas en estos procesos como, por ejemplo, la activación de regiones correspondientes a la encrucijada parieto-temporo-occipital izquierda en el proceso de lectura. Los factores de riesgo adquiridos y ambientales, como el nacimiento prematuro o bajo peso al nacer, las infecciones

congénitas, la situación de privación de estímulos, etc., se relacionan con mayor posibilidad de presentar estas dificultades.

2.3. Trastorno específico del aprendizaje de la lectura

Se encuentra subclassificado en DSM-5 como **TA con dificultad en la lectura 315.00 (F81.0)**, con una descripción de aptitudes que incluyen precisión, velocidad, fluidez y comprensión de la lectura de forma global, planteando el término **dislexia** como una alternativa que engloba varias manifestaciones. Los problemas se inician en algunos casos incluso antes de aprender a leer, con manifestaciones en el lenguaje, que son motivo de preocupación y de atención por parte de la familia y el pediatra. Podemos sospecharlo cuando el niño:

- Presenta problemas en el reconocimiento de palabras de forma precisa.

- Le cuesta aprender el sonido de las letras y asociar un sonido a una letra (correspondencia fonema-grafema).
- Deletrea mal.
- Le cuesta evocar nombres específicos como colores, letras, números.
- Presenta dificultades para aprender secuencias verbales como los días de la semana, los meses del año, el abecedario, etc.
- Cuenta con poca fluidez en la lectura, comete errores de sustitución, omisión, inversión, etc., lo que lleva a una lectura lenta, forzada, con interrupciones, poco automatizada.
- Le resulta difícil aplicar las normas ortográficas.
- Presenta dificultades en la comprensión lectora.
- En ocasiones tiene problemas en la expresión escrita, problemas ortográficos o problemas en el razonamiento matemático.
- Sufre problemas de rendimiento en matemáticas que pueden deberse a las dificultades en la baja comprensión de enunciados.
- Suele rechazar la actividad de la lectura.
- Obtiene malos resultados en exámenes escritos.

Los enfoques diagnósticos y terapéuticos se exponen más adelante. Hay que tener en cuenta que una parte importante de niños que tienen TA presentan asociado un trastorno de atención, y es importante hacer un diagnóstico diferencial

entre los niños que asocian ambos trastornos o valorar si las dificultades lectoras son secundarias a patrones impulsivos, característicos de trastornos como el TDAH, que van a afectar a la correcta fluidez lectora o a la comprensión de los textos. También es conveniente descartar problemas de índole sensorial visual y auditiva, así como la existencia de problemas en lo que respecta a la propia adquisición del lenguaje.

2.4. Trastorno específico del aprendizaje de la escritura

Se encuentra subclassificado en DSM-5 como **TA con dificultades en la expresión escrita 315.2 (F81.81)**. Se observan dificultades en la ortografía, la corrección gramatical, el uso de signos de puntuación, la claridad y organización escrita, etc., que se sitúan en unos niveles por debajo de lo esperado para la edad, la capacidad intelectual y la respuesta en otros aprendizajes. Se ha utilizado el término **disgrafía** para hablar de las dificultades específicas que afectan a la escritura libre, el dictado y la copia. Generalmente se asocia una dificultad para la lectura.

Las dificultades pueden ser de diferentes tipos:

- **Dificultades específicas**, como recordar la correspondencia entre los sonidos y los signos gráficos (correspondencia fonema-grafema); en etapas más avanzadas, la dificultad para conseguir expresar las ideas de una forma ordenada.
 - En la **disgrafía superficial**, la conversión fonema-grafema es correcta, pueden escribir palabras al dictado, pero hay dificultades para escribir palabras homófonas (aquellas que suenan igual pero se escriben diferente), palabras desconocidas, seudopalabras...

- En la **disgrafía fonológica** se afecta el mecanismo de conversión fonema-grafema, por lo que resulta difícil escribir palabras nuevas, palabras función (artículos, pronombres...), se cometen errores contextuales, se producen sustituciones de grafemas, omisiones, fragmentaciones, etc.
- En el caso de la **disgrafía mixta**, se combinan las dificultades de la superficial y la fonológica, y aparecen problemas para la escritura, tanto de palabras conocidas como de palabras nuevas, cambiando a veces a la hora de escribir palabras que se quieren escribir por otras parecidas.
- Dificultades de tipo motor que hacen difícil conseguir dirigir los movimientos de las manos para representar los signos gráficos y que se deben a trastornos de la coordinación motriz o a trastornos específicos del movimiento en los que únicamente presenta una mala caligrafía o trazo; en este caso se habla de **disgrafía motriz**. El trastorno de la coordinación se expone ampliamente en el protocolo correspondiente.

Al igual que en el trastorno lector, conviene diferenciar patrones impulsivos de escritura característicos del TDAH que van a afectar a la fluidez del trazo provocando distorsión en la grafía, omisiones de elementos de las frases escritas, etc. El trastorno TDAH se expone ampliamente en el protocolo correspondiente.

2.5. Trastorno específico del aprendizaje del cálculo y la matemática

Se encuentra subclasificado en DSM-5 como **TA con dificultad matemática 315.1 (F81.2)**, incluye un amplio rango de dificultades rela-

cionadas con los aprendizajes numéricos a los que hace referencia el término **discalculia** que engloba: problemas del sentido numérico, para la memorización de operaciones aritméticas, para el cálculo correcto y fluido, para el razonamiento matemático correcto, y resolución de problemas.

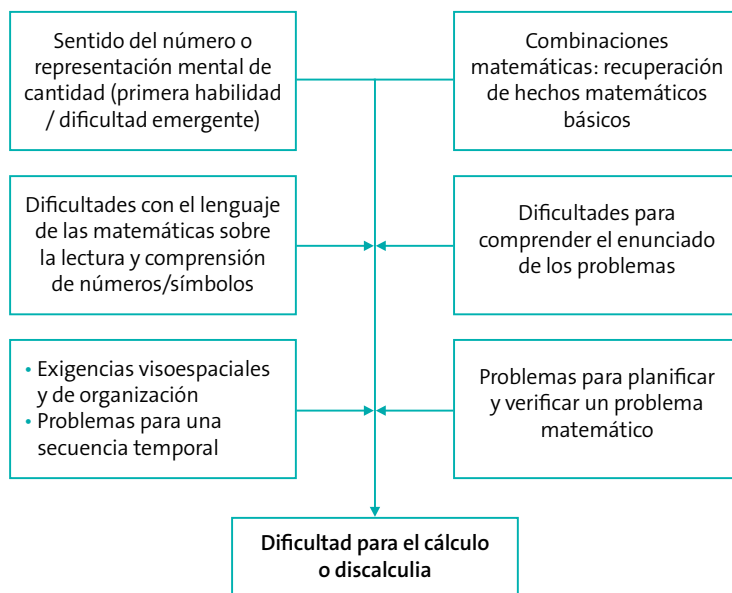
El concepto del número es la base sobre la que se asienta el desarrollo matemático, al que se sigue el desarrollo de las operaciones aritméticas básicas hasta conseguir el cálculo mental y el razonamiento matemático. Otros factores lingüísticos y visoespaciales pueden estar también implicados, así como la disfunción ejecutiva o problemas en la memoria de trabajo (**Figura 1**) al igual que en los TA anteriores.

3. OTROS TRASTORNOS TA NO CLASIFICADOS EN DSM-5

Algunos de los problemas que manifiestan dificultades para avanzar en los aprendizajes no están incluidos en la clasificación de DSM-5, pero nos ha parecido interesante comentarlos. Son trastornos que pueden deberse a dificultades con procesos cognitivos como la memoria, la dificultad de control de impulsos, la destreza y coordinación motriz, la integración visoespacial, etc. Se ha diferenciado en la bibliografía bajo distintas terminologías. Algunos de ellos, como el trastorno de la coordinación o el TDAH, son tratados ampliamente en otros protocolos, por lo que no vamos a profundizar en ellos.

Hacemos una revisión breve de problemas como la amnesia del desarrollo (AD), el trastorno de aprendizaje no verbal (TANV), el trastorno de aprendizaje procedimental (TAP), el denominado DAMP (déficit de atención, motor

Figura 1. Factores lingüísticos y visoespaciales implicados en la discalculia



y percepción), el trastorno de procesamiento auditivo (TPA) y los relacionados con trastornos genéticos y circunstancias adversas para el aprendizaje.

3.1. Amnesia del desarrollo (AD)

Es un trastorno del neurodesarrollo poco frecuente en la infancia, que no suele hacerse evidente hasta la etapa escolar. Afecta de forma característica al recuerdo libre y a la memoria episódica (ME) o autobiográfica, que hace referencia al contexto de los recuerdos y a cómo se experimentan, en un lugar y tiempo concretos. Quedan preservados el cociente intelectual, la memoria semántica (adquisición, retención y utilización de conocimientos), la memoria procedimental o implícita, la memoria inmediata o sensorial, la memoria de trabajo (corto plazo) y el reconocimiento. Desde un punto de vista

evolutivo, la ME influye en la conducta futura: permite recordar los errores para aprender de ellos y lograr una mejor planificación y adaptación a los eventos cotidianos. En este trastorno existen antecedentes compatibles con hipoxia-isquemia perinatal y en la neuroimagen se observan lesiones hipocámpicas bilaterales y una alteración en la ME en la valoración neuropsicológica. Hay que diferenciar los principales trastornos que deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de la AD, como son:

- **Trastorno por déficit de atención con hiperactividad:** especialmente en aquellos pacientes con un perfil más inatento (TDA). Las dificultades en memoria episódica de los pacientes con AD pueden ser confundidas con los olvidos o descuidos típicos que presentan los pacientes con TDA. En el caso de la AD los errores se cometen por una altera-

ción de la ME, mientras que en los pacientes con TDA son secundarios a una alteración primaria de las funciones ejecutivas.

- **Trastorno del espectro autista (TEA):** los pacientes con AD presentan conductas que pueden sugerir un trastorno del espectro autista por su necesidad de adhesión a las rutinas. No obstante, a diferencia del TEA, los niños con AD tienen una buena intención comunicativa y habilidades sociales.

3.2. Trastorno de aprendizaje no verbal (TANV)

Es un diagnóstico poco conocido que no se contempla en las clasificaciones diagnósticas (DSM o CIE) pero que debe tenerse en cuenta por estar presente en la práctica clínica e incidir en el aprendizaje escolar. Hay que diferenciarlo de trastornos específicos como dislexia, discalculia o disgrafía, teniendo en cuenta que en ocasiones aparecen dificultades en lecto-escritura como consecuencia del propio TANV. Las dificultades que existen entran dentro de los aprendizajes de tipo más procedimental y presentan coincidencias con el trastorno del aprendizaje procedimental (TAP), de tipo motriz, visoespaciales y constructivas, y en el área social y adaptativa, dada su dificultad en la interpretación de la información no verbal. Desde el punto de vista neuropsicológico, suelen enmarcarse dentro de un síndrome hemisférico derecho del desarrollo. Estos problemas en el reconocimiento y uso de información no verbal y de reconocimiento del contexto social han sido ordenadas por Rourke (**Tabla 3**). Hay que señalar una mejoría en los aprendizajes y la interpretación de los aspectos emocionales cuando se emplea una vía auditiva verbal en el TANV, a diferencia de otros procesos con dificultades sociales y emocionales.

Tabla 3. Dificultades presentes en el TANV

- Déficit bilateral en la percepción táctil algo más marcado en el hemicuerpo izquierdo (puede traducirse en una disgnosia digital)
- Déficit bilateral en coordinación psicomotora, algo más marcado en hemicuerpo izquierdo (presencia de dispraxia)
- Dificultades para organización visoespacial (dificultades visoperceptivas que pueden variar)
- Dificultad para trabajar con información nueva y adaptarse a situaciones complejas (como consecuencia de dificultades en las funciones ejecutivas)
- Déficit en resolución de tareas no verbales, formación de conceptos y creación de hipótesis (problemas en la coherencia central).
- Dificultades en percepción del sentido del tiempo (de índole ejecutiva nuevamente)
- Buen desarrollo de habilidades verbales automatizadas
- Verborrea caracterizada por ser mecánica, repetitiva dentro de los trastornos de pragmática del lenguaje (prosodia y dobles sentidos gestionados a nivel hemisférico derecho).
- Déficits en la mecánica aritmética
- Déficits importantes en la percepción, juicio y en la interacción social (muy relacionadas con la no percepción correcta del lenguaje no verbal e interpretación gestual)

3.3. Trastorno de aprendizaje procedimental (TAP)

En este trastorno se ven afectadas las funciones de integración visoespacial y visuocconstructiva, así como la adquisición de ciertas habilidades perceptivomotoras. Se caracteriza por presentar un déficit de aprendizaje motor (o una dispraxia gestual) y de ciertas destrezas cognitivas en que está implicada la memoria implícita que interviene en la adquisición gradual de los hábitos cognitivos y motores y en su automatización. Los niños presentan una torpeza motora en motricidad amplia (gruesa), como correr, saltar, montar en bicicleta, nadar, etc., y también en motricidad fina, como manualidades, tareas plásticas, abrocharse los botones, manejar un lápiz... En la escritura es

frecuente la presencia de disgrafía motora. Son frecuentes también las dificultades en la automatización de la lectura, la escritura y los procesos elementales de cálculo. También presentan problemas en la interpretación de referencias espaciales y temporales, referentes métricos, el concepto del dinero, la comprensión de los esquemas, el uso contextual del lenguaje, etc. La dificultad para automatizar procesos sobrecarga el trabajo del sistema ejecutivo y ello ocasiona la lentitud, el cansancio y la ineficacia en las tareas académicas. Se han establecido como criterios para el diagnóstico las dificultades en la coordinación motora, en las praxias constructivas, en la relación social y en los aprendizajes escolares, así como la discrepancia entre la inteligencia verbal y la no verbal en las evaluaciones neuropsicológicas.

3.4. El síndrome de déficit de atención, del control motor y de la percepción (DAMP)

Es un trastorno del neurodesarrollo que tiene algunas características compartidas con otros, por lo que es difícil delimitar sus criterios. Suele solaparse con el subtipo inatento del TDAH y el trastorno de la coordinación motora en varios aspectos. Los niños comparten criterios de inatención, bajo control de interferencia, dificultades en la flexibilidad cognitiva, velocidad de reacción y alteraciones en las tareas motrices que se deben generalmente a la alta distracción. Teniendo en cuenta la clasificación de Rourke, el DAMP se incluiría dentro del subtipo caracterizado por puntuaciones altas en las funciones verbales con respecto a las funciones manipulativas. Estos niños presentan un marcado déficit atencional, que podría acertadamente considerarse, más que un déficit en la atención en sí mismo, como cierta tendencia a la hiperfocalización (poner atención en el

detalle); son lentos en la ejecución de tareas y además presentan una significativa torpeza motora, pero las respuestas en la evaluación lingüística se encuentran cercanas a lo normal.

3.5. Trastorno de procesamiento auditivo (TPA)

Es la consecuencia de una alteración en la percepción, análisis y procesamiento de la información auditiva. Afecta a la comprensión del habla, a la evolución lingüística, a la capacidad de escucha y a la posibilidad de aprender de una forma eficaz debido a la dificultad de atender y discriminar. La audición periférica y otros ámbitos de competencia cognitiva deben estar dentro de los límites de la normalidad. En ocasiones aparece como trastorno único, otras veces aparece asociado al TDAH de predominio inatento, con el que hay que hacer diagnóstico diferencial. Se observa dificultad para mantener la atención durante las explicaciones verbales y para cumplir las consignas dadas verbalmente, dificultad en memorizar enunciados y nombres, en la repetición secuencial tanto de palabras como de números, retraso del lenguaje y dificultades en las relaciones, que se ven aumentadas cuando la información verbal se produce en ambientes sonoros; pueden entender mejor cuando la persona que habla está dentro de su campo visual.

3.6. Trastornos asociados a otros procesos

Como se ha comentado previamente en el apartado de etiología, se han descrito factores genéticos, epigenéticos y ambientales que influyen en las bases fisiopatológicas de los trastornos del aprendizaje. En estudios de cohorte de determinados síndromes de causa **genética** se han delineado perfiles característicos de dificultades del aprendizaje. En casos de exposi-

ción **prenatal** a agentes teratógenos también se han caracterizado diversas alteraciones en neurodesarrollo y aprendizaje. En otras situaciones asociadas a factores de riesgo **posnatal**, como acontecimientos vitales adversos, enfermedades crónicas o maltrato infantil, también puede haber una repercusión en el desarrollo cognitivo y el ritmo de los aprendizajes, reforzando la importancia de identificar el contexto individual en el que se producen las dificultades escolares. El reconocimiento de las particularidades y del perfil neuropsicológico de muchas de estas entidades y situaciones facilitan una orientación específica e individualizada para optimizar el progreso en aprendizajes y mejorar la adaptación funcional de estos niños y niñas. Detallamos a continuación varios ejemplos que ilustran algunas de las situaciones más habituales en la consulta pediátrica.

3.7. Trastornos del aprendizaje asociados a síndromes de base genética

En la **Tabla 4** se pueden observar las características de aprendizaje que acompañan a los síndromes más frecuentes.

3.8. Trastornos del aprendizaje asociados a factores ambientales pre- y posnatales

La exposición prenatal a agentes teratógenos o tóxicos puede inducir de forma variable alteraciones estructurales y en el neurodesarrollo. Las consecuencias potenciales de la exposición prenatal al alcohol son un ejemplo paradigmático de discapacidad intelectual prevenible. Los **trastornos del espectro alcohólico fetal (TEAF)** presentan déficits variables que pueden incluir problemas físicos, conductuales, cognitivos y trastornos del

Tabla 4. Trastornos del aprendizaje asociados a síndromes de base genética

Síndrome de Down, la cromosopatía más frecuente asociada a discapacidad intelectual, presenta un perfil neurocognitivo y neuroconductual único, con un trastorno del aprendizaje de grado leve o moderado, atribuido a la trisomía de múltiples genes que incluyen <i>DYRK1A</i> , <i>SINJ1</i> y <i>SIM2</i> . El perfil característico incluye un afectación predominante de las funciones verbales, déficit atencional y funciones ejecutivas. Las habilidades de aprendizaje no verbal, intención comunicativa y memoria son fortalezas relativas en estos escolares
Síndrome de X-Frágil, considerada la causa heredada más prevalente de discapacidad intelectual y causa monogénica de autismo (dominante ligada a X). Asocia un espectro variable de dificultades de aprendizaje, conducta y afectación cognitiva. Las niñas afectas presentan una expresión más leve y con frecuencia un diagnóstico más tardío. El perfil de dificultades de aprendizaje está marcado por un retraso en el desarrollo del lenguaje, déficits atencionales, hiperactividad, ansiedad social y sintomatología en el espectro autista
Síndrome de Williams, causado por microdelección en la región 7q11.23, muestra de media un déficit cognitivo leve, con discrepancia de puntos fuertes y débiles. Presentan un perfil característico en habilidades lingüísticas y sociabilidad, con fortalezas en el uso de vocabulario concreto, gramática y memoria verbal. Presentan sin embargo mayores dificultades en uso social y pragmático del lenguaje, que es importante tratar de forma dirigida. Con frecuencia asocian también un déficit de atención e hiperactividad
Síndrome de microdelección 22q11.2 (que incluye los fenotipos del síndrome de DiGeorge o síndrome velocardiofacial). Se observa un perfil neuropsicológico en el que destaca un cociente verbal más desarrollado que el manipulativo, condicionando un trastorno del aprendizaje no verbal. Presentan déficits en procesamiento no verbal, habilidades visoespaciales, atención y memoria de trabajo. Por otra parte, cuentan con mayores facilidades en memoria verbal, lectura y ortografía
Síndrome de Noonan, variantes patogénicas en <i>PTPN11</i> y otros genes relacionados. Se describen trastornos del aprendizaje en un 25%, nivel cognitivo ligeramente inferior a la media, con mayores dificultades en desarrollo y articulación de lenguaje, lectura y ortografía, así como déficit atencional y de funciones ejecutivas
Síndrome de Prader-Willi, alteración en la región 15q11-q13, presenta un fenotipo conductual característico y asocia alteraciones cognitivas habitualmente en el rango de la discapacidad leve, así como trastornos del aprendizaje: dislexia, dificultades en aritmética y escritura. Mayor facilidad relativa para la lectura

aprendizaje, en los que destacan las dificultades atencionales y de memoria verbal.

La presencia de factores posnatales como la falta de estimulación o cuidados adecuados también pueden ocasionar déficits en el neurodesarrollo, ya que este periodo es especialmente vulnerable a los factores externos. El **maltrato infantil**, ya sea físico, psicológico o emocional, puede tener consecuencias en la regulación neuroendocrina y en los sistemas de neurotransmisión e inmunidad, y puede provocar cambios en volumen de diversas estructuras cerebrales, etc., con repercusión neuropsicológica a largo plazo: disminución del coeficiente intelectual (CI) global, afectación de las funciones atencionales, memoria, funciones ejecutivas y lenguaje. La comorbilidad con dificultades emocionales y conductuales repercute asimismo en un peor ritmo de aprendizaje. Ante un escolar con variaciones o cambios en la progresión del aprendizaje hay que estar alerta para evaluar su contexto individual y sociofamiliar, con el fin de poder detectar factores ambientales de riesgo que a veces son desconocidos.

BIBLIOGRAFÍA

- Amado Puentes A, Russi Delfraro ME. Trastornos del Neurodesarrollo. Trastornos del Aprendizaje [en línea]. Madrid: Editorial Panamericana; 2019. Disponible en: <https://www.medicapanamericana.com/es/libro/Trastornos-del-Neurodesarrollo>
- Benedicto López P, Rodríguez Cuadrado S. Discalculia: manifestaciones clínicas, evaluación y diagnóstico. Perspectivas actuales de intervención educativa. RELIEVE. Revista Electrónica de Investigación y Evaluación Educativa [en línea].

Disponible en: <https://ojs.uv.es/index.php/RELIEVE/article/view/10125>

- Colomé R, Sans A, López-Sala A, Boix C. Trastorno de aprendizaje no verbal: características cognitivo-conductuales y aspectos neuropsicológicos. Rev Neurol. 2009;48(Supl 2):S77-S81.
- Crespo-Eguilaz N, García JN. Trastorno de aprendizaje procedimental: características neuropsicológicas. Rev Neurol. 2009;49(8):409-16.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5.ª edición (DSM-5). Arlington (Virginia, EE. UU.): American Psychiatric Association; 2013.
- García Cruz JM, González Lajas JJ. Guía de algoritmos en Pediatría de Atención Primaria. Trastorno del aprendizaje [en línea]. Madrid: Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap); 2017. Disponible en: <https://algoritmos.aepap.org/algoritmo/28/trastorno-especifico-del-aprendizaje>
- Grabowitz D, Zucker M, Cook A. Neuropsychological assessment in clinical evaluation of children and adolescents with complex trauma. J Child Adolesc Trauma. 2008;163-78.
- Picard L, Mayor-Dubois C, Maeder P, Kalenzaga S, Abram M, Duval C, *et al.* Functional independence within the self-memory system: new insights from two cases of developmental amnesia. Cortex. 2013;49(6):1463-81.
- Sans A, Boix C, Colomé R, López-Sala A, Sanguinetti A. Trastornos del aprendizaje. Pediatr Integral. 2017; XXI(1):23-31.
- Temple CM, Richardson P. Developmental amnesia: a new pattern of dissociation with intact episodic memory. Neuropsychologia. 2004;42:764-81.

Trastornos del aprendizaje: abordaje e intervención

Alfonso Amado Puentes⁽¹⁾, Aarón Fernández del Olmo⁽²⁾, Ana Roche Martínez⁽³⁾, Lorena Joga Elvira⁽³⁾, Leticia Pías Peleteiro⁽⁴⁾, María Luisa Poch Olivé⁽⁵⁾, Inmaculada Ramos Sánchez⁽⁶⁾, Esther Cardo Jalón⁽⁷⁾

⁽¹⁾Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo

⁽²⁾Hospital San Juan de Dios. Sevilla

⁽³⁾Hospital Parc Taulí. Sabadell

⁽⁴⁾Hospital San Juan de Déu. Barcelona

⁽⁵⁾Hospital San Pedro. Logroño

⁽⁶⁾Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

⁽⁷⁾Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca

Amado Puentes A, Fernández del Olmo A, Roche Martínez A, Joga Elvira L, Pías Peleteiro L, Poch Olivé ML, *et al.*
Trastornos del aprendizaje: abordaje e intervención. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:11-17.



1. ABORDAJE DE LOS TRASTORNOS DE APRENDIZAJE

1.1. Prevención y detección

En investigaciones realizadas en nuestro país se constata que un 11% de los niños de 0 a 6 años asignados a un equipo de Pediatría de Atención Primaria (AP) presenta un problema de neurodesarrollo, en muchas ocasiones detectado en los programas de cribado y control del niño sano, otras veces en el seguimiento del niño nacido con factores de riesgo y, en ocasiones, referido por la familia.

En los dos primeros años se detectan fundamentalmente los niños con retrasos del desarrollo motor, cognitivo y del lenguaje. En edades posteriores, cuando el niño acude a la escuela, la consulta familiar suele ser motivada porque observan que el niño no aprende, tiene una alteración de la conducta, problemas de sueño, etc.,

o han recibido información por parte del colegio de un posible trastorno en el aprendizaje (TA).

Las preocupaciones expresadas por los padres acerca del desarrollo han sido consideradas como una buena herramienta de detección. En los estudios de investigación que evalúan cuestionarios dirigidos a ellos, se concluye que sus respuestas deben valorarse tanto como la propia presencia de signos anormales en la exploración. Como herramienta de detección, es importante aprovechar cualquier visita (de seguimiento, rutinaria o por enfermedad) para comentar con los padres las preocupaciones o problemas sobre el desarrollo de sus hijos.

Otro aspecto que es necesario tener en cuenta es la detección de problemas asociados o derivados de los TA: están más expuestos al acoso escolar, tienen mayor vulnerabilidad ante problemas psicológicos y emocionales propios de la dificultad y estos se ven favorecidos por la

cronicidad del trastorno: menor autoestima, inseguridad, ansiedad, etc. Todo ello puede originar problemas de conducta o quejas somáticas que son el principal motivo que lleva a consultar al pediatra. Tras una buena anamnesis y valoración, son puestas de manifiesto las dificultades de aprendizaje que son la causa del problema.

Desde la perspectiva de la prevención, interesa señalar la situación de riesgo que viven algunos niños que han estado expuestos a experiencias adversas como negligencia, escasa estimulación para el aprendizaje, situaciones de maltrato familiar, etc., que tenemos la responsabilidad de prevenir cualquiera de

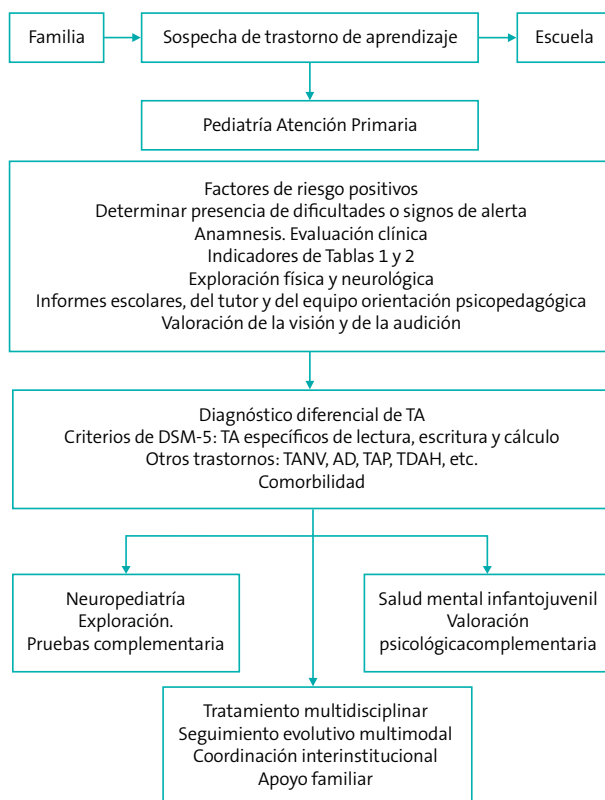
los profesionales relacionados con la infancia para poner en marcha los recursos educativos y sociales necesarios.

1.2. Claves diagnósticas

El diagnóstico de un TA es un proceso. La detección del problema se puede realizar por parte de la familia, en el centro educativo infantil de 0 a 3 años, en la escuela o en la consulta de Pediatría (**Figura 1**).

La anamnesis debe incluir: historia clínica detallada centrada en antecedentes familiares, antecedentes personales de riesgo, información

Figura 1. Algoritmo



sobre el desarrollo del niño en los diferentes contextos, conocimiento de las variaciones en las distintas áreas de aprendizaje, aptitudes y actitudes ante las tareas escolares básicas, etc. Es importante recoger también datos sobre problemas psicosociales que puedan influir en bloqueos a nivel emocional.

Es necesario recabar información orientada hacia la aplicación de los criterios de detección de dificultades en las diferentes áreas, que se pueden llevar a cabo en la consulta:

- En la **Tabla 1** se enumeran los signos y síntomas que pueden facilitar la detección de

Tabla 1. Signos y síntomas de problemas de aprendizaje según grupos de edad y ciclo escolar

A. Signos y síntomas de problemas de aprendizaje: ciclo infantil
Problemas al pronunciar palabras
Problemas para encontrar la palabra correcta
Dificultad para aprender los versos infantiles
Problemas para aprender y recordar el alfabeto, números, colores, formas, días de la semana
Dificultad para seguir instrucciones o aprender rutinas
Dificultad para controlar pinturas, lápices y tijeras, o para colorear dentro de las líneas
Problemas con los botones, cremalleras, broches de presión; aprender a atarse los zapatos
Evita o se resiste a participar en actividades que requieren habilidades que no posee
B. Signos y síntomas de problemas de aprendizaje: edades 5-9 años
Dificultad para aprender la conexión entre letras y sonidos
Incapaz de mezclar sonidos para formar palabras. Problemas para separar las sílabas
Confunde palabras básicas al leer. Puede deletrear de forma inventada. La lectura en voz alta es lenta, imprecisa, requiere mucho esfuerzo
Lento para aprender nuevas habilidades. Dificultad para secuenciar números y letras. Mala comprensión de la lectura; deletrea mal; trabajos escritos de mala calidad
Constantemente escribe mal las palabras y comete errores frecuentes
Problemas para aprender conceptos matemáticos básicos, problemas para comprender la magnitud que representa un número
Dificultad para conceptos temporales, fechas, nombres, números
C. Signos y síntomas de problemas de aprendizaje: edades 10-13 años
Dificultad con la comprensión lectora o las habilidades matemáticas
Problemas con preguntas de prueba abiertas y problemas verbales
No le gusta leer y escribir; evita leer en voz alta; presenta problemas en la comprensión lectora significativos, dificultad para leer texto corrido, lentitud
Mala letra, muchos errores de ortografía
Habilidades de organización deficientes (el dormitorio, la tarea, el escritorio es desordenado y desestructurado)
Problemas para seguir las discusiones en el aula y expresar pensamientos en voz alta
Deletrea la misma palabra de manera diferente en un solo documento

problemas en el aprendizaje escolar en función de la edad.

- Además de estos criterios generales, existe una prueba sencilla de aplicación en la consulta de control, hacia los 4 años, referida en la bibliografía (test para la detección temprana de las dificultades en el aprendizaje de la lectura y la escritura; Cueto *et al.*, 2015), que permite detectar posibles dificultades en el aprendizaje de la lectura y escritura a esa edad para poder actuar tempranamente.
- En cuanto a dificultades en el aprendizaje matemático, los indicadores de discalculia se enumeran en la **Tabla 2**.

La evaluación clínica incluye la exploración física completa de todos los órganos y sistemas, además de la neurológica detallada. Se completa con el informe escolar, esencial para conocer las dificultades y las habilidades del alumno. El informe escolar y el estudio psicoeducativo que realizan los profesionales de educación (equipos de orientación psicoeducativa) son un documento administrativo que tiene un carácter técnico e informativo y sirve para comunicar los resultados de las pruebas neuropsicológicas y concretar las necesidades específicas, el tipo de ayuda que precisa y las líneas generales de intervención y seguimiento desde el punto de vista educativo.

Tabla 2: Indicadores de discalculia

Indicadores en la discalculia
Incapacidad para reconocer o estimar cantidades y si su respuesta es razonable
Incapacidad de contar hacia atrás
No logra una correcta escritura de los números, como sí hacen sus compañeros en los primeros cursos escolares
Incapacidad o mucha dificultad para realizar series numéricas
Confusión con grafismos parecidos: entre el 3 y el 8, por ejemplo
Invierte, rota o traspone números: el caso más frecuente es confundir el 6 con el 9
Dificultades en la coordinación espaciotemporal: problemas para organizar números, columnas o seguir la direccionalidad apropiada de los procedimientos
Debilidad en la orientación espacial y visual
Confunde la derecha y la izquierda
Tiene una velocidad de procesamiento lenta cuando deben resolver problemas matemáticos
Dificultad para completar secuencias
Tendencia a no poder copiar o seguir patrones
Problemas para manejar aspectos con dinero
Retraso para poder adquirir el proceso de la lectura del reloj y decir la hora qué es
Incapacidad para manejar su tiempo en las actividades diarias
Confusión de signos matemáticos
Muchos problemas para recordar y comprender conceptos, reglas, fórmulas y secuencias matemáticas: tablas de multiplicar y secuencia de la división

Los datos obtenidos por la anamnesis, la exploración y los informes escolares son esenciales para poder llegar a un diagnóstico y poner en marcha los recursos educativos y apoyos que sean necesarios según los problemas asociados o derivados de la dificultad de aprendizaje. Es importante descartar posibles déficits sensoriales auditivos y visuales.

Como ya hemos explicado, en el caso de los trastornos específicos del aprendizaje podemos aplicar los criterios del DSM-5. Los trastornos no clasificados se pueden orientar por los informes escolares. Recordemos que los criterios diagnósticos utilizados para TA son cuatro:

- La persistencia de los síntomas durante al menos 6 meses, a pesar de las intervenciones específicas.
- El deterioro de habilidades individuales, con efectos negativos en el rendimiento escolar.
- El inicio en la edad escolar, incluso si el desorden pudiera manifestarse plenamente más tarde.
- La ausencia de criterios de exclusión:
 - Discapacidad intelectual.
 - Intervención educativa fragmentaria e inadecuada.
 - Deficiente competencia lingüística en el idioma utilizado para la instrucción académica.
 - Problemas sensoriales lo suficientemente significativos como para justificar las dificultades de aprendizaje (problemas sensoriales visuales y auditivos).

La situación ideal para realizar el diagnóstico se da cuando varios profesionales se coordinan en equipo para obtener una información precisa en los tres ámbitos: salud, educación y servicios sociales.

La derivación a Neuropediatría o a Salud Mental debe ser valorada individualmente según las características de cada caso, teniendo en cuenta la comorbilidad existente o la necesidad de completar la valoración o pruebas médicas especiales.

En muy pocas ocasiones hay que realizar otras pruebas de tipo médico como neuroimagen y analítica genética. Solo están indicadas si los antecedentes peri- y posnatales o la exploración muestran algún signo compatible con patología del sistema nervioso y en las ocasiones en que se estudia la amnesia del desarrollo (AD).

La aplicación de test y escalas de valoración psicopedagógica corresponden a profesionales especializados y experimentados en su aplicación e interpretación, no son test para aplicación en las consultas de Pediatría. Se exponen de forma abreviada en la **Tabla 3** las principales escalas y test de valoración que se emplean en el informe escolar (psicoeducativo) para conocimiento del área que evalúa cada uno de ellos.

1.3. Abordaje terapéutico

El diagnóstico temprano y la posterior intervención son clave, pues los efectos de una atención a tiempo son permanentes y evitan otros trastornos derivados del TA. La intervención debe ser multifactorial, multi- e interdisciplinar y debe iniciarse en la etapa de Atención Temprana (AT) y prolongarse durante la edad escolar. Conviene priorizar la prevención des-

Tabla 3: Principales escalas y test de valoración de los trastornos de aprendizaje

Valoración de la capacidad cognitiva-intelectual: WISC-V; WPPSI; K-ABC; LEITER-R; BADyG-R; IGF-R
Valoración de las funciones visoconstructivas y visoperceptivas: test de copia de una figura compleja de Rey; NEPSY-II
Valoración de las funciones lingüísticas: CELF-5; Peabody, test de vocabulario en imágenes; ITPA; NEPSY-II
Valoración de las funciones ejecutivas y el control atencional: CARAS-R, test de percepción de diferencias; CPT-3; Conners; NEPSY-II; BRIEF; ENFEN
Valoración de las habilidades académicas: • Lectura: PROLEC y PROLEC-R; PROLEC-SE; BECOLE (E-M-S); ECLE 1-2-3 • Leximétricas: TALE; EMLE-TALE • Escritura: PROESC; BECOLE (E-M-S). Ortografía: PRO 1-2-3 • Matemáticas: TEDI-MATH; WRAT; BAS3; CAB-DC; CMA
Baterías de evaluación que incluyen componentes relacionados con la evaluación de la lectura y escritura: CUMANES; CUMANIN; Luria-DNI; REINAL; test Barcelona

de los ámbitos sanitario, educativo y social de forma coordinada. Hay que tener en cuenta que los niños de estas edades se encuentran en un periodo de gran plasticidad neuronal con posibilidades de desarrollo de los procesos perceptivos y cognitivos que son esenciales para las habilidades de atención, percepción, memoria, etc.

Además, hay que atender a los problemas asociados al fracaso escolar como el bajo autoconcepto, la mala autoestima, los problemas emocionales, de comportamiento y de adaptación. Las estrategias psicopedagógicas y las adaptaciones educativas se llevan a cabo por los profesionales en coordinación con la familia, que participa de forma activa en la educación de sus hijos y otros profesionales de apoyo.

El tratamiento debe basarse en tres áreas fundamentales:

- Intervención con el niño:
 - Psicoeducación del trastorno adaptada a la edad del paciente.
 - Basado en estimular las funciones preservadas y buscar estrategias compensatorias.
 - Es útil el uso de herramientas y estrategias (diarios, alertas y autoinstrucciones, entre otros) para facilitar el aprendizaje escolar y las actividades cotidianas.
- Intervención con la familia:

Es básica la psicoeducación de la familia y el apoyo que se les preste tanto en la época del diagnóstico como en el seguimiento posterior.

- Intervención en la escuela:
 - Psicoeducación del trastorno.
 - Adaptaciones escolares metodológicas.
 - Entrenamiento en el uso de estrategias de compensación.

El éxito de la terapia será mayor si se inicia de forma precoz, flexible y dinámica, adaptándola a cada caso particular.

El tratamiento farmacológico no está indicado en los TA a no ser que se acompañen de un trastorno comórbido.

BIBLIOGRAFÍA

- Amado Puentes A, Russi Delfraro ME. Trastornos del neurodesarrollo. Trastornos del aprendizaje. Madrid: Editorial Panamericana; 2019.
- Cuetos F, Suárez-Coalla P, Molina MI, Llenderozas MC. Test para la detección temprana de las dificultades en el aprendizaje de la lectura y la escritura. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2015;17:e99-107.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5.ª edición (DSM-5). Arlington (Virginia, EE. UU.): American Psychiatric Association; 2013.
- Galbe Sánchez-Ventura J, Merino Moína M, Pallás Alonso CR, Rando Diego A, Sánchez Ruiz-Cabello FJ, Colomer Revuelta J, *et al*. Detección precoz de los trastornos del desarrollo (parte 1). *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2018;20:73-8.
- Galve Manzano JL. Variables intervinientes en los procesos de evaluación psicopedagógica relacionadas con las condiciones personales en alumnos con dificultades de aprendizaje. En: *Evaluación psicopedagógica de las dificultades de aprendizaje. Volumen I*. Madrid: CEPE; 2014. p.259-92.
- Millá MG. Atención temprana de las dificultades de aprendizaje. *Rev Neurol* 2006; 42(Supl 2):S153-6.
- Pham AV, Riviere A. Specific Learning Disorders and ADHD: Current Issues in Diagnosis Across Clinical and Educational Settings. *Curr Psychiatry Rep*. 2015;17(6):38.
- Ríos-Flórez J, López-Gutiérrez C. Neurobiología de los trastornos del aprendizaje y sus implicaciones en el desarrollo infantil: propuesta de una nueva perspectiva conceptual. *Psicoespacios*. 2017;11(19):193-212.
- Sans A, Boix C, Colomé R, López-Sala A, Sanguinetti A. Trastornos del aprendizaje. *Pediatr Integral*. 2017; XXI(1):23-31.



Trastornos del lenguaje, del habla y de la comunicación. Conceptos, clasificación y clínica

Ana Alás Rupérez⁽¹⁾, Inmaculada Ramos Sánchez⁽²⁾, Irene Sofía Machado Casas⁽³⁾, Daniel Martín Fernández-Mayoralas⁽⁴⁾, María Gortázar Díaz⁽⁵⁾, Sergio Aguilera Albesa⁽⁶⁾

⁽¹⁾Centro COMUNICA. Hospital Universitario Quirón. Madrid

⁽²⁾Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

⁽³⁾Hospital Universitario San Cecilio. Granada

⁽⁴⁾Hospital Universitario Quirón. Madrid

⁽⁵⁾Centro de Atención Infantil Temprana. Lebrija (Sevilla)

⁽⁶⁾Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

Alás Rupérez A, Ramos Sánchez I, Machado Casas IS, Martín Fernández-Mayoralas D, Gortázar Díaz M, Aguilera Albesa S. Trastornos del lenguaje, del habla y de la comunicación. Conceptos, clasificación y clínica. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:19-30.



1. INTRODUCCIÓN

Es indiscutible que las habilidades comunicativas desarrolladas en los primeros cinco años de vida y consolidadas en los años escolares posteriores tienen un papel fundamental en el desempeño social, académico y laboral, así como en el bienestar personal/emocional a lo largo de la vida del individuo.

Las patologías del lenguaje son heterogéneas y engloban a un grupo muy diverso de alteraciones de su desarrollo, genéticas o adquiridas, caracterizadas principalmente por un déficit en la comprensión, producción y uso del lenguaje. La diversidad en la etiología, las manifestaciones clínicas, el pronóstico y el tratamiento, junto a la alta frecuencia (10-15% en menores de 6 años) hace que la atención a los niños que las presentan suponga un reto para el pediatra de Atención Primaria (AP).

El **habla** se define como la producción de sonidos expresivos, y comprende la articulación, la fluencia, la voz y la calidad de resonancia. El concepto de **lenguaje** incluye la forma, la función y el uso cotidiano de símbolos con la intención de comunicarse, tanto de forma verbal como no verbal. Y de forma más global, la **comunicación** hace referencia a cualquier conducta verbal o no verbal, intencional o no, que influya en el comportamiento, las ideas o las actitudes de otro individuo.

Los diferentes componentes del **lenguaje** están definidos en la **Tabla 1**, y son:

1. **La forma.** ¿Cómo comunica el niño? Se refiere a los componentes motores o físicos de la expresión articulada y a las formas que toma el lenguaje. Abarca el sistema fonético-fonológico y el morfosintáctico. También se incluyen en este apartado las

modalidades de comunicación que emplea el niño (gestos, signos, palabras...).

2. **El contenido.** ¿Sobre qué o acerca de qué comunica? Se refiere a las relaciones de significación que el niño establece entre las unidades lingüísticas que produce y los elementos u objetos existentes en su entorno. Equivale al estudio de la semántica y el léxico.
3. **El uso.** ¿Para qué, dónde, cuándo y con quién comunica? Se refiere al estudio de las funciones del lenguaje y de las reglas que rigen el uso del lenguaje en el contexto. Equivale a los aspectos pragmáticos del lenguaje, uso social del lenguaje.

En todos los aspectos se evalúan las vertientes comprensivas y expresivas.

La **prevalencia** de estas alteraciones es variable, dependiendo de cada una de ellas, la etiología, la edad y los criterios diagnósticos utilizados. Se estima que un 10-15% de los niños menores de 6 años las van a presentar. Más de dos terceras partes van a corresponder a niños “hablantes

tardíos” (que presentan una adquisición lenta del primer lenguaje, de etiología idiopática y con una buena evolución posterior).

Las **alteraciones del habla y del lenguaje** pueden ser idiopáticas (de origen desconocido en la actualidad) o secundarias a diferentes patologías. Atendiendo a su **etiología** podemos clasificarlas de acuerdo con el cuadro recogido en la **Tabla 2**.

A continuación, se exponen los trastornos de la comunicación siguiendo los criterios de la quinta edición (2013) del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5)* y, posteriormente, los trastornos del lenguaje y del habla que presenta el niño que pierde en los primeros años las habilidades de comunicación y de lenguaje que había adquirido con normalidad.

2. TRASTORNOS DE LA COMUNICACIÓN

Desde la publicación del DSM-5 en 2013, algunas de las patologías del lenguaje, el habla y la comunicación se incluyen para su catalogación diagnóstica dentro de los **trastornos de la co-**

Tabla 1. Componentes del lenguaje

Forma	Fonética	Conjunto de sonidos de una lengua o dialecto
	Fonología	Decodificación de sonidos necesarios para la comprensión de palabras. Modo en que los sonidos funcionan en un nivel abstracto o mental
	Morfología	Estudia las reglas que rigen la flexión, la composición y la derivación de las palabras
	Sintaxis	Estudia el orden y la relación de las palabras en la oración, así como las funciones que cumplen
Contenido	Semántica	Estudio del significado de las palabras del lenguaje
	Léxico	Inventario de palabras que conforman una lengua
Uso	Pragmática	Uso social del lenguaje. Modo en el que el contexto influye en la interpretación del significado. Aspectos extralingüísticos que condicionan el uso del lenguaje (comprensión y seguimiento de reglas sociales de comunicación verbal y no verbal, de normas de conversación y narración, así como la adaptación del lenguaje según la situación o las necesidades del que escucha)

Tabla 2. Etiología de las alteraciones del habla y del lenguaje

• Defectos estructurales o neuromotores del aparato fonador (respiración, fonación y articulación), como, por ejemplo, defectos orofaciales como el paladar hendido o el labio leporino
• Hipoacusia
• Daños cerebrales o disfunciones en periodo prenatal, tales como malformaciones cerebrales (trastornos de la migración), alteraciones cromosómicas (reorganizaciones, cromosomopatías), infecciones, exposición a sustancias tóxicas (alcohol, plomo...), CIR... o en periodo perinatal, como prematuridad, bajo peso para la edad gestacional, encefalopatía hipóxico-isquémica, infecciones del sistema nervioso central o enfermedades metabólicas
• Daño cerebral o disfunción adquirida en la niñez (TCE, infecciones del sistema nervioso central, tumores)
• Trastornos conductuales y emocionales (por ejemplo, mutismo selectivo)
• Privación social-familiar-cultural.
• De tipo primario o idiopático (no derivadas de otra afección médica identificable en la actualidad)

municación (TC), que se consideran trastornos del neurodesarrollo cuando comienzan a una edad temprana, pueden producir limitaciones significativas en el desarrollo del individuo y no se pueden atribuir a un deterioro auditivo o sensorial, a una disfunción motora o a otra afección médica o neurológica, y no se explican mejor por una discapacidad intelectual. Incluyen el **trastorno del lenguaje** (TL), el **trastorno de los sonidos del habla o fonológico** (TSH), el **trastorno de la fluidez de inicio en la infancia** (TFI), también llamado tartamudez, y el **trastorno de la comunicación social o pragmático** (TCS).

La **prevalencia** de estos trastornos es variable e imprecisa, y depende de los criterios diagnósticos utilizados en los diferentes estudios, como ya se comentó anteriormente. Se estima que en menores de 6 años van a presentar TL un 5-7%; TSH, un 3,5-5%, y TFI, un 0,5-1,5%. En relación con el género, son más frecuentes en varones, con ratios entre 1,3:1 y 2:1.

La etiología de los TC es idiopática, y la gran mayoría de estudios coinciden en su alta tasa de heredabilidad (proporción de la variación clínica atribuible a la carga genética, que oscila

entre 0 y 1). En el TFI o tartamudeo, el índice de heredabilidad es de 0,7 y es 3-6 veces más frecuente en niños con antecedentes familiares. En el TL se observan unos índices de heredabilidad elevados de 0,5-0,75 y numerosos genes se han implicado en este trastorno (algunos asociados al TSH o trastorno fonológico): *FOXP1*, *FOXP2*, *CNTNAP2*, *ATP2C2*, *CMIP*, *SPCH1*, *SLI1-4*, *GRIN2A*..., y muchos de estos genes están igualmente implicados en otros trastornos del neurodesarrollo: trastorno del espectro del autismo (TEA), discapacidad intelectual (DI) o trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

2.1. Trastorno del lenguaje 315.32 (F80.1 y F80.2)

El DSM-5 define el TL como la presencia de dificultades persistentes en la adquisición y en el uso del lenguaje, debidas a déficits en la comprensión o producción de palabras, frases, estructuras o narración. Estas dificultades pueden ser evidentes no solo en la comunicación hablada, sino también en la escrita o en el lenguaje de signos. Los niños con TL van a presentar un vocabulario reducido, una estructura gramatical simplificada o incorrecta para la edad y un

discurso alterado, sobre todo en la narración. Es fundamental prestar atención a las habilidades expresivas y a las receptivas del individuo, para orientar de forma adecuada la sospecha diagnóstica y las exploraciones pertinentes, y descartar alteraciones sensoriales, cognitivas o motoras que nos lleven al diagnóstico diferencial, entre otros, con hipoacusia o retraso global del desarrollo-discapacidad intelectual (véase **Tabla 3**). Antes de los 4 años, las diferencias individuales en el desarrollo del lenguaje son amplias y el pronóstico variable, pero a partir de esa edad son más estables y pueden suponer dificultades persistentes a largo plazo; de ahí la necesidad de intervención temprana.

El DSM-5, en relación a clasificaciones previas, simplifica la diferente tipología de los trastornos del lenguaje en un único apartado (desaparece la tipificación de expresivo y mixto: comprensivo-expresivo), y se clasifica definitivamente como un trastorno del neurodesarrollo, que se define como un trastorno

evolutivamente variable (incluso persistente en la edad adulta), claramente disfuncional, que incluye cualquier tipo de gravedad y se explica por una adquisición del lenguaje (comprensivo o expresivo) por debajo de la edad esperada (ya no es preciso para el diagnóstico un desarrollo del lenguaje inferior al desarrollo cognitivo no verbal). También admite que el TL puede ser comórbido a otros trastornos del neurodesarrollo como TEA, TDAH, trastorno específico del aprendizaje o trastorno del desarrollo de la coordinación (TDC), así como a problemas emocionales o conductuales o a carencias socioambientales (**Tabla 3**). Aproximadamente un 30% de los TL pueden asociar de forma comórbida otros trastornos del neurodesarrollo.

Existen **controversias respecto a la terminología** y convivimos en la actualidad con diferentes nomenclaturas: trastorno del lenguaje (TL) del DSM-5 frente a trastorno específico del lenguaje (TEL), el más usado en España hasta ahora, y trastorno del desarrollo del lenguaje (TDL) como

Tabla 3. Trastorno del lenguaje

Criterios diagnósticos DSM-5	Diagnóstico diferencial
<p>A. Dificultad persistente en la adquisición y uso del lenguaje en todas sus modalidades (hablado, escrito, lenguaje de signos)</p> <p>B. Las capacidades del lenguaje están por debajo a lo esperado para la edad y esta alteración va a causar limitaciones en la comunicación eficaz, lo que interfiere a nivel social, académico o laboral</p> <p>C. Inicio de síntomas en las primeras edades del desarrollo</p> <p>D. Dificultades no atribuibles a afecciones congénitas o adquiridas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Variaciones de la normalidad • Hablantes tardíos (<30 meses) • Hipoacusia • Disfunción motora u otra afección médica o neurológica • Retraso global del desarrollo o discapacidad intelectual (si explica las dificultades del lenguaje) • Trastornos neurológicos: afasias adquiridas • Trastornos del lenguaje regresivos <p>Comorbilidad posible</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trastorno específico del aprendizaje • Trastorno por déficit de atención e hiperactividad • Trastorno del espectro autista • Trastorno del desarrollo de la coordinación • Trastorno de la comunicación social (pragmático)

Extraído con modificaciones del DSM-5.

término más recomendado por los expertos en la actualidad (Bishop *et al.*, 2020) para referirnos a los mismos cuadros. El DSM-5 elimina el término “específico”, ya que las investigaciones recientes sugieren que el trastorno no se limita al dominio del lenguaje. Nos referiremos a partir de ahora a este trastorno como TL/TDL.

2.2. Trastorno de los sonidos del habla o fonológico 315.39 (F80.0)

El **trastorno de los sonidos del habla** se define en el DSM-5 como una “dificultad persistente en la producción fonológica que interfiere con la inteligibilidad del habla o impide la comunicación verbal de mensajes”.

Para el diagnóstico del trastorno fonológico se han de cumplir los criterios de la **Tabla 4**.

Los niños que presentan dificultades de articulación en las edades tempranas tienen un mayor riesgo, frente a otros niños, de presentar con posterioridad dificultades en el aprendizaje de la lectoescritura, además de problemas de relación social y baja autoestima. Sin embargo, no todos los problemas de articulación van a determinar dichos riesgos, por lo que es necesario identificar con claridad el tipo de dificultades fonético-fonológicas que presenta el niño a partir de una evaluación especializada que indique cuáles son los errores que se cometen al hablar y si estos están ajustados al nivel de desarrollo y edad del niño. El desarrollo fonético-fonológico tiene un periodo amplio de evolución; sin embargo, es importante conocer lo que un niño debe o no debe realizar correctamente a partir de los 3 años, de cara a un diagnóstico precoz (**Tablas 5 y 6**).

Tabla 4. Trastorno de los sonidos del habla o trastorno fonológico

Criterios diagnósticos DSM-5	Diagnóstico diferencial
<p>A. Dificultad persistente en la producción fonológica que interfiere con la inteligibilidad del habla o impide la comunicación verbal de mensajes</p> <p>B. La alteración causa limitaciones en la comunicación eficaz que interfieren a nivel social/académico o laboral</p> <p>C. Inicio de síntomas en primeras edades de desarrollo</p> <p>D. Dificultades no atribuibles a afecciones congénitas o adquiridas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Variaciones normales del habla (regionales, sociales y culturales) • Hipoacusia u otra deficiencia sensorial • Deficiencias estructurales • Disartria (alteraciones del habla justificadas por un trastorno motor) • Mutismo selectivo (trastorno de ansiedad con ausencia de habla en uno o más contextos)

Extraído con modificaciones del DSM-5.

Tabla 5. Edad de adquisición de los fonemas

Edad	Sonidos adquiridos en el 90% de hablantes examinados en lengua castellana
3 años	/m/, /n/, /ɲ/(ñ), /b/, /p/, /t/, /k/, /l/, /x/(j) y diptongos crecientes
4 años	/d/, /tʃ/(ch), /d/, /g/, /f/, /r/→r, diptongos decrecientes, grupos consonánticos CLV
5 años (80%)	/s/, /θ/(z), /λ/(ll), grupos consonánticos CRV
6 años	/s/, /θ/(z), /λ/(ll), grupos consonánticos CRV/r/ (erre tensa 80%)
7 años	/r/→erre tensa

Extraído de Bosch 2004.

Tabla 6. Signos de alerta de procesos fonológicos ya inadecuados por edades

Edad	Signos de alerta de procesos fonológicos
3 años	<ul style="list-style-type: none"> • Inconsistencia en el uso de vocales. No lateralizar (ausencia de /l/) • Posteriorizar sonidos frontales (fonemas que se producen en la zona anterior como la /p/ se sustituyen por sonidos posteriores como la /k/) • Omitir sílabas (/eta/ por chaqueta) • Desnasalizar (una consonante nasal → m, n o ñ pierde ese rasgo nasal); por ejemplo, /tuve/ en vez de nube • Sonorizar fricativas o fricativizar sonidos (sonidos “cortos” se transforman en sonidos “largos”); por ejemplo /sato/ por gato
4 años	<p>Aparte de los anteriores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frontalizar sonidos posteriores (fonemas que se producen en la zona posterior, como la /k/, se sustituyen por sonidos anteriores como la /t/); por ejemplo: /tasa/ en vez de casa • Oclusivizar: hacer cortos sonidos largos, como por ejemplo /pesa/ en vez de fresa) • Pérdida de africación (la ch se transforma en un sonido oclusivo, generalmente la /t/; por ejemplo, /tino/ en vez de chino) • Lateralización (algunas consonantes como la /r/ se sustituyen por /l/; por ejemplo, /kala/ en vez de cara) • Conversión de la /d/ en líquida (r o l); por ejemplo, /niro/ en vez de nido) • Ausencia de /r/, pérdida de sonoridad: consonantes sonoras como la /b/ pasan a ser sordas; por ejemplo, /parco/ en vez de barco) • Palatalización (hacer palatales consonantes que no lo son) • Sonorización de fricativas; por ejemplo, /beta/ en vez de seta) • Posteriorización de vibrantes (“hacer la rr “en la garganta”, como por ejemplo, /gana/ por rana) • Omitir la consonante inicial de una sílaba, como por ejemplo, /ato/ en vez de pato) • Metátesis (cambio de orden de las sílabas; por ejemplo: /same/ por mesa) • Coalescencia (dos sonidos diferenciados se convierten en otro distinto; por ejemplo: piel por piedra) y epéntesis (inserción de sonidos; por ejemplo, /kalase/ en vez de clase)
5 años	<p>Aparte de los anteriores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • /q/(z) → /f/, /s/ (seseo*) • Avance de la /s/ (ceceo*) • Omisión de codas
6 años	<p>Aparte de los anteriores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de /r/ (vibrante múltiple) • Posteriorización de vibrantes (rr “en la garganta”) • Aspiración de /s/ ante oclusiva (por ejemplo: /mohka/ por mosca) • Reducción de grupos consonánticos (CCV → CV); por ejemplo: pato por plato, /ten/ por tren) • Asimilaciones (usar un sonido de la palabra en varias posiciones dentro de la misma); por ejemplo, /kokolilo/ por cocodrilo)

* No se tienen en cuenta los regionalismos como, por ejemplo, emisión de s en español de Hispanoamérica o ceceo en algunas zonas de Andalucía.

Extraído, con modificaciones, de Bosch 2004.

Es de gran importancia diferenciar dentro de los trastornos fonológicos cuando un niño comete **errores fonéticos o dislalias** (incapacidad para producir un sonido que ya debería

estar establecido para su edad) y cuando comete **errores fonológicos** (mantenimiento de procesos de simplificación del habla más allá del periodo evolutivo normal), puesto que su

abordaje terapéutico es diferente según el tipo de error. En ambos casos es importante considerar el grado de inteligibilidad del habla, así como su adecuación o no al desarrollo evolutivo promedio (la inteligibilidad del habla para desconocidos a los 18 meses es del 25%; a los 2 años, del 50%; a los 3 años, del 75%, y a los 4 años, del 100%).

2.3. Trastorno de la fluidez de inicio en la infancia (tartamudeo) 315.35 (F98.5)

El trastorno de la fluidez del habla de inicio en la infancia (TFI), coloquialmente denominado “tartamudeo”, es definido por el DSM-5 como “alteraciones en la fluidez y en la organización temporal del habla, inadecuadas para la edad y habilidades de lenguaje del individuo, persistentes en el tiempo y que se caracterizan por la aparición de uno o más de los siguientes factores: repetición de sonidos, sílabas o palabras monosílabas, prolongación de sonidos de con-

sonantes y de vocales, fragmentación de palabras, bloqueo en el habla audible o silencioso, circunloquios (sustitución de palabras para evitar palabras problemáticas), producción de palabras con exceso de tensión”.

Un 5% de los niños entre 2 y 5 años pueden tener disfluencias en algún momento debido a una lenta maduración neurológica en el procesamiento del habla y del lenguaje; de ellos, el 80% se recuperan espontáneamente (las niñas tienen mayor posibilidad de remisión) y el 20% seguirá con tartamudez persistente, con diferentes grados de gravedad en la edad adulta (1% de la población mundial). El inicio del TFI suele producirse a los 2,5 años coincidiendo con el momento de mayor expansión lingüística del niño.

Para el diagnóstico de un trastorno de la fluidez de inicio en la infancia se han de seguir los criterios del DSM-5 expuestos en la **Tabla 7**.

Tabla 7. Trastorno de la fluidez de inicio en la infancia

Criterios diagnósticos	Diagnóstico diferencial
<p>A. Alteraciones en la fluidez y organización temporal normales del habla, inadecuadas para la edad y habilidades de lenguaje del individuo, persistentes en el tiempo y que se caracterizan por su aparición frecuente y notable (aparición de uno o más: repeticiones de sonidos y sílabas o palabras monosílabas, prolongaciones, fragmentaciones, bloqueos, circunloquios, producción con exceso de tensión)</p> <p>B. La alteración causa ansiedad al hablar o limitaciones en la comunicación eficaz, participación social, rendimiento académico o laboral</p> <p>C. Inicio de síntomas en primeras fases del desarrollo</p> <p>D. La alteración no es atribuible a un déficit motor o sensitivo del habla o asociada a un déficit neurológico o a otra afección médica y no se explica mejor por otro trastorno mental</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Déficit sensitivo • Disfluencias normales del habla, como repeticiones de palabras enteras o frases, interjecciones, frases incompletas, pausas vacías... • Efectos secundarios de la medicación • Disfluencias de inicio en el adulto • Síndrome de Tourette • Taquifemia (discurso rápido, difícil de entender; discurso desorganizado y con alteraciones del lenguaje, con asociación de falta de conciencia del problema) • Tartamudez neurogénica (resultado de TCE, ACV o enfermedad neurodegenerativa) • Tartamudez psicógena (adquirida en la edad adulta, en ausencia de alteraciones neurológicas y tras experiencia emocional intensa) • Tartamudez asociada a PANDAS

Información extraída con modificaciones del DSM-5 y de Leal *et al.*, 2016.

Es fundamental diferenciar dentro de las alteraciones de la fluidez entre **disfluencias evolutivas** (normales dentro del desarrollo lingüístico) y las típicas de la **tartamudez infantil** (sobre todo bloqueos, repeticiones y prolongaciones acompañadas de tensión, evitación y movimientos asociados en cara y cuello), puesto que su abordaje y pronóstico va a ser diferente. Las diferencias quedan reflejadas en la **Tabla 8**.

Este trastorno, que tiene un origen neurobiológico con un alto componente genético, está modulado psicossocialmente, de tal forma que el sujeto que lo padece puede sufrir problemas interiorizantes (baja autoestima, ansiedad, etc.), que tienden a cronificarse si no se tratan de forma precoz.

Es de suma importancia saber que hay evidencia actual de que los niños que tartamudean suelen ser conscientes mucho antes de lo que se pensaba de sus dificultades (estudio realizado por la Fundación Española de Tartamudez y la experta Raquel Escobar Díaz) y que es importante que, una vez que las alteraciones son detectadas por la familia, el pediatra o la escuela, se haga un seguimiento y, si es preciso, una valoración especializada para determinar la necesidad de

intervención. Los niños que al tartamudear presentan tics asociados, muletillas o más de 3 repeticiones de sonidos o sílabas o una velocidad de habla muy alta, poseen una mayor probabilidad de derivar a un cuadro crónico de la tartamudez.

2.4. Trastorno de la comunicación social 315.39 (F80.89, CIE-10)

El trastorno de comunicación social (TCS) **se describe por primera vez en el DSM-5** y se define por “la presencia de dificultades persistentes en el uso social de la comunicación verbal y no verbal, en ausencia de intereses y comportamientos restringidos y repetitivos, que no pueden atribuirse a otra afección médica o neurológica ni a la baja capacidad en los dominios de morfología y gramática, y no se explican mejor por TEA, discapacidad intelectual-retraso global del desarrollo u otro trastorno mental”.

Se caracteriza por dificultades en:

- El uso de la comunicación para propósitos sociales, como saludar y compartir información, de manera apropiada al contexto social.
- La habilidad para captar e integrar las claves contextuales (ambientales, sociales y perso-

Tabla 8. Disfluencias evolutivas vs. tartamudez infantil

	Disfluencias evolutivas	Tartamudez infantil
Edad de aparición	2,5-5 años	2,5-5 // 6-7 años
Duración	Entre semanas-meses	Más de 12-14 meses
Evolución	Tienden a remitir y desaparecer	Son intermitentes
Disfluencias	Repiten frases, palabras polisílabas o sílabas con menos de 3 unidades de repetición	Repetición de sílabas (más de 3 unidades), palabras monosílabas, prolongaciones y bloqueos
Tensión	No hay tensión al hablar	Sí hay un esfuerzo evidente
Evitaciones	No hay evitaciones	Sí hay, a personas, situaciones...
Movimiento asociado	No hay movimientos asociados	Sí hay, en ojos, cara y cuello

Extraído con modificaciones de la *Guía para pediatras de la Fundación Española de la Tartamudez* (www.fundacionttm.org).

nales, incluyendo conocimiento y experiencias) en la interpretación de significados.

- La capacidad para adecuar la comunicación al contexto social; la comprensión de las intenciones de los interlocutores y de las convenciones sociales.
- Las habilidades pragmático-conversacionales (seguir las reglas conversacionales y ser capaz de mantener conversaciones de ida y vuelta, manteniendo el tema y produciendo contenidos o estilos de conversación adecuados al interlocutor y al contexto, etc.).
- La comprensión del lenguaje implícito o ambiguo, como por ejemplo bromas, modismos o metáforas, e integrar comunicación no verbal y verbal.

A menudo se menciona también habla excesiva (hiperverbales), déficits en la comprensión del discurso narrativo y conversacional y problemas de recuperación léxica. Es frecuente que aparezca un retraso inicial del primer lenguaje, con buena evolución en aspectos formales que contrastan con las anomalías en el uso social del lenguaje. En los inicios del lenguaje es frecuente la coexistencia de la ecolalia y la jerga.

El TCS puede coexistir con otros trastornos de la comunicación, pero no se puede diagnosticar en presencia de un TEA. Los niños con TEA presentan dificultades persistentes de comunicación social pero también déficits en reciprocidad socioemocional y comprensión social, así como patrones repetitivos y restringidos de conductas, actividades e intereses.

Sin embargo, como ya hemos comentado, a menudo el diagnóstico diferencial es com-

plicado, fundamentalmente antes de los 5-6 años. Con anterioridad a la inclusión del TCS en el DSM-5, la mayor parte de los casos eran diagnosticados como TEA, aunque algunos se diagnosticaban dentro de los TEL, siguiendo la clasificación diagnóstica de Rapin y Allen (1983, 1987), dentro del término de déficit semántico-pragmático.

3. PATOLOGÍA DEL LENGUAJE Y HABLA EN “EL NIÑO QUE DEJA DE HABLAR”

Existen diferentes causas que pueden producir la detención del habla tras un desarrollo inicial normal del lenguaje, produciéndose una pérdida o retraso en su progresión. Hay que tener en cuenta que, a diferencia del TL/TDL (donde existe una falta de aprendizaje del lenguaje inicial), cuando nos referimos a pérdida del habla o afasia existe una habilidad adquirida con normalidad. La afasia puede ser de presentación aguda o subaguda, con una causa probablemente estructural, estable o progresiva en el contexto de una enfermedad degenerativa o asociada a trastornos neuropsicológicos. Aunque estos trastornos no se encuentran dentro de la clasificación de TC del DSM-5, creemos importante su inclusión en este protocolo.

A continuación señalamos los motivos más frecuentes:

3.1. Afasia adquirida de presentación aguda/subaguda: afasia de causa orgánica

En el niño, la afasia de presentación aguda y subaguda suele ser debida a una enfermedad estructural subyacente como un traumatismo, un tumor, infecciones o un evento isquémico. Como consecuencia de este daño cerebral, la

afectación del lenguaje suele ser global y su déficit relativamente fijo, pero si la pérdida del lenguaje es antes de los 6 años, este se reubica en otras estructuras contralaterales o del mismo hemisferio con una recuperación total o casi completa, siendo esta recuperación menor si el daño se produce en niños mayores de 6 años, cuya neuroplasticidad es menor.

Con el avance de la neurocirugía, es conocida desde los años 80 del siglo XX la presencia de mutismo asociado a signos de disfunción troncoencefálica como secuela de la cirugía en pacientes pediátricos que han sido intervenidos de afecciones tumorales del área cerebelosa, y se ha llegado a acuñar el término de “síndrome de fosa posterior” para definir la presencia de mutismo, ataxia, hipotonía e irritabilidad tras la extirpación de un tumor de la región cerebelosa. También se han descrito casos de mutismo con relación a diferentes patologías agudas del cerebelo, como hemorragias, malformaciones o procesos infecciosos.

3.2. Mutismo selectivo

El mutismo selectivo (MS) está clasificado como un trastorno de ansiedad en el DSM-5 y se caracteriza por una incapacidad constante para hablar en situaciones sociales específicas donde hay una “expectativa de hablar” (por ejemplo, en la escuela), mientras que el habla parece ser normal en otras situaciones (por ejemplo, en casa), sin poder atribuir esta circunstancia a una alteración del desarrollo del lenguaje, ni a una falta de habilidades lingüísticas.

La sintomatología debe durar más de tres meses, y no poder explicarse por otros trastornos secundarios. Los patrones de comunicación va-

rían en cada niño, desde una ausencia total de habla en casi todas las situaciones a la falta de habla solo en aquellas situaciones que le generen cierto grado de ansiedad. Las circunstancias más comunes para la aparición del MS están en el entorno escolar, donde el niño no suele hablar, o lo hace solamente con determinados compañeros, evitando casi siempre al maestro.

La mayoría de las series ofrecen unas tasas de prevalencia que oscilan entre 0,2 y 0,8%, por lo que se trata de un trastorno relativamente raro. Es más común en las niñas, con una proporción estimada entre 1:1,5 y 1:2 frente a los varones. Sus síntomas generalmente se inician en la primera infancia, a partir de los 2,7-4,1 años, aunque el diagnóstico suele retrasarse hasta que los niños ingresan en la escuela y se hace necesario interactuar con profesores y compañeros.

La etiología es posiblemente multifactorial, aunque no bien conocida. Se ha relacionado con factores genéticos, ambientales y del neurodesarrollo, pero no disponemos de estudios sistemáticos. Es posible que su prevalencia esté infraestimada.

En un reciente metaanálisis sobre 22 estudios en pacientes con MS, se observa una alta asociación de trastornos de ansiedad comórbidos, entre los que la fobia social es el más frecuente. Otros estudios muestran también otros trastornos asociados como DI, trastorno obsesivo compulsivo (TOC), TDAH y TEA.

3.3. Afasia progresiva: afasia-epilepsia

La encefalopatía epiléptica con punta-onda continua durante el sueño lento (EPOCS), el estado epiléptico durante el sueño (ESES) y el

síndrome de Landau-Kleffner (SLK) son encefalopatías epilépticas estrechamente relacionadas, que se consideran expresiones clínicas de un espectro único y continuo y que comparten la asociación de crisis diurnas poco frecuentes o ausentes, déficit o deterioro cognitivo, conductual y del lenguaje adquirido y una activación significativa y mantenida de paroxismos en el EEG desde el inicio del sueño y durante una gran parte del sueño NREM, lo que en conjunto es conocido como el **espectro epilepsia-afasia**. Su relación con la epilepsia infantil con puntas centrotemporales o epilepsia rolándica está bien documentada, por lo que algunos autores la consideran el extremo más benigno de este espectro, quedando en el otro extremo aquellas encefalopatías epilépticas que implican una regresión neurológica y del lenguaje como la POCS, la menos benigna de estas, con frecuencia asociada a mutaciones en el gen *GRIN2A*.

Pueden aparecer en un niño previamente sano o manifestarse como un empeoramiento de una discapacidad neurológica preexistente, con afectación cognitiva global, o afectar a un único dominio, como en el caso del SLK. Los trastornos asociados de comportamiento o psiquiátricos varían en tipos y grado (desde rasgos TDAH hasta un comportamiento similar al de los niños TEA en algunos casos).

La presentación clínica de estas encefalopatías suele cursar con una fase inicial en la etapa preescolar (2-4 años) en la que en el niño con desarrollo normal o levemente anormal comienzan a aparecer crisis nocturnas y a veces diurnas, sobre todo crisis clónicas unilaterales, tónico clónicas o de ausencias atípicas. Es habitual un incremento en la frecuencia y tipos de crisis en los primeros años tras este inicio y se suele acompañar de una regresión neurocognitiva.

En el caso de ESES/EPOCS, la regresión suele ser global, con una disminución del cociente de inteligencia (CI), afectación del lenguaje, el aprendizaje, el comportamiento, la memoria, la atención, las habilidades motoras y las interacciones sociales. En el SLK, el trastorno se inicia con una agnosia verbal-auditiva (los niños se comportan como si fueran sordos), seguida de dificultades en el lenguaje expresivo y trastornos del comportamiento. Aunque el 75% de los niños con SLK tienen crisis clínicas, estas suelen ser leves y, generalmente, menos frecuentes que en ESES/EPOCS (donde se describen casos de estado epiléptico no convulsivo). Durante este estado de regresión es característico encontrar un patrón EEG de descargas epileptiformes en la transición de la vigilia al sueño, que constituyen un patrón de punta-ondas lentas continuas o casi continuas en el sueño lento. Tras varios años de evolución, puede existir una mejora transitoria o permanente del EEG, que en algunos casos puede ir asociada a una mejoría clínica, aunque no es habitual una recuperación completa.

BIBLIOGRAFÍA

- Aguilera Albesa S, Busto Crespo O. Trastornos del lenguaje. *Pediatr Integr*. 2012;XVI(9):683-90.
- Asociación Americana de Psiquiatría. DSM-5. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales 5.ª edición. Barcelona: Masson Editorial; 2013.
- Bishop DV. Changing terminology for children's language disorders: reflections on special issue of Perspectives of the ASHA Special Interest Groups, 2020. Disponible en: [en línea] <http://deevybee.blogspot.com/2020/02/changing-terminology-for-childrens.html>



- Bosch L. Evaluación fonológica del habla infantil. Barcelona: Masson Editorial; 2004.
- Fernández-Jaén A, Alás A, Calleja Pérez B. Trastornos de la comunicación. En: Fernández-Jaén A, Fernández-Mayoralas DM, Fernández-Perrone AL. Trastornos del neurodesarrollo. Discapacidad intelectual y trastornos de la comunicación. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2018. p.115-42.
- Leal G, Guitart B, Junqueira A. Trastornos del habla: de los fundamentos a la evaluación. Madrid: Editorial EOS; 2016.
- Moreno-Flagge. Trastornos del lenguaje. Diagnóstico y tratamiento. Rev Neurol. 2013;57 (Supl 1):S85-S94.
- Oerbeck B, Overgaard KR, Stein MB, Pripp AH, Kristensen H. Treatment of selective mutism: a 5-year follow-up study. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2018;27:997-1009.
- Rubboli G Tassinari CA. Encephalopathy related to status epilepticus during slow sleep: linking epilepsy, sleep disruption and cognitive impairment. Epileptic Disord. 2019;21, Suppl 1:1-2.
- Salgado Ruiz A. La tartamudez. Guía para pediatras de la Fundación Española de la Tartamudez [en línea]. Disponible en: www.fundacionttm.org
- Susanibar F, Dioses A, Tordera JC. Principios para la evaluación e intervención de los trastornos de los sonidos del habla (TSH). En: Trastornos del habla. De los fundamentos a la evaluación. Madrid: Editorial EOS; 2016.
- Zehra Kamani MA, Suneeta Monga MD. Understanding the outcome of children who selectively do not speak: a retrospective approach. J Can Acad Child Adolesc Psychiatry. 2020;29:2.

Trastornos del lenguaje, del habla y de la comunicación: desarrollo del lenguaje, signos de alerta, enfoque diagnóstico y tratamiento

María Gortázar Díaz⁽¹⁾, Inmaculada Ramos Sánchez⁽²⁾, Irene Sofía Machado Casas⁽³⁾, Ana Alás Rupérez⁽⁴⁾, Daniel Martín Fernández-Mayoralas⁽⁵⁾, Sergio Aguilera Albesa⁽⁶⁾, M.ª Luisa Poch Olivé⁽⁷⁾, Esther Cardó Jalón⁽⁸⁾

⁽¹⁾Centro de Atención Infantil Temprana. Lebrija. Sevilla

⁽²⁾Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

⁽³⁾Hospital Universitario San Cecilio. Granada

⁽⁴⁾Centro COMUNICA. Hospital Universitario Quirón. Madrid

⁽⁵⁾Hospital Universitario Quirón. Madrid

⁽⁶⁾Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

⁽⁷⁾Hospital San Pedro. Logroño

⁽⁸⁾Hospital Son Llátzer. Palma de Mallorca

Gortázar Díaz M, Ramos Sánchez I, Machado Casas IS, Alás Rupérez A, Martín Fernández-Mayoralas D, Aguilera Albesa S, et al. Trastornos del lenguaje, del habla y de la comunicación: desarrollo del lenguaje, signos de alerta, enfoque diagnóstico y tratamiento. *Protoc diagn ter pediatr*. 2022;1:31-42.



1. INTRODUCCIÓN

Para el abordaje de las alteraciones del lenguaje, del habla y de la comunicación en los primeros años de vida por el pediatra de Atención Primaria (AP) o de Atención Especializada (AE) se van a exponer en primer lugar las características evolutivas del lenguaje normal y los signos de alerta, se continuará con la detección, el proceso diagnóstico y el diagnóstico diferencial de estos trastornos, para terminar con la actitud terapéutica y su Intervención en servicios especializados.

2. DESARROLLO DEL LENGUAJE. SIGNOS DE ALERTA

El lenguaje en el niño es uno de los hitos del desarrollo con mayor variabilidad interindividual; se inicia cuando el niño nace y se va consolidando en torno a los 6-7 años. En condiciones normales, el lenguaje expresivo discurre paralelo al lenguaje comprensivo y para su conformación y desarrollo necesita unos factores biológicos o instrumentales (madurez neurosensorial, motricidad bucofacial), cognitivos (el conocimiento de los componentes formales y funcionales) y, por último y muy importantes, los factores cultura-

les y socioafectivos, ya que el niño va a aprender a reproducir sonidos y palabras si las oye con claridad y frecuencia y si las asocia con sensaciones agradables que tengan significado para él.

La cronología del desarrollo normal para la comunicación y para el lenguaje comprensivo y expresivo está detallada en la **Tabla 1**. En los niños pretérmino hay que considerar la edad corregida en el ritmo de adquisiciones del desarrollo, al menos hasta los 2 años.

Los signos de alerta del desarrollo del lenguaje, del habla y de la comunicación se recogen en la **Tabla 2**.

A ellos hay que añadir la presencia a cualquier edad de una pérdida o regresión en los hitos del desarrollo de la comunicación y del lenguaje. El pediatra deberá también diferenciar aquellas alteraciones que son aisladas de las que pueden englobarse en un trastorno más amplio, valorando todas las áreas del desarrollo.

Tabla 1. Desarrollo de la comunicación, habla y del lenguaje expresivo y comprensivo

<p>1-9 meses. Comunicación preverbal no intencional</p> <ul style="list-style-type: none"> • Muestra interés y atención preferente por las caras y la sonrisa social • Se sobresalta ante ruidos fuertes (2-3 m). Lloro para cubrir sus necesidades (hambre, sueño, dolor) identificando la madre cada tipo de llanto con cada una de ellas. Se tranquiliza con la voz de la madre. Prefiere que le hablen con una entonación dulce y suave. Entre los 4-6 meses se orienta cuando le hablan (4-6 m) • Produce sonidos vocales y algunas consonantes -m, p, b, t, g- (balbuceo), como juego vocal o para llamar la atención al final de etapa (4-7 m)
<p>9-12 meses. Comunicación preverbal: etapa intencional</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disfruta de los juegos sociales y reacciona a las expresiones emocionales de las personas familiares • Responde a su nombre y a algunas palabras familiares de objetos/personas o rutinas presentes (3 a los 9 meses, 4-12 a los 12 meses) • Imita algunos sonidos, al inicio de su repertorio, luego sonidos nuevos, y se incrementa la imitación de gestos sociales y expresiones/movimientos faciales. Produce varios sonidos distintos consonante + vocal (CV) y los combina en cadenas de balbuceo duplicado (6-11 m) y no-duplicado (9-18 m) • Primeras conductas comunicativas intencionales. Comienza a usar gestos para pedir objetos, acciones, atención o interacción social; para rechazar y para saludar (gesto de no con la cabeza, empujar la mano del adulto para que continúe con una actividad, gesto de señalar con la mano). Comienza a combinar gestos y vocalizaciones
<p>12-18 meses. Comunicación verbal inicial</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le gusta enseñar aquello que le gusta o llama la atención, mostrándolo o señalándolo con el dedo, y participar en juegos compartidos con un adulto familiar • Usa distintos gestos naturales, al menos 6, para expresar sus deseos, compartir objetos o eventos, rechazar y saludar o tener un intercambio social • Comprende algunas palabras referidas a objetos, personas y rutinas de la vida diaria, siempre que estén presentes (4-12 palabras al año y entre 50-100 palabras a los 18 meses). Sigue órdenes simples: dame, toma, mira. Busca con la mirada un objeto o persona que se le nombra (mama, papá, pelota) • Mejora el control automático de las estructuras orales y realiza movimientos intencionales orales, como por ejemplo, soplar, sacar la lengua, mímica de comer o mímica de beso • Produce distintas consonantes (entre 4-6 al final de etapa) y las combina en balbuceo no duplicado o en un “charloteo” llamado “jerga expresiva”. Primeros intentos de reproducir palabras adultas por ensayo-error. Produce las primeras palabras aisladas (entre 1-3 palabras a los 12 meses y entre 10-40 palabras hacia los 18 meses) con predominio de estructura silábica CV, VCV y CVCV duplicada. CVCV semiduplicadas al final de etapa (ma/más, ete/este, mamá, papi)

18-24 meses. Primeras combinaciones de palabras

- Responde a nombres de objetos o personas no presentes, además de a palabras de acción y primeras instrucciones de dos palabras (“dame X”, “dáselo a X”)
- Vocabulario receptivo superior a 100 palabras al final de etapa. Señala algunos dibujos o fotos cuando se los nombran
- Utiliza alrededor de 20-50/100 palabras, con un repertorio de al menos 5-6 consonantes (m, n, p, b, t, w) y varias vocales. Son palabras sencillas y cortas, generalmente de una o dos sílabas (CV-, VCV, CVCV: má/más, ete/este, ati/aquí, mamá, tato/pato). Comienza a combinar dos palabras para expresar ideas (mamá ven, ete aquí, más pan, coche papá) aunque a menudo no se le entiende. Inteligibilidad: 30-60%. Aparecen primeras palabras gramaticales (aproximación al artículo sin concordancia, primeras preposiciones (“a”), primeros pronombres posesivos, personales y demostrativos (yo-mi-mío-tu-tuyo-este), primeros adjetivos y primeros adverbios (aquí, allí). Además, se incrementa el número de verbos. Comienza a usar el lenguaje para dar y pedir información (contestar y hacer preguntas; por ejemplo, responde a “¿qué es esto?” y a “¿dónde está X?”)

24-30 meses. Fase de formación gramatical

- Responde a consignas que interrelacionan dos objetos (“pon X en Z”). Responde a preguntas referidas a: qué (objeto), qué (acción), dónde (localización) en historias o acontecimientos familiares. Identifica objetos por uso funcional. Entiende el plural
- Produce gran variedad de palabras, articulando bastante bien las palabras cortas a excepción de aquellas que contienen sonidos difíciles. Los sonidos que produce bien son generalmente m, n, p, t, b; los sonidos k, g, j, s, z se van alcanzando entre esta etapa y la siguiente. Produce bisílabas y algunas consonantes finales, inicia trisílabas aunque todavía con reducciones al inicio de etapa. Inteligibilidad 51-70%. Produce emisiones de tres elementos (“Mamá coche aquí”, “quiero comer galleta” “un coche grande”). Utiliza el artículo en concordancia con el nombre. Consolida plurales de nombres. Uso cada vez más diferenciado de pronombres personales, posesivos y demostrativos (este, mío, yo). Utiliza pronombres interrogativos qué y dónde. Utiliza alrededor de 5 preposiciones (a, en, con, de, para, por). Utiliza verbos copulativos ser y estar. Utiliza el pretérito perfecto (he comido)

30-36 meses. Fase de consolidación de la gramática simple

- Responde a consignas de dos y tres elementos (pon x en z, dale x a z), incluyendo consignas con conceptos espaciales básicos (encima, debajo, dentro: “pon el coche encima de la mesa”) y primeros atributos (tamaño o color, por ejemplo: “dame el coche grande” o “ponlo en el coche grande”)
- Responde a órdenes coordinadas formadas por cláusulas de dos elementos (“ponte de pie y salta”). Responde a preguntas: qué/objeto, qué/acción, dónde/localización, con qué/instrumento, quién/identidad o agente, de quién/posesión, inicia por qué/causalidad
- Tiene un vocabulario amplio (usa entre 200/500-1000 palabras) y pronuncia bien bastantes palabras de dos sílabas, aunque todavía puede omitir alguna consonante de palabras de tres sílabas o de multisilábicas. Imita palabras trisílabas. Inteligibilidad: 71-90%
- Puede producir bien distintas consonantes, al menos m, n, ñ, p, t, k, b. Produce emisiones de 4 elementos. Utiliza los interrogativos por qué, cómo, cuándo, de quién. Utiliza el pretérito perfecto (he comido), el gerundio (comiendo), el pretérito imperfecto (comía), el presente del subjuntivo (coma). Utiliza adverbios de lugar, de tiempo, de modo y de cantidad

36-48 meses. Fase de primeras oraciones compuestas

- Responde a frases largas, incluyendo instrucciones o preguntas que incluyen dos oraciones unidas o coordinadas, por ejemplo: “Mete el cubo en la taza y apaga la luz”. Responde a preguntas como “por qué”, “para qué” y “cual” referidas a objetos o personajes cotidianos o presentes
- Escucha historias largas
- Posee un vocabulario amplio (más de 1000 palabras) Al final de etapa, articula bien la mayor parte de los sonidos con posibles excepciones de /r/ y /rr/ y /s/ o /z/. Produce bien palabras bisílabas y trisílabas, aunque todavía puede reducir las multisilábicas. Puede comenzar a producir algún grupo consonántico (plato) aunque con reducciones hasta los 6 años. Sonidos producidos: m, n, ñ, p, t, k, b, d, g, f, s (80%); z (70%); j (80%); ch (80%); l (80%); ll (80%); r (80%); rr (70%). Usa oraciones compuestas (coordinadas y subordinadas)
- Se incrementan los conceptos espaciotemporales (al menos utiliza: encima-debajo, delante-detrás, lejos-cerca, en medio de, derecha-izquierda, ahora, después, hoy, ayer, mañana, luego, pronto); de cantidad (muchos, cuantos, algunos, todos, uno, dos, tres) y de modo (igual, despacio, así)
- Conoce su nombre y apellidos, además de la calle en la que vive. Mantiene conversaciones y comienza a narrar acontecimientos contando lo que ha hecho en el colegio o lo que le ha sucedido hace unos instantes

4-7 años. Culminación del sistema fonológico e introducción a la gramática narrativa y al estilo

El habla es prácticamente correcta a partir de aproximadamente los 5 años, a excepción de alguna simplificación de grupos consonánticos con /r/. Prácticamente ha adquirido casi toda la gama de estructuras oracionales y tipos de oraciones. En sus relatos comienzan a introducir progresivamente los elementos de la gramática de los cuentos

Extraído de Gortázar 2021.

Tabla 2. Signos de alerta en el desarrollo del lenguaje, del habla y de la comunicación (Gortázar, 2021)

<p>1-12 meses</p> <ul style="list-style-type: none"> Defectos en las diferentes etapas del desarrollo vocálico. 3-4 meses: llanto o chillido débil; 5-9 meses: ausencia de sonidos simples voluntarios utilizados para llamar la atención o como juego vocal (vocales mantenidas y consonantes imprecisas); 9-12 meses: ausencia de producción de sílabas CV aisladas y posteriormente de reduplicaciones en cadena (balbuceo duplicado período normal 6-12 m) Defectos de comprensión: falta de respuestas de orientación al sonido y a la voz humana. Desatención al lenguaje o falta de respuesta al oír su nombre (6-8 m). Falta de respuesta a rutinas de la vida diaria en contexto y al escuchar “no” (8-12 m)
<p>12-15 meses</p> <ul style="list-style-type: none"> Ausencia de balbuceo No señala para expresar lo que quiere Falta de atención al lenguaje de otros y ausencia de respuestas a gestos comunicativos, como “dame, toma, mira”, acompañados de palabras en contextos significativos Ausencia de miradas alternativas objeto-adulto para compartir la atención sobre objetos o para compartir emociones
<p>18-24 meses</p> <ul style="list-style-type: none"> Ausencia de gestos para compartir la atención del adulto sobre objetos o experiencias que llaman su atención Utilizar menos de 6-10 gestos comunicativos Producir menos de 10 palabras a los 18-20 meses o menos de 50 palabras a los 24 meses Comprender menos de 50 palabras; no responder a dónde/localización, señalando el objeto o persona por el que se le pregunta
<p>24-30 meses</p> <ul style="list-style-type: none"> Producir menos de 50 palabras o producir palabras con tan solo sílabas duplicadas o monosílabos Inventario de sonidos restringido con producción de menos de 4-5 consonantes No hace frases de 2 palabras No responder a órdenes acción-objeto o acción-localización (“qué, dónde”) Frecuencia baja de actos comunicativos (menos de 5 por minuto)
<p>30-36 meses</p> <ul style="list-style-type: none"> Ininteligibilidad mayor del 70% Ecolalias, repite demasiado lo que se le dice No hace frases de 3 palabras (sujeto-verbo-objeto) Ausencia de preguntas mediante variaciones tonales Incapacidad para comprender órdenes verbales simples o de responder a palabras de nombres de objetos sin claves contextuales o visuales presentes Problemas para responder a estructuras interrogativas básicas Problemas de autorregulación personal (atención mantenida insuficiente, impulsividad, inquietud motora, etc.) o dificultades de coordinación motora; problemas de recuperación léxica

3. DETECCIÓN Y PROCESO DIAGNÓSTICO DE LOS TRASTORNOS DEL HABLA, DEL LENGUAJE Y DE LA COMUNICACIÓN

La evaluación del desarrollo psicomotor en general y del lenguaje en particular debe ser estructurada y minuciosa, analizando los hitos alcanzados en cada etapa madurativa. La presencia de signos de alerta es indicador de

la necesidad de una evaluación más detenida y especializada.

3.1. Detección

La detección de una alteración en el desarrollo del lenguaje y de la comunicación puede ser realizada por los padres o la familia, por los profesionales de la guardería, escuela infantil o colegio

que atienden al niño o por los pediatras de AP en el seguimiento del control del niño sano, donde se realiza una vigilancia periódica del desarrollo y donde se pregunta a los padres sobre sus preocupaciones acerca del desarrollo de sus hijos.

Las herramientas habituales utilizadas para el cribado en el seguimiento en AP en nuestro país son la escala Haizea-LLevant y el Denver II. El Cuestionario Modificado de Detección Temprana de Autismo M-CHAT y su reciente versión M-CHAT-R/F pueden detectar también otros trastornos de la comunicación y del lenguaje, y se aconseja aplicarlo como cribado a los 18 y a los 24 meses, en niños de alto riesgo (antecedentes familiares de trastorno del espectro del autismo [TEA], trastornos neurológicos que cursan con un trastorno sociocomunicativo, prematuridad, trastornos de la comunicación social o con signos de alerta de TEA...).

3.2. Valoración diagnóstica

La valoración diagnóstica por parte del pediatra de AP, por profesionales de AE (Neuropediatría, Foniatría, Psiquiatría infantil, ORL-Audiología, Psicología Clínica, Logopedia) o por profesionales de Atención Temprana se inicia con una correcta **historia clínica**, que va a intentar dar respuesta a tres preguntas importantes de los padres o tutores: ¿qué le pasa a mi hijo?, ¿por qué le pasa? y ¿cómo le ayudamos?

3.3. Anamnesis

3.3.1. Motivo de consulta

Recabar información de los padres o tutores sobre:

- Sus preocupaciones respecto al desarrollo del lenguaje, la comunicación y el habla del

niño y también en relación con el desarrollo psicomotor global: ¿qué les preocupa?, ¿a quién le preocupa?, ¿desde cuándo les preocupa?

- El desarrollo psicomotor hasta el momento de consulta de todas las áreas: regresión o pérdida de habilidades, variabilidad, ritmo lento de adquisiciones, edad de inicio de los síntomas. Profundizar en el ritmo de adquisición del lenguaje comprensivo y expresivo, del área motora y socioemocional, así como del funcionamiento adaptativo (aprendizaje y resolución de problemas).
- La interacción del niño con las personas que le rodean y con los extraños: si les parece que oye bien y comprende y cumple órdenes, si realiza gestos de comunicación y qué tipo de gestos, qué palabras y frases emite, si su habla es solo comprendida en casa o en todos los entornos por igual, cómo es el estilo comunicativo de los padres con el niño, cómo se estimula el lenguaje del niño por la familia: cuentos, canciones, juegos...
- A qué juega y con quién juega (en casa, en el parque...), cuánto tiempo dedica el niño a las pantallas: televisión, tableta, ordenador, móvil...
- Cómo está integrado en la guardería/escuela infantil o colegio, mediante informes. Cómo es el lenguaje comprensivo y expresivo y la interacción con sus iguales y con los profesionales que lo atienden.
- Cómo es el día a día del niño, quién lo cuida, qué pautas de crianza se siguen, cómo come y cómo son sus hábitos de alimentación y sueño.

3.3.2. Antecedentes familiares

- Historia familiar de:
 - Trastorno de la comunicación o del lenguaje o del habla.
 - Otros trastornos del neurodesarrollo: TEA, TDAH, discapacidad intelectual, retraso global del desarrollo, trastorno específico del aprendizaje.
 - Hipoacusia neurosensorial.
- Riesgo sociofamiliar.
- Inmigración.

3.3.3. Antecedentes personales

- Gestación: técnicas de reproducción asistida, CIR, consumo de posibles teratógenos fetales (alcohol, drogas, fármacos, etc.), infecciones, gemelaridad.
- Parto y periodo neonatal: prematuridad, bajo peso para la edad gestacional; otros factores de riesgo neurológico, sensorial (auditivo o visual) o psicosocial.
- Tipo de lactancia y alimentación complementaria. Trastornos.
- Resultado del cribado auditivo neonatal: OEA a todos los recién nacidos, junto a PEAT al recién nacido de riesgo sensorial auditivo.
- Patología ORL estructural o crónica.
- Síndromes dismórficos.

- Patología neurológica o extraneurológica aguda o crónica.
- Bilingüismo.

3.4. Exploración y evaluación

- Realizar una exploración física que incluya un examen neurológico, medición del perímetro cefálico y atención a las características asociadas con los síndromes genéticos, como dimorfismos y hallazgos cutáneos sugerentes. Detectar la presencia de comorbilidades como: signos motores (espasticidad, ataxia, hipotonía), micro- o macrocefalia, u otras patologías médicas asociadas como cataratas, problemas de visión y audición, cardiopatías congénitas, etc.
- Además de las características del fenotipo físico, se debe valorar el fenotipo conductual: inquietud psicomotora, estereotipias, etc.
- Es importante dedicar tiempo para observar al niño mientras juega e interactúa con las personas de su entorno, hablar con él, hacerle preguntas acordes a su edad, para poder detectar problemas de emisión (articulación, fluencia, léxico, morfosintaxis), recepción o de comprensión. Valorar la comunicación: si mira a la cara al llamarlo y mientras jugamos con él, si mantiene la mirada, si realiza una atención conjunta y gestos para demandar o compartir lo que ve con el adulto... Se recomienda pasar el Cuestionario M-CHAT o M-CHAT-R/F a niños entre 15 y 30 meses que tengan criterios de riesgo.

3.5. Diagnóstico, diagnóstico diferencial y transmisión de la sospecha diagnóstica a la familia

Tras unas correctas anamnesis y exploración se van a detectar los **signos de alerta** en el ritmo de adquisiciones y en las características del lenguaje (comprensivo y expresivo), del habla y de la comunicación (expresados en la **Tabla 2**).

De todos los signos de alerta, **los criterios consensuados para derivar a un niño para su evaluación inmediata e intervención**, si procede, por parte del especialista del lenguaje se recogen en la **Tabla 3**. Hay que tener en cuenta que no todos tienen el mismo valor pronóstico y que la suma de varios identificadores indicaría un mayor riesgo o necesidad de derivar al niño para iniciar el proceso de evaluación/intervención del lenguaje.

Tabla 3. Criterios para derivar a una evaluación/intervención del lenguaje, del habla y de la comunicación

<p>Dificultad en la respuesta a los sonidos. Ya desde los 6-9 meses de edad es importante confirmar que el niño responde activamente a las voces de sus familiares y busca con los ojos la fuente de un sonido</p>
<p>Dificultad para usar la mirada y la expresión facial para compartir la emoción o la atención de algo que le interesa o algo que le gusta o le disgusta con un adulto familiar, a partir de los 8-9 meses de edad o, con más claridad, 9-12 meses. Incluye dificultad para localizar objetos señalados por otros / seguir la mirada de otro o usar miradas alternativas objeto-persona para compartir focos de atención conjunta</p>
<p>Reducido empleo de gestos comunicativos, con menos de 6 gestos a los 15 meses (el promedio es de 16 gestos hacia los 16 meses de edad: https://firstwordproject.com/) tales como el gesto de negar lo que no quiere (9 meses), mostrar objetos (10 meses), señalar con el dedo lo que quiere o lo que llama su atención (12-14 meses), asentir con la cabeza (15 meses). Entre los 12-18 meses es fundamental valorar el uso variado de gestos distales y simbólicos con función declarativa, de intercambio social y personal (rechazo e inicios acompañamiento de acción)</p>
<p>Alteraciones respecto al lenguaje expresivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de balbuceo y jerga expresiva entre los 12-18 meses y producción de menos de 4 consonantes, junto a todas las vocales, a los 24 meses • Ausencia de palabras aisladas o un vocabulario expresivo menor de 10 palabras entre los 18-20 meses o menor de 50 palabras entre 21-30 meses • Ausencia de combinaciones de dos palabras a los 24 meses • Ausencia de enunciados con tres palabras (sujeto verbo objeto) a los 36 meses <p>Alteraciones en la comprensión del lenguaje manifestada en alguno de estos patrones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Falta de respuesta a su nombre después de los 9-12 meses • Ausencia de identificación receptiva de palabras entre los 12-18 meses; ≤ 3 palabras a los 18 meses; $\leq 5-10$ palabras a los 24 meses • No responder a órdenes simples acción-objeto o acción-localización entre los 24-30 meses • Retraso mayor de 6 meses en comprensión
<p>El riesgo es mayor si estos criterios se acompañan de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antecedentes familiares de TL/TDL, TEA, sobre todo en familiares de primer grado • Otitis media de repetición • Factores de riesgo neurológico y sensorial auditivo en periodo pre- o perinatal (prematuridad, bajo peso...) • Entorno familiar con privaciones o disfuncional • Problemas de autorregulación personal (atención mantenida insuficiente, impulsividad, inquietud motora, etc.) o dificultades de coordinación motora

Se realizará un **diagnóstico diferencial**, que para su exposición hemos dividido en: el niño que tarda en hablar, el niño que habla mal y el niño que deja de hablar (ver **Tabla 4**). El diagnóstico diferencial de los trastornos del neurodesarrollo que afectan al lenguaje, antes de los 2 o 2 años y medio de edad, es a menudo difícil de delimitar, pero esto no debe ser óbice para que no se inicie el proceso de evaluación/intervención temprana lo antes posible. La asociación de signos de alerta en el desarrollo psicomotor global en la exploración física y

conductual que nos haga sospechar un retraso global del desarrollo / discapacidad intelectual o TEA, son ampliamente desarrollados en sus respectivos protocolos, a los que remitimos.

Ante los signos de alerta y tras la transmisión de la sospecha diagnóstica a la familia, se remitirá al niño a los servicios de AE, Atención Temprana y Orientación Educativa para su valoración y la realización de un diagnóstico etiológico y funcional y para el inicio precoz del tratamiento que precise.

Tabla 4. Diagnóstico diferencial de los trastornos del lenguaje, del habla y de la comunicación en el niño

A. El niño que tarda en hablar	
A.1. Hablantes tardíos (HT)	<ul style="list-style-type: none"> • Comunicación preverbal y habilidades sociales generalmente normales • Leve retraso en la adquisición del lenguaje, con aparición tardía de las primeras palabras (a veces hasta los 24 meses) y primeras combinaciones de palabras, con posterior evolución positiva hasta prácticamente la normalidad hacia los 30 meses. Perfiles de lenguaje homogéneos. Algunos evolucionan a TL/TDL o mantienen problemas de lenguaje leves • Comprensión normal o casi normal, aunque puede haber un avance lento del vocabulario receptivo y primeras consignas hasta los 24-30 meses • Dificultades transitorias. Supuesta remisión entre 2,5-3 años con rápida evolución tras la intervención temprana
A.2. Trastorno del lenguaje / trastorno del desarrollo del lenguaje (TL / TDL)	<ul style="list-style-type: none"> • Comunicación preverbal lenta e irregular en muchos casos. Habilidades sociales alteradas • Retraso persistente en el desarrollo del lenguaje con niveles de gravedad de moderados a graves y perfiles del lenguaje más heterogéneos y atípicos que los casos de HT. Es frecuente que las primeras palabras no aparezcan hasta los 30-36 meses o que el vocabulario sea menor de 50-100 palabras entre los 30-36 meses, o que mantengan a esa edad un grado de ininteligibilidad superior al 70%. Primeras combinaciones SVO después de 4 años • Alta frecuencia de problemas de comprensión, aunque no todos • Dificultades persistentes, en cualquiera de las dimensiones del lenguaje, fundamentalmente en la morfosintaxis y en la semántica • Niños que tienen trastornos del lenguaje a los 5 años de edad es probable que continúen teniendo problemas significativos a lo largo de los años de escolarización
A.3. Trastorno de la comunicación social (TCS)	<ul style="list-style-type: none"> • Comunicación preverbal y habilidades de interacción social alteradas • Retraso marcado en la adquisición del lenguaje con buena evolución en aspectos formales y anomalías en el desarrollo pragmático y semántico. Algunos niños no comienzan a hablar hasta los 3-4 años. En los inicios es frecuente la coexistencia de la ecolalia y la jerga. Se registran déficits en el uso social del lenguaje, sin que exista déficits de la reciprocidad social y de flexibilidad mental o patrones repetitivos y restringidos de conductas, actividades e intereses indicativos de TEA • La comprensión de palabras aisladas y de oraciones simples suelen llegar a ser correctas, persistiendo problemas importantes en la comprensión del discurso narrativo y conversacional. Dificultades persistentes

A.4. Retraso global del desarrollo (RGD) o discapacidad intelectual (DI)	<ul style="list-style-type: none"> Retraso global que afecta de forma más o menos homogénea a todas las áreas, verbales y no verbales. Dificultad marcada para procesar gran cantidad de información de forma eficaz y de programar una conducta que permita una adaptación social favorable. Los niños con DI son diagnosticados como retraso global del desarrollo en los primeros 4 años Lentitud en el inicio y en la organización del lenguaje, con una estructura pobre, tanto en la expresión como en la parte conceptual y semántica de la palabra Dificultades persistentes
A.5. Trastorno del espectro autista (TEA)	<ul style="list-style-type: none"> Retraso y graves alteraciones en la comunicación preverbal. Déficits severos y persistentes de interacción social Perfiles lingüísticos variados en lo que respecta a los aspectos formales del lenguaje (fonología y morfosintaxis). Mayor frecuencia de ecolalias, producción de preguntas reiterativas o utilización estereotipada del lenguaje que en los casos de TL/TDL Trastorno de la comprensión del lenguaje con perfiles variados Dificultades persistentes tanto de interacción y comunicación social como en la presencia de patrones repetitivos y restringidos de conductas, actividades e intereses
A.6. Carencia socioafectiva	<ul style="list-style-type: none"> Estimulación lingüística pobre por carencia emocional; si no hay institucionalización, investigar la sustitución del cuidador o interlocutor tradicional por la televisión o videojuegos
B. El niño que deja de hablar	
B.1. Afasia adquirida aguda/subaguda de causa orgánica	<ul style="list-style-type: none"> Secundaria a lesión cerebral producida por infecciones, ictus, tumores cerebrales, etc. En la mayoría de los casos, junto con una detención o regresión del lenguaje, hay una exploración neurológica anormal
B.2. Mutismo selectivo	<ul style="list-style-type: none"> Incapacidad persistente para hablar en determinadas situaciones sociales, cuando el niño es capaz de hacerlo en otros contextos, sin defectos de la fluidez, ni problemas de comprensión ni de expresión en su lenguaje (clasificado en la categoría de trastornos de ansiedad en el DSM-5)
B.3. Afasia progresiva con deterioro neurológico	<ul style="list-style-type: none"> Acompañada de otras comorbilidades como trastornos conductuales, regresión de otras esferas del desarrollo psicomotor, epilepsia, trastornos neurosensoriales, hepatopatías, etc. Son debidas a enfermedades neurodegenerativas, errores congénitos del metabolismo, afasia-epiléptica, entre otros
C. El niño que habla mal	
C.1. Disartria	<ul style="list-style-type: none"> Alteraciones articulatorias y en la pronunciación, bien por afectación de las vías motoras centrales, los nervios craneales o los grupos musculares de la zona bucofaringea (por ejemplo, parálisis cerebral)
C.2. Trastornos fonéticos (dislalia) o fonológicos	<ul style="list-style-type: none"> Las alteraciones fonéticas se refieren a la dificultad para articular adecuadamente los sonidos esperables para una determinada edad cronológica Las alteraciones fonológicas consisten en la permanencia de procesos de aproximación al habla adulta que según la edad cronológica han de ir desapareciendo y que se deben a un uso inadecuado de los segmentos contrastivos, fonemas, del habla. El sujeto logra articular de forma aislada o en sílabas el sonido, pero no lo usa durante el lenguaje espontáneo dentro de las palabras A diferencia del TL/TDL, se afecta solo la dimensión fonética o fonológica
C.3. Apraxia del habla infantil (dispraxia verbal)	<ul style="list-style-type: none"> Desorden neurológico que afecta a la planificación y producción del habla. Supone una pérdida o dificultad en la habilidad para organizar o planificar intencionalmente la secuencia de movimientos necesarios para producir sonidos del habla o su secuenciación en sílabas o palabras No existe debilidad, incoordinación o parálisis en la musculatura del habla, como es el caso de la disartria

<p>C.3. Alteraciones del habla de base orgánica (disglosias)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cuando existe una alteración de la articulación de distintos fonemas o de la resonancia del habla (hiper- o hiponasalidad) debido a anomalías anatómicas de los órganos del habla (labios, lengua, paladar): labio leporino, fisura palatina, macroglosia, malposiciones dentarias, retrognatía, prognatismo, etc.
<p>C.4. Trastornos de la fluidez del habla de inicio en la infancia (TFI) (disfemia)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Es un TC que se caracteriza por una ruptura involuntaria en la fluidez del habla aun cuando el sujeto sepa lo que quiere decir • Se ha de diferenciar de: <ul style="list-style-type: none"> – Las disfluencias normales del habla (como repeticiones de palabras enteras o frases, interjecciones, frases incompletas, pausas vacías...). – De efectos secundarios de fármacos y de síndrome de Tourette – Taquifemia (discurso rápido, difícil de entender, discurso desorganizado y con alteraciones del lenguaje, con asociación de falta de conciencia del problema) – Tartamudez neurogénica (secundaria a TCE, ACV o enfermedad neurodegenerativa) y tartamudez asociada a PANDAS <p>Se ha de atender y evaluar desde la aparición de los primeros síntomas pese a que el sujeto tenga una edad temprana (2-3 años)</p>
<p>C.5. Trastornos de la entonación o prosódicos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Discursos monocordes, sin cambios de entonación y con pobre contacto visual y gesticulación. Pueden aparecer en trastornos de lenguaje, en trastornos del habla como en la AHI y en los TEA
<p>C.6. Trastornos de la voz en la infancia (disfonía)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones en una o varias de las cualidades acústicas de la voz (intensidad, tono, timbre, duración) que provocan un habla esforzada y disfónica y pueden interferir en una adecuada comunicación del individuo con su entorno. Se ha de derivar a consulta de ORL para valoración y diferenciar entre disfonías funcionales, orgánicas de origen funcional (nódulos) u orgánicas (papilomatosis laríngea recurrente juvenil, parálisis cordales, etc.). Posteriormente se realizará un tratamiento logofoniatrico (logopeda especializado en voz) en los casos necesarios

4. EVALUACIÓN E INTERVENCIÓN DE LOS TRASTORNOS DEL LENGUAJE, DEL HABLA Y DE LA COMUNICACIÓN

4.1. Derivación

Tras detectarse un trastorno en el lenguaje, en el habla o en la comunicación, el pediatra debe derivar a:

- Servicios de **Atención Especializada** para valoración, estudio etiológico y tratamiento: ORL (para descartar patología estructural: hendidura palatina submucosa, anquiloglosia, etc.), ORL-Audiología (para valorar audición y patología), Neuropediatría o Unidad de Neurodesarrollo (donde se valorará, tras
- Centros de **Atención Temprana** para la valoración del desarrollo psicomotor global y el estudio específico del habla, del lenguaje y de la comunicación que el niño presenta, así como de la familia y del entorno, por un equipo interprofesional (Logopedia, Psico-

la historia, la exploración y la valoración del desarrollo, la necesidad de realizar estudios genéticos, metabólicos, EEG o pruebas de neuroimagen), Foniatría/Logopedia (para valorar el lenguaje, el habla, la voz y la deglución y patología), Oftalmología (para valorar agudeza visual y patología), Unidad de Salud Mental Infantojuvenil (ante la sospecha de un trastorno de la comunicación social, de ansiedad, conductual...).

logía, Terapia Ocupacional, Pedagogía, Fisioterapia), para el inicio precoz, si procede, de un programa de intervención temprana. La investigación ha demostrado que la intervención temprana es el método más eficaz y eficiente para el tratamiento de estos trastornos.

- Equipos de **Orientación Educativa y Atención a la Diversidad**, para valorar la modalidad de escolarización y programar las necesidades específicas de apoyo educativo que va a precisar el niño en el colegio por maestros de apoyo a la integración de audición y lenguaje y de pedagogía terapéutica.
- Equipos de **Trabajo Social** para evaluar e intervenir ante las situaciones de riesgo o problemática sociofamiliar.

Se debería a su vez realizar un seguimiento compartido entre Pediatría de AP y AE y los diferentes profesionales de Atención Especializada, Atención Temprana y de la guardería / escuela infantil / colegio que van a valorar y atender al niño.

4.2. Evaluación, diagnóstico e intervención por profesionales especialistas en desarrollo infantil y en Logopedia

La valoración inicial de los trastornos del lenguaje, el habla y la comunicación debe incluir los antecedentes familiares y personales de riesgo, factores biológicos, tipo y trastornos de la alimentación, además de aspectos motores, sociales, adaptativos, cognitivos (fundamental los vinculados a las funciones ejecutivas), de inteligencia no verbal, junto a la evaluación cuidada del lenguaje y la comunicación. Se utilizan cuestionarios para padres y profesores

(Inventario de Desarrollo comunicativo de MacArthur, CSBS/DP, SSQ...) y se aplican escalas de desarrollo (Bayley, Batelle, Brunet-Lézine, Merrill-Palmer...) o de inteligencia (WPPSI, WISC-V, McCarthy...)

Para el estudio de los componentes del lenguaje existen múltiples escalas y test estandarizados, que van a ser utilizadas según el trastorno y la edad del niño, algunas de ellas son:

- Para valorar los **aspectos formales**: fonética-fonología (registro fonológico inducido de M. Monfort y A. Juárez; evaluación fonológica del habla infantil de Laura Bosh; PAF, prueba de articulación de fonemas de Antonio Vallés...) y morfosintaxis.
- Para evaluar el **contenido** (aspectos semánticos y del léxico): test de vocabulario en imágenes Peabody; test Boehm de conceptos básicos...
- Para el **uso** (aspectos pragmáticos): CCC Children`s Communication Checklist (edición española).

Hay pruebas que miden los tres niveles anteriores, como la prueba de lenguaje oral Navarra (PLON) o el test de Illinois de aptitudes psicolingüísticas (ITPA). En todos los aspectos se evalúan la vertiente comprensiva y expresiva y sin olvidar la comunicación no verbal.

La valoración y la intervención terapéutica de los trastornos del lenguaje y del habla deben ser realizadas por logopedas o fonoatras y, en el ámbito educativo, por maestros de audición y lenguaje. En muchos de los trastornos de la comunicación, la figura del psicólogo es transcendental, especialmente en los 4 primeros

años de vida, junto a la del logopeda. Por otro lado, la intervención de otros profesionales: neuropediatras, ORL-audiólogos, psicopedagogos, terapeutas ocupacionales y de Pedagogía Terapéutica... es fundamental dependiendo del trastorno y de la edad en el proceso de intervención, por lo que el tratamiento ha de ser **interdisciplinar. Lo importante es tratar precozmente, con la intensidad necesaria** en cada caso, **con una atención coordinada** entre los profesionales y con la constante **participación de los padres**.

BIBLIOGRAFÍA

- Alás A, Martín Fernández-Mayoralas D, Fernández-Jaén A. Evaluación e intervención logopédica. En: Fernández-Jaén A, Martín Fernández-Mayoralas D, Fernández-Perrone AL. Trastornos del Neurodesarrollo: Discapacidad Intelectual y Trastornos de la Comunicación. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2018.
- Asociación Americana de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5). Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2018.
- Fernández-Jaén A, Alás A, Calleja Pérez B. Trastornos de la Comunicación. En: Fernández-Jaén A, Martín Fernández-Mayoralas D, Fernández-Perrone AL. Trastornos del Neurodesarrollo: Discapacidad Intelectual y Trastornos de la Comunicación. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2018.
- Galbe Sánchez-Ventura J, Pallas Alonso CR, Rando Diego A, Sánchez Ruiz-Cabello FJ, Colomer Revuelta J, Cortés Rico O, *et al*. Detección precoz de los trastornos del desarrollo (parte 2): trastornos del espectro autista. Rev Pediatr Aten Primaria. 2018;20:277-85.
- Gortázar M. AITTEA. Programa Sociocomunicativo de Atención Infantil Temprana para los Trastornos del Espectro del Autismo [en línea]. Disponible en: <https://aittea.autismosevilla.org/>

Trastorno del desarrollo de la coordinación

Gonzalo Ros Cervera⁽¹⁾, Lorena Rodríguez González⁽²⁾, Ana Isabel Maraña Pérez⁽³⁾, Lucía Monfort Belenguer⁽⁴⁾, Laura Delgado Lobete⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitario de Torrevieja. Hospital Universitario del Vinalopó. Elche

⁽²⁾ Clínica Neurokid. Valencia

⁽³⁾ Hospital Virgen de la Luz. Cuenca

⁽⁴⁾ Hospital Clínico Universitario de Valencia

⁽⁵⁾ Unidad de investigación INTEGRSA SAÚDE. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidade da Coruña

Ros Cervera G, Rodríguez González L, Maraña Pérez AI, Monfort Belenguer L, Delgado Lobete L. Trastornos del desarrollo de la coordinación. *Protoc diagn ter pediatr*. 2022;1:43-49.



1. INTRODUCCIÓN

El trastorno del desarrollo de la coordinación (TDC, o DCD, por sus siglas en inglés, *developmental coordination disorder*) es un trastorno neuromotor crónico frecuente en niños en edad escolar, con una prevalencia en torno al 5-6%, y es más frecuente en el sexo masculino que en el femenino, con una ratio que va de 2:1 hasta de 7:1. En España, los datos más recientes estiman que entre el 8 y el 12% de los niños en edad escolar sin ningún otro trastorno asociado presentan indicación de estudio de TDC. Se manifiesta independientemente de culturas, razas y niveles socioeconómicos, aunque sí existe influencia del entorno. Se caracteriza por una coordinación motora por debajo de la esperada para su edad, con dificultades que pueden afectar a la motricidad fina, a la gruesa o a ambas. Estas dificultades no se explican por una enfermedad o por una discapacidad intelectual. El trastorno afecta tanto a los logros académicos como a las actividades de la vida diaria, y sus dificultades pueden persistir en la edad adulta.

Seguiremos la clasificación americana del DSM-5 (*The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), que lo engloba dentro de los trastornos del neurodesarrollo. La otra gran clasificación de enfermedades, la clasificación internacional de enfermedades (en su versión 11, CIE-11), describe el término como trastorno del desarrollo de la coordinación motora, también incluido en los trastornos del neurodesarrollo (código 6A04). La CIE-11 proporciona una descripción sintomática y diagnóstica similar a la del DSM-5, caracterizando el TDC como una adquisición y ejecución de las habilidades de coordinación motora significativamente por debajo de lo esperado para la edad cronológica y oportunidades de aprendizaje del niño, con un grave impacto en el funcionamiento diario.

2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El TDC tiene un impacto persistente y significativo en el desempeño ocupacional, la participación diaria y la calidad de vida, que gene-

ralmente continúa manifestándose durante la adolescencia y la edad adulta. Las restricciones en el desempeño y la participación diaria no se limitan a actividades físicas gruesas, sino que se extienden a actividades de autocuidado, instrumentales, de manipulación, de juego y de participación social. Además, este trastorno impacta de manera significativa en el contexto escolar respecto al logro de diversos objetivos curriculares.

Es común que los niños con este diagnóstico eviten participar en actividades físicas, lo que causa aislamiento y sedentarismo y puede desembocar en problemas de sobrepeso u obesidad. La falta de actividad física en estos niños no solo conlleva un aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares y osteoarticulares, sino que también contribuye a la exacerbación de los problemas de salud mental asociados a este diagnóstico, y especialmente de problemas internalizantes como depresión y ansiedad. Por este motivo, es importante alentar a los niños con TDC a practicar deportes con movimientos reiterados, como natación o ciclismo, diseñando intervenciones que incluyan también estrategias para aumentar el sentido de autoeficacia y autocompetencia, ya que son factores clave para la participación en actividades físicas en este diagnóstico.

El trastorno del desarrollo de la coordinación (TDC) impide realizar actividades cotidianas, como utilizar tijeras o abotonar una camisa. Este tipo de trastorno va asociado con complicaciones psicológicas como la baja autoestima, la pasividad, la frustración y el evitar situaciones nuevas de aprendizaje. Como hemos señalado anteriormente, los niños con TDC tienen mayor tendencia a desarrollar, entre otros, trastornos psicopatológicos, ansiedad y depresión,

que tienden a incrementarse con la edad; sin embargo, en épocas tempranas de la infancia es factible que algunos de estos niños desarrollen trastornos de conducta.

3. COMORBILIDAD CON OTROS TRASTORNOS

En la práctica clínica y la comunidad científica, todavía existen algunas ambigüedades en la definición y el diagnóstico del TDC. La evidencia indica que el TDC es un trastorno del neurodesarrollo único y separado que puede coexistir (y con frecuencia) con uno o más trastornos del neurodesarrollo. Por lo general, estos trastornos incluyen trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), trastorno específico del lenguaje, trastorno del aprendizaje procedimental o trastorno del espectro autista (TEA), aunque en este último caso la relación no es equilibrada (por ejemplo, hasta el 80% de los niños con TEA presentan riesgo de TDC, pero solo el 10% de niños con TDC presentan riesgo de TEA).

Por otro lado, la comorbilidad del TDC con el TDAH es mucho más frecuente y llega a aparecer en el 50% de los casos, por lo que incluso se ha considerado al TDC y al TDAH como dos trastornos con etiología común y diferentes manifestaciones clínicas. Sin embargo, los resultados de las investigaciones basadas en neuroimagen indican que se tratan de dos trastornos con diferentes etiologías y mecanismos neurológicos diferenciados, que requieren de enfoques de intervención específicos.

Sin embargo, sí es posible que un niño sea diagnosticado de TDC y TDAH si cumple separadamente los criterios diagnósticos de cada uno. En niños con TDAH, la comorbilidad con TDC

aparece hasta en un 47%. Pero el dato más interesante de los estudios realizados con los niños que presentan TDAH y TDC conjuntamente es que estos presentan peor pronóstico y mayores dificultades asociadas.

El TDC forma parte de otro trastorno del neurodesarrollo que se ha denominado trastorno del aprendizaje no verbal o, por otros autores, trastorno de los aprendizajes procedimentales. Este trastorno incluye niños con TDC pero que, además, asocian dificultades de integración visoespacial, que pueden originar una discalculia, dificultades para realización de praxias y trastornos de la lectoescritura y de las habilidades sociales. Las dificultades en habilidades sociales son debidas probablemente a la dificultad de coherencia central que impide hacerse una idea global de la escena social, junto con dificultades en el uso pragmático del lenguaje que dificultan la comunicación social de un modo diferente al TEA.

4. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El diagnóstico del TDC es clínico, por lo que no existen pruebas diagnósticas que puedan confirmar o descartar el diagnóstico.

5. CLAVES DIAGNÓSTICAS

El TDC se sospechará cuando los padres o un educador manifiesten preocupación por la torpeza de un niño o bien sospechen un retraso en la adquisición de los hitos motores del desarrollo. Por desgracia, el TDC tarda en ser diagnosticado dada la baja conciencia que se tiene de este trastorno, a diferencia de otros trastornos del neurodesarrollo como el TEA.

Además, en nuestra sociedad actual, tan tecnológica, los niños en edad escolar son poco activos físicamente, con lo que un niño con TDC puede pasar desapercibido con facilidad.

Dado que el diagnóstico se basa fundamentalmente en hallazgos clínicos, se han desarrollado varios cuestionarios para valorar diversos ítems neuromotores e identificar rápidamente a niños en riesgo de TDC y su impacto en la funcionalidad diaria. Uno de los más extensamente estudiados y validados es el Developmental Coordination Disorder Questionnaire (DCDQ), que recientemente (2020) ha sido adaptado transculturalmente y validado en España para niños entre 5 y 15 años.

Así mismo, se han desarrollado pruebas específicas para la evaluación de la motricidad. La más aplicada es la Movement Assessment Battery for Children, 2.ª edición (MABC-2). Dicha prueba fue diseñada para evaluar la motricidad en niños de entre 3 y 16 años. El MABC-2 evalúa tres dimensiones específicas de la competencia motriz del niño: destreza manual, puntería y atrape; equilibrio en tres rangos de edad: 4-6, 7-10 y 11-16 años. Se acompaña de una lista de observación conductual en la vida diaria. Esta prueba permite conocer de forma objetiva las dificultades motoras en menores de entre 3 y 16 años, lo que permitirá la evaluación diferencial del primer criterio diagnóstico.

En ambos casos, se considera significativo un percentil inferior a 15, y se considera grave un percentil inferior a 5.

Como hemos comentado, el DSM-5 engloba el TDC (código 315.4) dentro de los trastornos neurológicos y se define de acuerdo con los siguientes cuatro **criterios**:

A. La adquisición y ejecución de habilidades motoras coordinadas está muy por debajo de lo esperado para la edad cronológica del individuo, la oportunidad de aprendizaje y el uso de las aptitudes. Las dificultades se manifiestan como torpeza (p. ej., dejar caer o chocar con objetos) o como lentitud e imprecisión en la realización de habilidades motoras (p. ej., coger un objeto, utilizar las tijeras o los cubiertos, escribir a mano, montar en bicicleta o participar en deportes).

Recomendaciones para evaluar el criterio A: utilizar las baterías de evaluación MABC-2 o Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency (BOT-2), considerando como indicativo de criterio una puntuación menor al percentil 16 o equivalente.

B. El déficit de actividades motoras del criterio A interfiere de forma significativa y persistente con las actividades de la vida cotidiana apropiadas para la edad cronológica (p. ej., el cuidado y mantenimiento de uno mismo) y afecta a la productividad académica/escolar, las actividades prevocacionales y vocacionales, el ocio y el juego.

Recomendaciones para evaluar el criterio B: además de la evaluación funcional clínica, utilizar el DCDQ o el DCDDaily-Questionnaire (DCDDaily-Q), considerando como indicativo de criterio una puntuación menor al percentil 16 o equivalente.

C. Los síntomas comienzan en las primeras fases del periodo de desarrollo.

D. Las deficiencias de las habilidades motoras no se explican mejor por la discapacidad intelectual (trastorno del desarrollo intelectual) o

deterioros visuales, y no se pueden atribuir a una afección neurológica que altera el movimiento (p. ej., parálisis cerebral, distrofia muscular, trastorno degenerativo).

Recomendaciones para evaluar los criterios C y D: revisar las razones de derivación y presencia de problemas detectados por fuentes externas (padres, profesores, pediatras, etc.) y utilizar la anamnesis clínica, el historial médico familiar y del niño, así como la evaluación de pruebas clínicas que descarten criterios de exclusión (hitos del desarrollo, presencia de afecciones sensoriales, neurológicas, musculares o intelectuales que pudieran explicar mejor los déficits de habilidades motoras).

El diagnóstico formal de TDC no debería aplicarse antes de los 5 años de edad, y debería hacerse tras una **evaluación multidisciplinar** que incluya pediatras o neuropediatras (especialmente para la valoración de los criterios diagnósticos C y D), terapeutas ocupacionales (especialmente para la valoración de los criterios diagnósticos A y B) y otros profesionales, incluyendo, pero no limitando, a fisioterapeutas, neuropsicólogos, neurólogos, educadores y psicopedagogos.

Algunas de las recomendaciones generales para mejorar el diagnóstico, tratamiento y pronóstico del TDC son:

- **Aumentar el conocimiento** del trastorno entre los profesionales sanitarios y el sistema educativo, de cara a facilitar su detección precoz. No se recomienda hacer un cribado en la población general.
- Implementar **rutas asistenciales** que definan claramente los pasos necesarios para

el diagnóstico y las recomendaciones de tratamiento.

- Establecer una intervención basada en etapas **según el grado de afectación**: abordaje general en clase, programas escolares individuales, intervención escolar individual por un especialista, o Fisioterapia o Terapia Ocupacional en medio clínico.
- Trabajo **conjunto** entre **familias y profesionales** para abordar las dificultades y evitar las consecuencias a largo plazo (obesidad, depresión, ansiedad, etc.).
- Favorecer el uso de **terapias basadas en la evidencia** que mejoren la función y la participación social.

Aunque ni la DSM-5 ni la CIE-11 hacen una distinción explícita, las recomendaciones internacionales reconocen que el TDC puede tener diferentes manifestaciones clínicas, con predominio de déficits motores en habilidades gruesas, finas, o combinadas.

Se propone un algoritmo (**Figura 1**) para el proceso diagnóstico del TDC. Sin embargo, es importante reseñar que frecuentemente existen otras vías para el diagnóstico del TDC, ya que es habitual que en primer lugar se identifiquen las dificultades motoras en las actividades de la vida diaria (criterio B), a través de terapeutas ocupacionales, educadores o psicopedagogos.

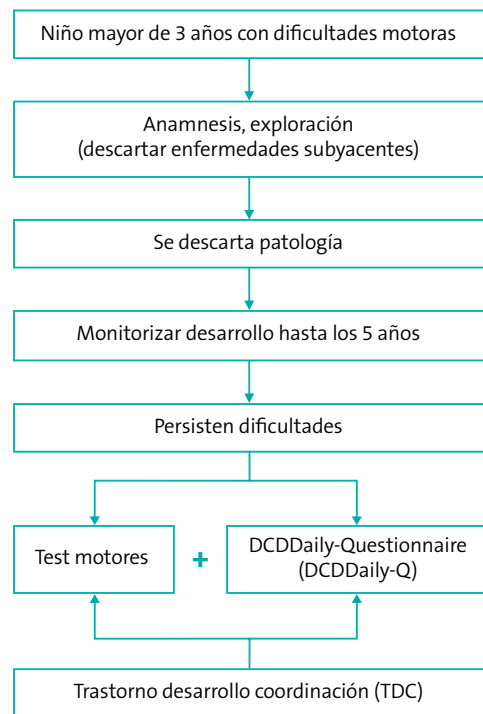
6. TRATAMIENTO

El tratamiento de los niños con TDC debe ser lo más precoz posible, de cara a mejorar su pronóstico no solo a nivel motor, sino

en sus habilidades académicas y funciones ejecutivas.

El tratamiento más eficaz es la terapia ocupacional, acompañada de fisioterapia, a través de intervenciones orientadas a la consecución de tareas específicas y aumento de la participación. Las intervenciones orientadas a la actividad o a la participación (también conocidas como enfoques *top-down*) han demostrado tener efectividad en TDC para mejorar las habilidades motoras específicas, fundamentales y generales, así como la participación. Entre otras características, estos enfoques sostienen que los requisitos motrices para cualquier tarea son variables y que el control motor necesario para una tarea en particular se hace más eficiente cuando los

Figura 1. Algoritmo para el proceso diagnóstico del TDC



niños entienden en qué consiste la tarea. Por el contrario, la evidencia científica más reciente no apoya el uso de enfoques *bottom-up* (u orientados a las funciones y estructuras corporales), centrados en la mejora específica de aquellas funciones corporales consideradas responsables de los problemas funcionales.

Dentro de las intervenciones orientadas a la actividad o la participación, los enfoques con mayor evidencia en la actualidad son:

- Entrenamiento de tareas neuromotoras.
- Entrenamiento en tareas específicas.
- Entrenamiento en orientación cognitiva para el desempeño ocupacional.
- Entrenamiento en imágenes.
- Entrenamiento perceptivo motor.
- Entrenamiento motor.

En el caso de que el menor con TDC presente alteraciones cognitivas asociadas o indicadores de dificultades de rendimiento escolar, por ejemplo, por tener una comorbilidad con trastorno del aprendizaje no verbal o procedimental, se recomienda realizar una evaluación neuropsicológica y diseñar de forma individualizada un programa de rehabilitación cognitiva para mejorar las mismas, además de facilitar la implementación de medidas de adaptación en el centro escolar para que los niños con TDC tengan un rendimiento escolar adecuado. Cuando los niños sean diagnosticados a la vez de TDAH, el tratamiento con metilfenidato puede resultar eficaz también en las manifestaciones del TDC, aunque con un efecto moderado.

BIBLIOGRAFÍA

- Blank R, Barnett AL, Cairney J, Green D, Kirby A, Polatajko H, *et al.* International clinical practice recommendations on the definition, diagnosis, assessment, intervention, and psychosocial aspects of developmental coordination disorder. *Dev Med Child Neurol.* 2019;61(3):242-85.
- Camden C, Wilson B, Kirby A, Sugden D, Missiuna C. Best practice principles for management of children with developmental coordination disorder (DCD): results of a scoping review. *Child Care Health Dev.* 2015;41(1):147-59.
- Delgado Lobete L, Santos Del Riego S, Pértega Díaz S, Montes Montes R. Prevalence of suspected developmental coordination disorder and associated factors in Spanish classrooms. *Res Dev Disabil.* 2019;86:31-40.
- Gómez A, Sirigu A. Developmental coordination disorder: core sensori-motor deficits, neurobiology, and etiology. *Neuropsychologia.* 2015;79:272-87.
- Harris SR, Mickelson ECR, Zwicker JG. Diagnosis and management of developmental coordination disorder. *Can Med Assoc J.* 2015;187(9):659-65.
- Magalhães LC, Cardoso AA, Missiuna C. Activities and participation in children with developmental coordination disorder: a systematic review. *Res Dev Disabil.* 2011;32(4):1309-16.
- Mancini VO, Rigoli D, Cairney J, Roberts LD, Piek JP. The elaborated environmental stress hypothesis as a framework for understanding the association between motor skills and internalizing problems: A mini-review. *Front Psychol.* 2016;7:239.
- Montes Montes R, Delgado Lobete L, Pereira J, Pousada T. Cross-cultural adaptation and preliminary validation of the European Spanish ver-



sion of the Developmental Coordination Disorder Questionnaire (DCDQ-ES). *Am J Occup Ther.* 2020;74(4):7404205060p1-7404205060p10.

- Preston N, Magallón S, Hill LJ, Andrews E, Ahern SM, Mon-Williams M. A systematic review of high quality randomized controlled trials investigating motor skill programmes for children with developmental coordination disorder. *Clin Rehabil.* 2017;31(7):857-70.
- Rivilis I, Hay J, Cairney J, Klentrou P, Liu J, Faight BE. Physical activity and fitness in children with developmental coordination disorder: a systematic review. *Res Dev Disabil.* 2011;32(3):894-910.

Discapacidad intelectual

Andrea Campo Barasoain⁽¹⁾, Aránzazu Hernández Fabián⁽²⁾, Ana Pérez Villena⁽³⁾,
Cristina Toledo Gotor⁽⁴⁾, Ana Laura Fernández Perrone⁽⁵⁾

⁽¹⁾Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

⁽²⁾Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca

⁽³⁾Hospital Universitario Infanta Sofía. Madrid

⁽⁴⁾Hospital San Pedro. Logroño

⁽⁵⁾Hospital Universitario Quirónsalud. Madrid

Campo Barasoain A, Hernández Fabián A, Pérez Villena A, Toledo Gotor C, Fernández Perrone AL. Discapacidad intelectual. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:51-64.



1. INTRODUCCIÓN

La **discapacidad intelectual (DI)** es la nueva denominación del DSM-5 que sustituye a la previa de retraso mental, y aparece además el término **retraso global** del desarrollo para niños menores de 5 años. Implica déficits en el funcionamiento intelectual (razonamiento, resolución de problemas, planificación, abstracción, aprendizaje académico y de la experiencia y juicio, entre otros) y adaptativo (dominios conceptual, social y práctico) de la persona, con distintos grados de gravedad. Se considera que en torno al 1% de la población española tiene algún tipo de discapacidad intelectual o del desarrollo, aunque menos de un 10% de las personas afectadas la tengan reconocida.

Es un trastorno plurietiológico, habitualmente de causa genética. Es frecuente que los pacientes con DI asocien otros problemas neurológicos que contribuyen de forma desfavorable a su evolución. Se describe su coexistencia con trastornos motores en el 7%, epilepsia en el 10%, alteraciones neurosensoriales en el 7% o

autismo en el 2-3%; estas asociaciones son más frecuentes cuanto más grave es la discapacidad. No es una entidad fija e inmutable, sino que va siendo modificada por el crecimiento y el desarrollo biológicos y por la disponibilidad y calidad de los apoyos que se reciben. La detección precoz y una intervención temprana en los niños con DI es fundamental para mejorar el pronóstico funcional y, con él, la calidad de vida de los niños y sus familias.

2. ASPECTOS GENERALES DEL DESARROLLO

El neurodesarrollo es un proceso dinámico, en cambio continuo, dirigido a la progresiva adquisición de habilidades de la persona para conseguir su independencia y su adaptación al medio. Es un proceso complejo, resultante de la interacción entre la maduración del sistema nervioso, otros órganos y sistemas, el ambiente (el entorno social y físico) y los estímulos que se reciben.

Después de las 25 semanas de gestación, se producen en el cerebro millones de conexiones

sinápticas entre las neuronas y la arborización dendrítica. Se estima que cada neurona puede llegar a tener entre 7000 y 10 000 sinapsis, las cuales posteriormente podrán ser modeladas según la exposición a factores externos e internos y experiencias que modifican su conformación en forma permanente. Los potenciales acontecimientos nocivos durante este tiempo intrauterino (como la exposición al alcohol u otros teratógenos) o ambientales (como la desnutrición, el hipotiroidismo o la hipoestimulación), afectan a la organización y perfeccionamiento de las estructuras neuronales y pueden afectar al neurodesarrollo. La plasticidad cerebral confiere cierta capacidad de adaptación al cerebro, minimizando efectos de las alteraciones sobrevenidas, por lo que es esencial en las primeras etapas de vida extrauterina la atención en programas de Atención Temprana (AT) que se describen en otro protocolo.

Durante los primeros años de vida, el niño construye el conocimiento sobre el ambiente que le rodea, aprende las habilidades motoras necesarias para la supervivencia, adquiere la capacidad del lenguaje que le permite comunicarse y desarrollar su propio razonamiento interior, toma conciencia de sí mismo, aprende a regular sus emociones y adquiere el comportamiento necesario para integrarse en la sociedad. En el desarrollo típico, el niño alcanza las habilidades correspondientes para su edad dentro de la normalidad estadística.

Existen distintos patrones de desarrollo atípico:

- **Retraso** en el logro de hitos o habilidades en uno o más dominios en una secuencia esperada.

- **Desviación** de la secuencia esperada.
- **Disociación** entre los ritmos de adquisición entre dos o más dominios.
- **Regresión** o pérdida de habilidades previamente adquiridas.

La vigilancia y el cribado periódicos en los programas de salud de Atención Primaria ayudan a identificar a los bebés y niños en riesgo, que pueden necesitar una evaluación adicional profunda. Las primeras señales de la presencia de un retraso/discapacidad con presentación más grave se detectan y atienden antes de los 2 años, mientras que aquellos con formas más leves pueden no llegar a identificarse hasta la edad escolar si no se realiza una vigilancia continua del desarrollo.

3. RETRASO GLOBAL DEL DESARROLLO (RGD)

El retraso global del desarrollo (RGD) hace referencia a la limitación persistente para alcanzar los hitos del desarrollo dentro del rango de edad esperado. Clásicamente, el retraso global del desarrollo se define como un retraso significativo en dos o más dominios del neurodesarrollo, incluyendo: motor fino/grueso, habla/lenguaje, cognitivo, social/personal y actividades de la vida diaria. En el DSM-5 la definición resulta algo más restrictiva, especificando que el sujeto no debe cumplir con los hitos esperados en varios campos del funcionamiento intelectual (ver **Tabla 1**). Este diagnóstico se reserva para menores de 5 años, época en la no resulta sencillo medir de manera precisa y fiable el cociente intelectual (CI) ni el nivel de gravedad clínica. Se trata, por tanto, de un diagnóstico “provisional”; algunos finalmente tendrán un

diagnóstico de discapacidad intelectual (DI), o tal vez de otros trastornos de neurodesarrollo, o incluso alcanzarán un desarrollo típico.

gravedad y con etiología múltiple. Se origina y manifiesta antes de los 18 años y puede asociarse a otros trastornos de neurodesarrollo o a problemas de salud física o mental.

4. DISCAPACIDAD INTELECTUAL (DI)

Se caracteriza por la presencia problemas en las habilidades mentales generales, que provocan déficits cognitivos y adaptativos de distinta

Desde el punto de vista funcional, un diagnóstico de DI conlleva implicaciones importantes para el paciente y su entorno, como la necesidad de servicios de apoyo, la elección de ayudas, atención social, beneficios fiscales

Tabla 1. Trastornos del desarrollo intelectual según la DSM5

Discapacidad intelectual (trastorno del desarrollo intelectual)		
Trastorno que comienza durante el periodo de desarrollo y que incluye limitaciones del funcionamiento intelectual y también del comportamiento adaptativo en los dominios conceptual, social y práctico. Se deben cumplir los tres criterios siguientes:		
<p>A. Deficiencias de las funciones intelectuales, como el razonamiento, la resolución de problemas, la planificación, el pensamiento abstracto, el juicio, el aprendizaje académico y el aprendizaje a partir de la experiencia, confirmados mediante la evaluación clínica y las pruebas de inteligencia estandarizadas individualizadas.</p> <p>B. Deficiencias del comportamiento adaptativo que producen fracaso del cumplimiento de los estándares de desarrollo y socioculturales para la autonomía personal y la responsabilidad social. Sin apoyo continuo, las deficiencias adaptativas limitan el funcionamiento en una o más actividades de la vida cotidiana, como la comunicación, la participación social y la vida independiente en múltiples entornos, tales como el hogar, la escuela, el trabajo y la comunidad.</p> <p>C. Inicio de las deficiencias intelectuales y adaptativas durante el periodo de desarrollo.</p>		
317 (F70) Leve (CI 50-69)		
Dominio conceptual	Dominio social	Dominio práctico
<ul style="list-style-type: none"> • Preescolar: puede no haber diferencias manifiestas • Escolares: dificultades del aprendizaje (lectura, escritura, aritmética, tiempo y dinero). Ayuda en 1 o más campos • Adultos: alteración del pensamiento abstracto, la función ejecutiva (es decir, planificación, definición de estrategias, determinación de prioridades y flexibilidad cognitiva), de la memoria a corto plazo y del uso funcional de las aptitudes académicas 	<ul style="list-style-type: none"> • Inmaduro en cuanto en las relaciones sociales • La comunicación, la conversación y el lenguaje son más concretos o inmaduros • Dificultades de regulación de la emoción y el comportamiento que son apreciadas por sus iguales en situaciones sociales • Comprensión limitada del riesgo en situaciones sociales; riesgo de ser manipulado por los otros (ingenuidad) 	<ul style="list-style-type: none"> • Apropiado a la edad en el cuidado personal • Cierta ayuda con tareas de la vida cotidiana complejas Adultos: ayuda en la compra, el transporte, la organización doméstica y el cuidado de los hijos, la preparación de los alimentos y la gestión bancaria y del dinero • Habilidades recreativas son similares • Competencia en trabajos que no destacan en habilidades conceptuales • Precisan ayuda para tomar decisiones sobre el cuidado de la salud y legales, y para aprender a realizar de manera competente una vocación que requiere habilidad • Se necesita típicamente ayuda para criar una familia

318.0 (F71) Moderado (CI 36-49)		
<p>Dominio conceptual</p> <p>Habilidades conceptuales notablemente retrasadas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preescolares: desarrollo lento en lenguaje y habilidades preacadémicas • Escolares: progreso lento y notablemente reducido del aprendizaje (lectura, escritura, matemáticas, tiempo de comprensión y manejo del dinero) • Adultos: aptitudes académicas en un nivel elemental <p>Precisan ayuda para todas las habilidades académicas, en el trabajo y en la vida personal</p>	<p>Dominio social</p> <ul style="list-style-type: none"> • Notables diferencias respecto a sus iguales en el comportamiento social y comunicativo • Lenguaje hablado mucho menos complejo • Capacidad de relación vinculada a la familia y los amigos • Puede tener amistades satisfactorias y, en ocasiones, relaciones sentimentales en la vida adulta • Pueden no percibir o interpretar con precisión las señales sociales • El juicio social y la capacidad para tomar decisiones son limitados, y los cuidadores han de ayudar al individuo en las decisiones de la vida • La amistad con los iguales en desarrollo con frecuencia está afectada por limitaciones de la comunicación o sociales • Se necesita ayuda importante social y comunicativa en el trabajo para obtener éxito 	<p>Dominio práctico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Con aprendizaje puede responsabilizarse de sus necesidades personales (como comer, vestirse), de las funciones excretoras, la higiene personal, de las tareas domésticas, etc. • Se requiere ayuda continua para lograr un nivel de funcionamiento adulto • Puede realizar trabajos con baja exigencia en habilidades conceptuales y de comunicación • Precisa ayuda considerable para administrar las expectativas sociales, las complejidades laborales y responsabilidades complementarias, como programación, transporte, beneficios sanitarios y gestión del dinero • Pueden llevar a cabo una variedad de habilidades recreativas • Una minoría presenta comportamiento inadecuado con problemas sociales
318.1 (F72) Grave (CI 20-35)		
<p>Dominio conceptual</p> <ul style="list-style-type: none"> • Las habilidades conceptuales reducidas • Poca comprensión del lenguaje escrito o de conceptos que implican números, cantidades, tiempo y dinero • Los cuidadores proporcionan un grado notable de ayuda para la resolución de problemas durante toda la vida 	<p>Dominio social</p> <ul style="list-style-type: none"> • El lenguaje hablado está bastante limitado en cuanto a vocabulario y gramática (palabras sueltas o frases). Se puede complementar con medidas aumentativas • Los individuos comprenden el habla sencilla y la comunicación gestual • El habla y la comunicación se centran en el aquí y ahora dentro de acontecimientos cotidianos. El lenguaje se utiliza para la comunicación social más que para la explicación • La relación con los miembros de la familia y otros parientes son fuente de placer y de ayuda 	<p>Dominio práctico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Necesita supervisión constante y ayuda para todas las actividades de la vida cotidiana (comer, vestirse, bañarse y las funciones excretoras) • No puede tomar decisiones responsables en cuanto al bienestar propio o de otras personas. • Adultos: apoyo y ayuda constante en tareas domésticas, de ocio y de trabajo • La adquisición de habilidades implica un aprendizaje a largo plazo y ayuda constante • En una minoría, existe comportamiento inadecuado que incluye autolesiones

318.2 (F73) Profundo (CI <20)		
<p>Dominio conceptual</p> <p>Las habilidades conceptuales implican generalmente el mundo físico más que procesos simbólicos</p> <p>Utiliza objetos dirigidos a un objetivo para el cuidado de sí mismo, el trabajo y el ocio</p> <p>Algunas habilidades visuoespaciales, como la concordancia y la clasificación basada en características físicas</p> <p>La existencia concurrente de alteraciones motoras y sensitivas puede impedir un uso funcional de los objetos</p>	<p>Dominio social</p> <p>Comprensión muy limitada de la comunicación simbólica en el habla y la gestualidad Puede comprender algunas instrucciones o gestos sencillos</p> <p>Expresa su propio deseo y sus emociones mediante comunicación no verbal y no simbólica</p> <p>Disfruta de la relación con miembros bien conocidos de la familia, cuidadores y otros parientes, y da inicio y responde a interacciones sociales a través de señales gestuales y emocionales</p> <p>La existencia concurrente de alteraciones sensoriales y físicas puede impedir muchas actividades sociales</p>	<p>Dominio práctico</p> <p>Dependencia para aspectos del cuidado físico diario, la salud y la seguridad</p> <p>Si no presentan alteraciones físicas graves pueden ayudar en algunas de las tareas de la vida cotidiana en el hogar, como llevar los platos a la mesa</p> <p>Actividades recreativas: disfruta escuchando música, viendo películas, saliendo a pasear, actividades acuáticas, todo ello con la ayuda de otros</p> <p>La existencia concurrente de alteraciones físicas y sensoriales es un impedimento frecuente para la participación (más allá de la observación) en actividades</p> <p>En una minoría, existe comportamiento inadaptado</p>
315.8 (F88) Retraso global del desarrollo		
<ul style="list-style-type: none"> • Este diagnóstico se reserva para individuos menores de 5 años cuando el nivel de gravedad clínica no se puede valorar de forma fiable durante los primeros años de la infancia • Esta categoría se diagnostica cuando un sujeto no cumple con los hitos de desarrollo esperados en varios campos del funcionamiento intelectual, y se aplica a individuos en los que no se puede llevar a cabo una valoración sistemática del funcionamiento intelectual, incluidos niños demasiado pequeños para participar en las pruebas estandarizadas • Esta categoría se debe volver a valorar después de un periodo de tiempo 		
319 (F79) Discapacidad intelectual (trastorno del desarrollo intelectual) no especificada		
<ul style="list-style-type: none"> • Esta categoría se reserva para individuos mayores de 5 años cuando la valoración del grado de discapacidad intelectual (trastorno del desarrollo intelectual) mediante procedimientos localmente disponibles es difícil o imposible debido a deterioros sensoriales o físicos asociados, como ceguera o sordera prelingual, discapacidad locomotora o presencia de problemas de comportamiento graves o la existencia concurrente de trastorno mental • Esta categoría solo se utilizará en circunstancias excepcionales y se debe volver a valorar después de un periodo de tiempo 		

Extraído del DSM-5.

e incluso, en la edad adulta, las relacionadas con la responsabilidad penal. El diagnóstico y la intervención precoz se consideran fundamentales para su adecuado manejo y son decisivos en su evolución posterior. El diagnóstico se basa en la evaluación clínica y la determinación del nivel de capacidad intelectual y del nivel de función adaptativa mediante pruebas estandarizadas administradas individualmente. Es necesario además determinar la gravedad del déficit, que dependerá de la interferencia que produce la DI en su vida

diaria. Los criterios actuales de diagnóstico se recogen en la **Tabla 1**.

El **coeficiente intelectual (CI)** es una medida utilizada ampliamente para la determinación de la capacidad intelectual y se utiliza como criterio para definir la DI. El CI se obtiene al comparar la edad mental (EM) del individuo con su edad cronológica (EC) $[(EM/EC) \times 100]$. Se considera sugerentes de DI un CI <70, equivalente a dos desviaciones estándar o más por debajo de la media. La puntuación del CI no se utiliza en la

actualidad para determinar la gravedad de la DI, como ocurría en el DSM IV-TR; su determinación únicamente sirve para documentar la presencia de un déficit intelectual.

prenatales, perinatales y posnatales y, dentro de ellas, en genéticas o adquiridas. La mayor parte de las causas de DI son genéticas o cromosómicas. La existencia de factores de riesgo como el bajo peso al nacimiento o la prematuridad no son causa suficiente para justificar la DI.

5. CAUSAS

Las causas de DI son muy numerosas. Se han establecido diversas clasificaciones y muchos grupos de investigación las subdividen en causas

En la **Tabla 2** se puede ver las categorías y causas de una forma resumida. Las causas genéticas pueden consistir en una mutación de un gen, una variación del número de copias o una alte-

Tabla 2. Categorías y causas de discapacidad intelectual en función de la edad

Categorías	Causas
Prenatal	<p>Genéticas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cromosómicas (por ejemplo, trisomía del 21, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Williams, translocaciones, etc.) • Síndromes monogénicos (por ejemplo, X Frágil, síndrome de Rubinstein-Taybi, Coffin-Lowry) • Alteraciones monogénicas no sindrómicas (por ejemplo, gen <i>FMR2</i>) • Trastornos metabólicos (fenilcetonuria, galactosemia, etc.) <p>Adquiridos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome alcohólico fetal (SAF) • Otros abusos de sustancias maternas • Nutricional (por ejemplo, fenilcetonuria materna, deficiencia de yodo) • Infecciones (por ejemplo, rubéola, toxoplasmosis, citomegalovirus, virus de inmunodeficiencia) • Accidente cerebrovascular <p>Causa desconocida (muchas genéticas, pero pueden ser también adquiridas)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndromes clínicos sin diagnóstico genético (por ejemplo, los síndromes Schinzel-Giedion, Marinesco-Sjögren o Marden-Walker) • Anomalías congénitas múltiples y retraso mental
Perinatal	<ul style="list-style-type: none"> • Asfixia perinatal • Infecciones (encefalitis vírica o meningitis bacteriana) • Accidente cerebro vascular • Muy bajo peso al nacimiento o prematuridad extrema • Trastornos metabólicos (hiperbilirrubinemia, hipoglucemias)
Posnatal	<ul style="list-style-type: none"> • Tóxicos (por ejemplo, plomo) • Infecciones (por ejemplo, encefalitis, meningitis bacteriana) • Accidente cerebro vascular • Traumatismo craneal • Encefalopatías epilépticas (por ejemplo, síndrome de West) • Desnutrición • Pobreza
Otras	<ul style="list-style-type: none"> • Familiar • No familiar

ración cromosómica que puede causar un error innato del metabolismo, alteraciones del neurodesarrollo o enfermedades neurodegenerativas. Otro gran grupo de causas son las adquiridas durante el embarazo, por ejemplo, la exposición a tóxicos, enfermedades infecciosas, embarazo no controlado o complicaciones durante el nacimiento. La DI se puede adquirir también durante la infancia precoz: infecciones de SNC (encefalitis y meningitis), traumatismos craneales, asfixias, tumores intracraneales, epilepsias de inicio precoz, desnutrición o exposición a tóxicos pueden provocar en los niños alteraciones del desarrollo.

6. EVALUACION NEUROLÓGICA Y ESCALAS DE EVALUACIÓN FUNCIONAL

La identificación de la presencia de RGD y DI requiere la utilización de herramientas diversas: seguimiento en programas de vigilancia del desarrollo en Pediatría de Atención Primaria (AP), entrevistas con los padres, obtención de datos académicos, exploración clínica del niño, herramientas de evaluación estandarizada (**Tabla 3**). El diagnóstico debe basarse en la integración de toda esta información, no solo en el resultado de las pruebas estandarizadas. La vigilancia periódica del desarrollo permite identificar la presencia de un RGD. Las herramientas habituales utilizadas para el cribado en el seguimiento en AP en nuestro país son el Haizea-LLevant y el Denver-II. Las derivaciones a los sistemas de valoración permiten una evaluación estandarizada más profunda, (escala Bayley III [BSID-III] o el inventario de desarrollo de Battelle, 2.ª edición [BDI-2]). Los instrumentos que puedan ser aplicados en el entorno familiar resultan muy interesantes. Uno de estos es el cuestionario Ages & Stages Questionnaires (ASQ-3), realizado por las fami-

lias, validado en varios países, con datos sobre sensibilidad y especificidad positivos. Los más utilizados se describen en la **Tabla 3**.

7. PROCESO DIAGNÓSTICO

Llegar a un diagnóstico permite valorar posibles opciones de tratamiento y acceso a recursos educacionales y sociales, proporcionar a la familia y al equipo médico información sobre posibles problemas clínicos y complicaciones concomitantes, así como datos del pronóstico a largo plazo (ver **Figura 1**). Además, la confirmación etiológica permite ofrecer un consejo genético adecuado y puede asesorarse a las familias acerca de los riesgos de recurrencia y las opciones para el diagnóstico prenatal y preimplantacional.

Se calcula que con los datos que se obtienen tras una historia clínica detallada y una exploración física minuciosa es posible establecer el diagnóstico del RGD o DI en un 17,2-34,5% de casos, obteniendo algunos datos que serán clave para un posterior diagnóstico en un 62-79%. Si se tiene una hipótesis diagnóstica, es recomendable realizar técnicas dirigidas a confirmar la presunción diagnóstica (estudios genéticos, metabólicos, neurofisiológicos o de neuroimagen). En los casos no sindrómicos se deben realizar pruebas de menor a mayor complejidad y coste para identificar una etiología.

7.1. Anamnesis

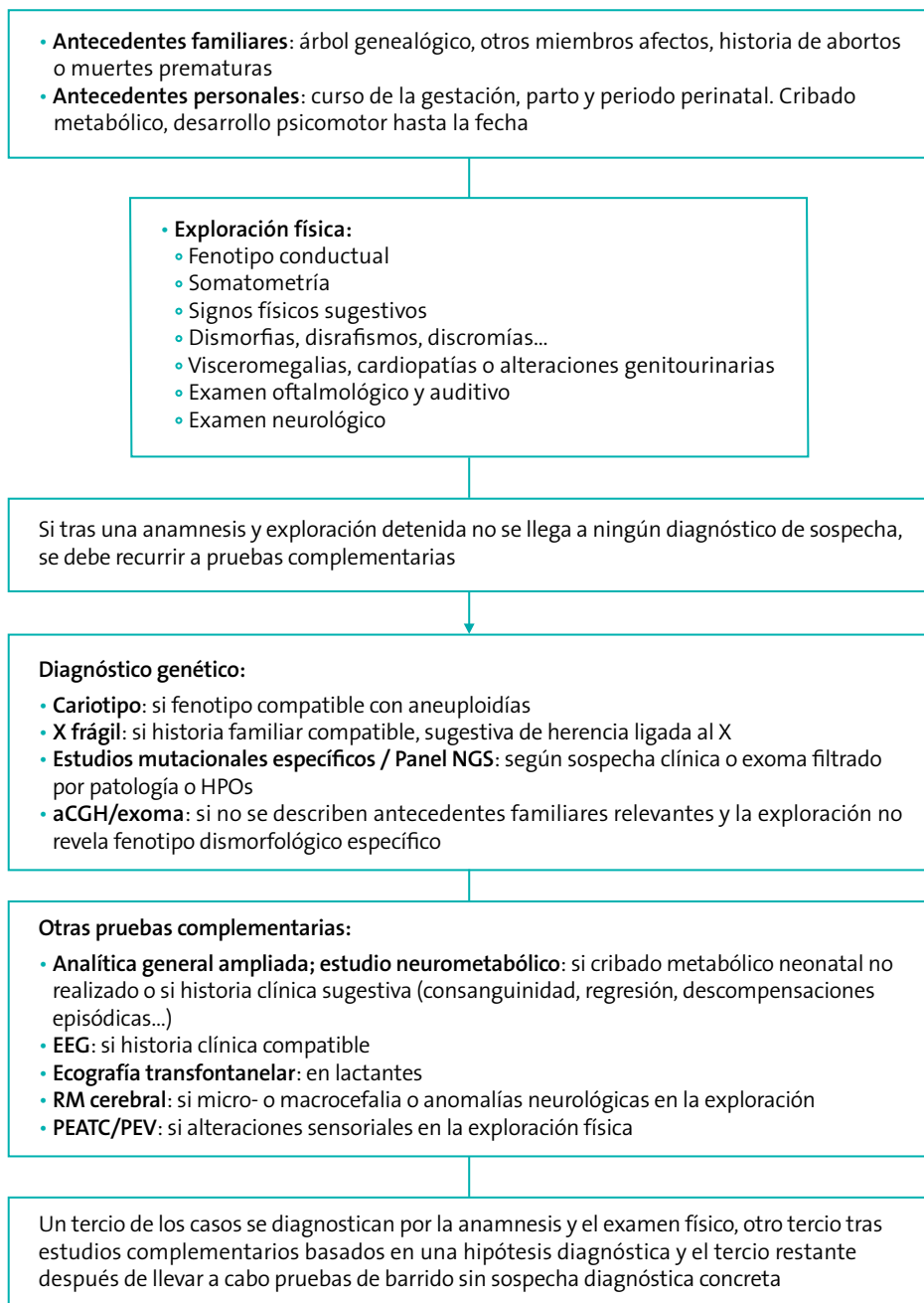
- Antecedentes familiares:
 - Realizar un árbol genealógico extendido: miembros de la familia afectos, grado de consanguinidad... Son útiles las fotogra-

Tabla 3. Herramientas de evaluación en retraso global del desarrollo y discapacidad intelectual

Instrumento	Rango de edad	Persona que aplica	Tiempo aplicación	Áreas que evalúa
BAYLEY-3 Bayley Infant Neurodevelopmental (3.ª edición)	1-42 meses	Profesional	Abreviada (cribado): 15-25 min Completa: 30-90 min	Escala cognitiva, motora y lenguaje
DENVER- II	0-71 meses	Profesional	20-30 min	Motricidad gruesa, motricidad fina adaptativa, lenguaje, personal social
HAIZEA-LLEVANT Tabla de desarrollo Haizea-Llevant	0-60 meses	Profesional	X	Socialización, lenguaje y lógica matemática, manipulación, postural
BATELLE Batelle Developmental Inventory Screening (2.ª edición)	0-95 meses	Profesional	Abreviada (cribado): 10-30 min Completa: 60-120 min	Personal/social, adaptativa, motora, comunicación y cognitiva
ASQ 3 Ages and Stages Questionnaires 3	4-60 meses	Familia/ cuidadores	10-15 min*	Comunicación, motora gruesa, motora fina, resolución problemas, socio-individual
WISC-V y WPPSI-IV Escala de inteligencia de Wechsler	WPPSI-IV: 2-7 años WISC-V: 6-16 años	Profesional	WPPSI-IV: 30-60 min WISC-V: 48-65 min	<ul style="list-style-type: none"> • WPPSI-IV: varían con edad; comprensión verbal, memoria de trabajo, adquisición de vocabulario, no verbal, capacidad general • Similar a WISC-V a partir de 4 años • WISC-V: comprensión verbal, visoespacial, razonamiento fluido, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento
LEITER-3 Escala manipulativa internacional de Leiter	3-75 años	Profesional	20-45 min	Inteligencia fluida, atención y memoria, socioemocional
WNV Escala no verbal de aptitud intelectual de Wechsler	5-21 años	Profesional	20-45 min	Matrices, claves, memoria espacial, historietas
Vineland-3 Escala de comportamiento adaptativo de Vineland	0-90 años	Familia/ cuidadores	20-60 min	Comunicación, las habilidades de la vida diaria, la socialización, las habilidades motoras y el índice de conducta adaptativa
ABAS-II Sistema de evaluación de la conducta adaptativa	0-89 años	Familia/ cuidadores Profesores	20 min	<ul style="list-style-type: none"> • Índices globales: conceptual, social y práctico + índice global de conducta adaptativa (CAG) • Áreas: comunicación, utilización de los recursos comunitarios, habilidades académicas funcionales, vida en el hogar o vida en la escuela, salud y seguridad, ocio, autocuidado, autodirección, social, motora y empleo

* Tiempo para la realización del cuestionario, requiere observación de conductas por la familia/cuidadores.

Figura 1. Algoritmo para el proceso diagnóstico



fías de los familiares afectos con el fin de estudiar un posible fenotipo común a todos ellos.

- Historia familiar de abortos, fetos muertos, muertes neonatales o infantiles inexplicables en familiares de primer y segundo grado.
- Antecedentes personales:
 - Gestación: edad materna y paterna, técnicas de fertilidad, consumo de posibles teratógenos fetales (alcohol, drogas, fármacos, etc.).
 - Parto: prematuridad, CIR, otros factores de riesgo neurológico o psicosocial.
 - Lugar de realización y resultado del cribado endocrinometabólico.
 - Desarrollo psicomotor hasta el momento de consulta de todas las áreas: regresión o pérdida de habilidades, variabilidad, edad de inicio de los síntomas.

7.2. Exploración y evaluación

Al igual que la historia clínica, el examen físico debe ser también ordenado, completo y detallado para no dejar pasar ningún detalle. Es esencial asegurarse de que no hay déficits sensoriales. Puede ser de utilidad también (previo consentimiento informado de la familia) documentar todos los hallazgos mediante fotografías.

- Fenotipo conductual: mímica y mirada, impresión subjetiva global del nivel intelectual y lenguaje.

- Examen físico: somatometría, esencial medir el perímetro craneal, signos físicos que orientan a una posible causa genética y búsqueda de posibles dismorfias, visceromegalias, alteraciones genitourinarias, cardiopatías...
- Examen visual y auditivo.
- Examen neurológico: tono muscular, fuerza, movimientos anormales, pares craneales, reflejos osteotendinosos, coordinación y equilibrio, sensibilidad...
- Valoración de escalas y la información de educación y servicios sociales.

Si tras una anamnesis y exploración detenida no se llega a ningún diagnóstico de sospecha, se debe recurrir a pruebas complementarias.

7.3. Pruebas complementarias

7.3.1. Estudios genéticos

Es un estudio de primera línea en el diagnóstico de RGD/DI, aunque no ha sido siempre correctamente protocolizado. Hoy en día no existe un consenso uniforme en el algoritmo de estudio, sino que este debe adaptarse a las circunstancias específicas de cada caso.

- El cariotipo se ha relegado actualmente para el estudio de síndromes clínicamente tipificables como síndrome de Down o aquellos con un perfil clínico compatible con monosomías o trisomías completas, especialmente si se sospechan aneuploidías sexuales, síndrome de Turner, XYY, XXY...).
- Debe descartarse el síndrome del cromosoma X frágil (causa genética hereditaria más

común de retraso mental) en RGD/DI inexplicable tanto en varones como mujeres, con historia familiar positiva compatible con herencia ligada al cromosoma X, con un fenotipo físico y conductual compatible. Del mismo modo, deben contemplarse los estudios mutacionales del gen *MECP2* (síndrome de Rett) en niñas (aunque no es exclusivo) o genes relacionados con la presencia de rasgos clínicos o de fenotipo conductual.

- Cuando no es posible lograr una orientación clínica respecto a qué genes estudiar (retraso mental inespecífico o no sindrómico), se debe recurrir a técnicas que busquen alteraciones genéticas en amplias regiones del genoma.
 - CGH (hibridación genómica comparada): actualmente el *gold standard* del análisis de variaciones en número de copias de primera línea, reemplazando al cariotipo. Su rendimiento diagnóstico se debe a su sensibilidad para deleciones y duplicaciones submicroscópicas y por la posibilidad de identificar genes específicos incluidos en pérdidas o ganancias de material genético.
 - Secuenciación NGS (*next generation sequencing*): se utiliza para el estudio de mutaciones puntuales asociadas a RGD/DI. Para ello se pueden realizar paneles NGS en el caso de pacientes con un fenotipo característico, sospecha de enfermedad asociada a genes de gran tamaño, enfermedades con heterogeneidad genética con diversos genes específicos (por ejemplo, paneles diseñados para genes causantes de epilepsia) o en sospecha de

enfermedades con signos clínicos comunes (por ejemplo, miopatías congénitas) o en casos sin características fenotípicas o de gran heterogeneidad genética haciendo análisis familiar “a trío”.

7.3.2. Estudios de neuroimagen

Durante el primer año de vida, se recomienda solicitar ecografía transfontanelar. La resonancia cerebral puede aportar información que oriente a una etiología particular en aproximadamente el 30% de los niños con RGD/DI. Se suele emplear cuando el retraso es moderado/grave, cuando existen alteraciones del examen neurológico, ante la presencia de micro- o macrocefalia y en caso de regresión del desarrollo.

7.3.3. Estudios neurofisiológicos

Si se describen en la historia clínica datos sugestivos de crisis, regresión del lenguaje o trastorno neurodegenerativo es recomendable solicitar un EEG para descartar actividad eléctrica anómala. Cuando se sospechan trastornos sensoriales asociados, pueden practicarse potenciales evocados visuales o de tronco (PEV, PEAT). En las pocas ocasiones en que acompaña clínica sugestiva de enfermedad neuromuscular o neuropatía, se puede realizar electroneurograma o electromiograma (EMG o ENG).

7.3.4. Otros

Los estudios neurometabólicos de rutina tienen un rendimiento diagnóstico escaso (<1%) en los países donde se abordan los estudios de cribado neonatal, como ocurre en nuestro

medio. Existe consenso en practicar estos estudios en la evaluación inicial cuando existen elementos clínicos, bioquímicos básicos o de neuroimagen orientadores.

Se propone un algoritmo de estudio (**Figura 1**) basado en los criterios de la Academia Americana de Neurología, adaptado y revisado para nuestro medio.

8. TRATAMIENTO

8.1. Prevención

La DI no es un trastorno curable; por lo tanto, la prevención es esencial y se ejerce en diferentes momentos.

- En la **prevención primaria** destaca el consejo genético, con un despistaje adecuado de genopatías ante la presencia de DI u otros trastornos del neurodesarrollo, epilepsia, trastornos psicóticos en la familia o de malformaciones congénitas o abortos de repetición. Forman parte de esta prevención los controles periódicos serológicos (rubeola, sífilis, VHB y VIH, citomegalovirus y toxoplasmosis), ecográficos, el test combinado del primer trimestre de la gestación (valores séricos de la fracción beta de la hCG y PAPP-A y la translucencia nuchal) con elevada sensibilidad y especificidad en la anticipación de las trisomías 21, 18 y 13. Se puede valorar la práctica de procedimientos como amniocentesis y biopsia corial en casos de malformaciones fetales, genopatías en gestaciones previas o en progenitores, para estudio genético. Se debe informar a las gestantes de los efectos tóxicos del alcohol (primera causa prevenible de origen exógeno de de-

fectos congénitos y DI), la nicotina u otras sustancias tóxicas. El *screening* neonatal con la técnica de espectrometría de masa en tándem permite la sospecha temprana de algunas enfermedades metabólicas con el consecuente tratamiento precoz e intervención temprana. Los avances en los cuidados perinatales y la vacunación son claves en la prevención.

- La **prevención secundaria** incluye la detección y atención temprana de los pacientes con DI. Hay programas específicos para el seguimiento de nacidos con factores de riesgo para la DI (prematuridad, bajo peso al nacimiento, asfixia al nacimiento, etc.).
- La **prevención terciaria** incluye las medidas dirigidas a mejorar los aspectos clínicos y funcionales de la DI, minimizando el impacto, facilitando la adaptación y previniendo problemas asociados. Estas medidas incluyen: estimulación cognitiva, tratamiento psicológico, abordaje farmacológico y medidas de apoyo al paciente, la familia y el entorno en general.

8.2. Abordaje terapéutico

8.2.1. Atención Temprana / Estimulación cognitiva

Se detalla en el protocolo de Atención Temprana; son medidas que basan su aplicación en la plasticidad neuronal en las etapas tempranas del desarrollo neurológico. El objetivo es desarrollar/mejorar las habilidades cognitivas optimizando la funcionalidad. Muchos estudios sugieren la mejora cognitiva en pacientes que han recibido estimulación. Se aplican a

menores de 6 años, de forma directa y a través de la familia, y son dirigidas por equipos interdisciplinares (psicólogos, logopedas, fisioterapeutas, profesores...). Si bien la mejora en la capacidad intelectual puede ser discreta (5-8 puntos; 0,3-0,5 DS) e incluso transitoria, a largo plazo influyen positivamente en la capacidad adaptativa del paciente, capacidades de aprendizaje, funcionamiento ejecutivo, rendimiento escolar y capacidad cognitiva.

8.2.2. Tratamiento psicológico

Los trastornos comórbidos y los comportamientos inapropiados en la DI tienen alta prevalencia. El abordaje psicológico y el tratamiento farmacológico intentan mejorar la capacidad adaptativa del paciente y su calidad de vida, pero la eficacia de la intervención psicológica es moderada. Muchos estudios demuestran cómo diferentes tipos de intervención psicológica mejoran los indicadores de irritabilidad, agresividad o sintomatología depresiva en estos pacientes. Similares efectos demuestran programas entrenamiento de competencias sociales y de intervención familiar. La terapia más estudiada es la cognitivo-conductual, y se utilizan también intervenciones psicodinámicas, meditación o dialéctica (se sustentan en series de casos, casos aislados o ensayos abiertos sin grupo control) con resultados positivos en el desarrollo emocional, el aprendizaje en general o en la reducción de los comportamientos agresivos.

8.2.3. Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico se dirige a aquellos comportamientos inapropiados que interfieran en la capacidad adaptativa del paciente

o a los trastornos comórbidos como la epilepsia, el trastorno atencional, los trastornos del sueño, etc. Entre los tratamientos que en ocasiones se emplean se encuentran los psicoestimulantes, antiepilépticos, antipsicóticos, antidepresivos, melatonina, etc., que se describen de forma más extensa en los protocolos de epilepsia, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastornos de conducta, trastornos del sueño, etc.

BIBLIOGRAFÍA

- Asociación Americana de Psiquiatría. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5.ª edición. Arlington (VA): American Psychiatric Association; 2013.
- Brown KA, Parikh S, Patel DR. Understanding basic concepts of developmental diagnosis in children. *Transl Pediatr.* 2020;9(Suppl 1):S9-S22.
- Fernández-Jaén A, Fernández-Mayoralas M, Fernández-Perrone A. Evaluación, diagnóstico etiológico y planteamiento terapéutico. En: Fernández-Jaén A, Fernández-Mayoralas DM, Fernández-Perrone AL. *Trastorno del Neurodesarrollo. Discapacidad Intelectual y Trastornos de la Comunicación.* Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2018. p. 84-90.
- García Pérez A, García Cruz JM. Retraso del desarrollo psicomotor. *Fundamentos diagnósticos. Form Act Pediatr Aten Prim.* 2017;10(4):154-62.
- Gómez-Andrés D, Pulido Valdeolivas I, Fiz Pérez L. Desarrollo neurológico normal del niño. *Pediatr Integral.* 2015;XIX(9):640.e1-640.e7.
- Lee K, Cascella M, Marwaha R. *Intellectual disability.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.

- Narbona J, Schlumberger E. Retraso psicomotor. En: Protocolos de la AEP [en línea]. Disponible en: www.aeped.es/protocolos/
- Papazoglou A, Jacobson LA, McCabe M, Kaufmann W, Zabel TA. To ID or not to ID? Changes in classification rates of intellectual disability using DSM-5. *Intellect Dev Disabil.* 2014;52(3):165-74.
- Poch Olivé ML. Evaluación y diagnóstico del paciente con retraso del desarrollo: protocolos estandarizados desde el punto de vista del neuropediatra. *Rev Neurol.* 2006;42(S01):S99-S102.
- Vasudevan P, Suri M. A clinical approach to developmental delay and intellectual disability. *Clin Med (Lond).* 2017;17(6):558-61.

Atención temprana

José Luis Peña Segura⁽¹⁾, Pilar Abenia Usón⁽²⁾, Xenia Alonso Curco⁽³⁾, Joan Vidal Valls⁽⁴⁾, Saturnino Ortiz Madinaveitia⁽⁵⁾, Jaime Ponte Mittelbrunn⁽⁶⁾

⁽¹⁾Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. Federación Española de Asociaciones de Profesionales de Atención Temprana

⁽²⁾Unidad Neonatal. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

⁽³⁾Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

⁽⁴⁾Confederación Española de Asociaciones de Atención a las Personas con Parálisis Cerebral. ASPACE Barcelona

⁽⁵⁾Hospital Santa Bárbara de Soria. Soria

⁽⁶⁾Federación Española de Asociaciones de Profesionales de Atención Temprana

Peña Segura JL, Abenia Usón P, Alonso Curco X, Vidal Valls J, Ortiz Madiaveitia S, Ponte Mittelbrunn J. Atención temprana. Protoc diagn ter pediatr. 2022;1:65-73.



1. DESARROLLO INFANTIL

El **desarrollo infantil** se caracteriza por la progresiva adquisición de funciones como el control postural, la manipulación, el desplazamiento autónomo, la comunicación, el lenguaje verbal, la interacción social y la capacidad intelectual.

Los 6 primeros años de vida tienen una significación determinante para todo el ciclo vital: se desarrollan etapas críticas del proceso de maduración del sistema nervioso (sinaptogénesis y mielinización), condicionado por **factores genéticos** y **ambientales** de orden biológico, psicológico y social.

El sistema nervioso en la primera infancia se caracteriza por la **inmadurez** y la **plasticidad**. La inmadurez condiciona una mayor vulnerabilidad frente a las agresiones, y la plasticidad otorga una mayor capacidad de recuperación y reorganización, que decrece con los años.

Las intervenciones en Atención Temprana (AT) deben ser lo más precoces posibles, una vez sospechado o detectado un problema de desarrollo.

2. DEFINICIÓN DE ATENCIÓN TEMPRANA

El *Libro Blanco de la Atención Temprana* (2000), elaborado por un amplio grupo de profesionales de AT y publicado por el Real Patronato sobre Discapacidad, ha constituido un referente en nuestro país e incluso fuera de él. Define la AT como el “conjunto de intervenciones, dirigidas a la población infantil de 0 a 6 años, a la familia y al entorno, que tiene por objetivo dar respuesta lo más pronto posible a las necesidades transitorias o permanentes que presentan los niños con trastornos en su desarrollo o que tienen riesgo de padecerlos. Estas intervenciones, que deben considerar la globalidad del niño, han de ser planificadas por un equipo de profesionales de orientación interdisciplinar o transdiscipli-

nar”. Una definición muy semejante propuso el grupo de expertos reunidos por la Comisión Europea: “La Atención Temprana es un conjunto de intervenciones para niños pequeños y sus familias, ofrecidas previa petición, en un determinado momento de la vida de un niño, que abarca cualquier acción realizada cuando un niño necesita un apoyo especial para: asegurar y mejorar su evolución personal, reforzar las propias competencias de la familia y fomentar la inclusión social de la familia y el niño”.

La AT ha sido reconocida e impulsada en los últimos años en las diferentes CC. AA. como una prestación imprescindible. Se ha producido un extenso y continuado despliegue de normas, procedimientos y redes de servicios. Pero en la adaptación a las distintas realidades se ha generado una diversidad excesiva en los ámbitos, coberturas, criterios, estructuras, procedimientos, objetivos y prioridades con los que se ha diseñado e implementado cada una de las redes autonómicas. No siempre resulta fácil reconocer unas señas de identidad básicas y comunes en las distintas CC. AA., y las redes de servicios presentan una normativa, financiación y organización desigual.

Son numerosas las organizaciones sociales que exigen aprobar unas directivas de ámbito estatal sobre AT, que reconozcan el derecho y que establezcan unos mínimos uniformes. Se reclama un modelo universal, gratuito e inclusivo; los servicios actuales no llegan a una parte importante de los niños y familias que deberían recibirla.

Es necesario desarrollar una ley estatal de mínimos en AT, que consolide un modelo homogéneo en todas las CC. AA. Se precisa un marco regulador que garantice los contenidos

de la prestación, los principios de actuación, el modelo de provisión, las condiciones de acreditación, los indicadores de evaluación, así como la financiación regular y suficiente.

2.1. Los niveles de intervención en Atención Temprana

2.1.1. Prevención primaria

Va dirigida **a toda la población infantil y a toda la sociedad**. Tiene por objeto evitar las condiciones que pueden llevar a la aparición de deficiencias o trastornos en el desarrollo infantil. Los pediatras de Atención Primaria ocupan un lugar fundamental en la prevención de los trastornos en el desarrollo y situaciones de riesgo. Conocen la evolución del niño desde recién nacido en visitas sucesivas, y conocen también a la familia y el entorno sociocultural. Neonatólogos, pediatras y neuropediatras deberían ser parte activa en los planes de divulgación e información previos al nacimiento, el consejo genético, el control durante el embarazo, la preparación para el parto, el cribado de enfermedades metabólicas, los planes de vacunación, las campañas de prevención de accidentes infantiles...

2.1.2. Prevención secundaria

Tiene por objetivo **la detección y el diagnóstico precoz** de los trastornos en el desarrollo y de situaciones de riesgo. El papel del pediatra de Atención Primaria es básico en la detección de los niños con trastornos de desarrollo y en su derivación para estudio al neuropediatra o al programa de Atención Temprana.

- Durante el primer año de vida podrán detectarse la mayoría de los trastornos más

graves: formas graves de parálisis cerebral (PC), discapacidad intelectual y déficits sensoriales (déficit visual, hipoacusia).

- A lo largo del segundo año, pueden detectarse formas moderadas o leves de los trastornos anteriores, así como los trastornos del espectro autista (TEA).
- Entre los 2 y los 4 años se detectan trastornos del lenguaje (TEL), trastornos motores menores y de conducta.
- A partir de los 5 años se hacen más evidentes en el colegio: disfunción ejecutiva, trastornos del aprendizaje y discapacidad intelectual leve.

2.1.3. Prevención terciaria

Dirigida a los **niños con trastornos de desarrollo y sus familias**. Los Centros de Desarrollo Infantil y Atención Temprana (CDIAT) asumen la máxima responsabilidad. Se refiere a las intervenciones sobre el niño y la familia encaminadas a paliar los efectos de la diversidad funcional para un desarrollo lo más normalizado posible; se contemplan todos los aspectos y todas las áreas del desarrollo, desde un modelo biopsicosocial y educativo.

3. IMPORTANCIA DEL PROBLEMA: INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE LOS PROBLEMAS DEL DESARROLLO

Precisan Atención Temprana:

Los niños y las familias cuyos hijos presentan una condición diagnóstica con alta probabilidad de derivar en un trastorno o un retraso en el desarrollo.

- Los niños y las familias cuyos hijos presentan una demora o dificultad en el desarrollo en relación con su edad y condición madurativa.
- Los niños y las familias cuyos hijos conviven de forma continuada con situaciones de exclusión social, estrés o desajuste sostenido de la interacción familiar y funciones parentales, con alta probabilidad de derivar en un trastorno o retraso evolutivo de no mediar intervención.
- Los niños y las familias cuyos hijos precisen apoyos específicos en la crianza o se hallen en situación de vulnerabilidad evolutiva según apreciación de sus propias familias o de los recursos sociales, sanitarios o educativos.
- Los niños que se encuentran en situación de desamparo, bajo guardia y custodia de la administración pública, en acogimiento familiar extenso o ajeno.

Se establece en torno al 2-3% la prevalencia de discapacidad en la infancia. A este porcentaje hay que añadir situaciones más leves o transitorias de dificultad en el desarrollo motor, psicológico o del lenguaje, el seguimiento de los niños de bajo peso o prematuros, las dificultades del desarrollo en el ámbito emocional o las situaciones de riesgo biopsicosocial, situaciones agravadas por la fragilidad de los itinerarios de crianza y la presencia estructural de un sector de la infancia que vive en condiciones de pobreza. Todos estos factores repercuten de forma notable sobre la potencialidad evolutiva de la población infantil y elevan la población diana más allá del 10%. En nuestro país, estudios en el ámbito de la Pediatría de Atención Primaria

sitúan en torno al 11% los niños de 0 a 6 años de un cupo de Atención Primaria que presenta problemas del desarrollo.

En Estados Unidos, el informe de 2018 de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) estima que más del 16% de los niños tienen una discapacidad o retraso en el desarrollo. En una encuesta transversal nacional, la prevalencia referida por los padres de discapacidad intelectual, trastorno del espectro autista (TEA) y otros retrasos en el desarrollo en niños de 3 a 17 años osciló entre el 6 y el 15%.

El 10% de la población infantil de 0 a 6 años debe ser el objetivo de la red de Centros de Desarrollo Infantil y Atención Temprana (CDIAT) que proporcionan la prestación en España. Según datos estadísticos de 2017, la población de 0-6 años asciende a 2 552 268 y, por tanto, la población diana que precisa AT en nuestro país ascendería a 255 227. Según los datos disponibles del año 2017, hay una gran desigualdad respecto a los niños atendidos en los Programas de Atención Temprana (PAT) de las diferentes CC. AA., con variaciones desde el 9% hasta apenas alcanzar el 1%.

4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN EN LOS PROGRAMAS DE ATENCIÓN TEMPRANA

Los criterios de inclusión en los PAT se han ido modificando, según las experiencias de las diferentes CC. AA. y los recursos disponibles. Se establecen dos grandes grupos de riesgo: **riesgo biológico**, que engloba el riesgo neurológico, sensorial visual y auditivo, y el **riesgo social**.

En la **Tabla 1** quedan recogidos los factores de riesgo del recién nacido (RN).

Tabla 1. Factores de riesgo en el recién nacido (RN) que indicarían inclusión en Programa de Atención Temprana

Factores de riesgo biológico
Gran prematuro (<32 semanas)
RN con peso <1500 gramos
Encefalopatía hipóxico-isquémica
Lesión o malformación del sistema nervioso central
Infecciones graves del sistema nervioso central
Patología neuromuscular
Infecciones congénitas
Errores congénitos del metabolismo
Retraso en el crecimiento intrauterino
Hipotonía, alteración en la exploración neurológica del RN
Convulsiones neonatales
Microcefalia
Anomalías metabólicas (como hipoglucemia que precise tratamiento, hiperbilirrubinemia con exanguinotransfusión)
Anomalías congénitas
Policitemia-síndrome de hiperviscosidad (si es sintomático)
Posoperados cirugía cardiaca
Pacientes sometidos a ECMO
Enfermedad pulmonar
Ventilación mecánica prolongada
Síndromes malformativos, cromosomopatías y genopatías
Factores de riesgo ambiental
Enfermedad mental de padres o cuidadores
Drogadicción de padres o cuidadores
Malos tratos
Bajo nivel socioeconómico
Disfunción o disrupción familiar
Madre adolescente

También deberían ser incluidos en los PAT los niños que en sus 6 primeros años presenten algún signo de alarma en cualquier aspecto de su neurodesarrollo: motor, cognitivo, sensorial,

lingüístico, de interacción, conducta, emociones, vínculo, esfínteres, alimentación, sueño... Los factores de riesgo ambientales serán los mismos que en periodo neonatal.

5. ¿QUIÉN INTERVIENE EN ATENCIÓN TEMPRANA?

Intervienen profesionales de diferentes ámbitos, con una formación académica diversa y que, en ocasiones, utilizan una jerga profesional diferente; la Organización Diagnóstica para la Atención Temprana (ODAT) pretendió en su momento unificar criterios diagnósticos.

Estos ámbitos de actuación son: CDIAT, servicios sanitarios hospitalarios y de Atención Primaria, servicios educativos y servicios sociales. La **coordinación** debería ser básica, y los profesionales no disponen de un tiempo específico para realizarla; en muchas ocasiones se basa en la buena disposición, unida al conocimiento personal y a una buena relación entre los profesionales.

Hay tres perfiles pediátricos clave en los PAT: neonatólogo, pediatra de Atención Primaria y neuropediatra.

5.1. Unidades de Neonatología

Las **unidades de Neonatología** deben favorecer el inicio de la AT durante el ingreso y planificar el alta hospitalaria para que puedan establecerse las necesidades de control y seguimiento que precise el niño al marcharse a casa, la capacidad de la familia para cuidarlo, la situación socioeconómica y cultural, los medios disponibles en su entorno para que reciba los mejores cuidados y la planificación del segui-

miento. Deberían establecerse los programas de seguimiento por los diferentes especialistas sanitarios hospitalarios que pueda precisar: neonatólogo, neuropediatra, oftalmólogo, otorrinolaringólogo, nutricionista, rehabilitador, ortopeda... Y coordinar el alta con el **pediatra de Atención Primaria** y el **CDIAT** próximos a la residencia del niño. Sería deseable que los profesionales del CDIAT ya hubieran establecido contacto con la familia y con el personal sanitario durante el ingreso.

5.2. Pediatría de Atención Primaria

Para aquellos niños con signos de alarma en su desarrollo, que no presentaron factores de riesgo en periodo neonatal, el **pediatra de cabecera** es una piedra angular. Cuenta con bazas fundamentales: el conocimiento de los patrones normales de desarrollo evolutivo y la posibilidad de un control evolutivo en sucesivas consultas; goza, además, del respeto, la confianza y la proximidad de las familias. Tiene los argumentos suficientes para tomar la decisión de cuándo derivar al PAT o cuándo derivar al medio hospitalario para completar el estudio. En ambos casos debe tenerse en cuenta que se despiertan una preocupación y unas expectativas en los padres.

5.3. Neuropediatría

Según el *Libro Blanco de la Atención Temprana*, la **Neuropediatría** es una de las especialidades médicas más adecuadas para formar parte de los Equipos de Atención Temprana. El neuropediatra participa en todas las etapas de la AT: detección, diagnóstico, información e intervención. Su labor fundamental, una vez completadas las pesquisas diagnósticas, es el asesoramiento de la familia y de los profesio-

nales del equipo de AT en la comprensión del problema. Puede ser el elemento coordinador y homogeneizador de la AT, el enlace entre los CDIAT y los servicios sanitarios, distintas especialidades hospitalarias y pediatras de Atención Primaria. Es necesaria su participación activa en los programas de formación y docencia relacionados con la AT y debería participar en las campañas de sensibilización, información y formación de las familias, centros de Atención Primaria, servicios sociales, guarderías y escuelas infantiles. Debe conocer las distintas propuestas terapéuticas o métodos de intervención, así como sus fundamentos científicos y sus posibles indicaciones; puede asesorar con criterios científicos a los padres y a la administración acerca de su validez y, por tanto, ayudar en la toma de decisiones. En la actualidad, no siempre es posible la presencia del neuropediatra en los CDIAT. Sería deseable que en los PAT de las diferentes CC. AA. figure y se exija la coordinación de los CDIAT con el pediatra de Atención Primaria y el neuropediatra de referencia.

6. DIAGNÓSTICO

El proceso diagnóstico parte de un motivo de consulta y de una anamnesis detallada, haciendo especial hincapié en la historia obstétrica, los antecedentes perinatales y el desarrollo psicomotor.

Se realizará la exploración física siguiendo algunas pautas generales: observando el mayor tiempo posible en un ambiente relajado, usando un lenguaje claro y descriptivo para anotar las impresiones y un resumen final tipo “fotografía del niño”. A cualquier edad se puede seguir un esquema general: fenotipo morfológico, manchas en la piel, columna y pies,

perímetro cefálico, fenotipo conductual y exploración neurológica sistemática.

A continuación, generalmente en el ámbito hospitalario, se solicitan los exámenes complementarios pertinentes. El hecho de que sean normales no excluye “organicidad” y exige una interpretación.

Tras un análisis adecuado del motivo de consulta, anamnesis, exploración física y exámenes complementarios, se establecerá una impresión diagnóstica. El **seguimiento evolutivo** es fundamental para confirmar las hipótesis diagnósticas iniciales.

Los esfuerzos diagnósticos pretenden esclarecer en relación con el trastorno que presenta el niño:

- La repercusión **funcional**: motora, cognitiva, comportamental o sensorial.
- La **localización**: encefalopatía, medular, unidad neuromuscular, ojos u oídos.
- La **temporalidad** de la causa: **prenatal** (genética o disruptiva), **perinatal** o **posnatal**.
- Causa del problema o diagnóstico **etiológico**.

El diagnóstico etiológico no siempre es fácil y posible; además, raramente asocia una terapéutica causal. **La búsqueda del diagnóstico etiológico no debe demorar el inicio de AT: es suficiente con el diagnóstico funcional y sindrómico.** El diagnóstico en AT debe ser amplio e integrar todos los diagnósticos parciales. Todos los profesionales involucrados intervienen en el diagnóstico.

7. COMUNICACIÓN DE LA INFORMACIÓN DIAGNÓSTICA

La comunicación de la “primera mala noticia” exige planificación en equipo y formación, así como elaboración de un listado de información, tiempos y espacios adecuados. La información diagnóstica es un proceso, no un acto puntual. Todos los profesionales que intervienen en el cuidado de los niños participan en el proceso de información. Es fundamental la coordinación, evitar mensajes contradictorios y transmitir que “todos somos el mismo equipo”. La familia debe sentirse acompañada a lo largo de este proceso y es necesario comprender y respetar el proceso de duelo de cada familia. La información debe ser veraz, para ayudar a comprender y asumir el problema, y deben evitarse los términos técnicos incomprensibles. Hay que cuidar las formas: tiempo dedicado, espacios, momento seleccionado... Un perfil diagnóstico bien definido genera seguridades, aunque el diagnóstico y el pronóstico puedan considerarse graves. Se debe tener una actitud positiva, con el objetivo de mejorar la calidad de vida del niño y su familia, desarrollar al máximo sus capacidades potenciales, evitando las expectativas de “curación” alejadas de la realidad. Sería deseable empoderar a la familia para el mejor cuidado de su hijo.

8. CENTROS DE DESARROLLO INFANTIL Y ATENCIÓN TEMPRANA (CDIAT)

La AT se lleva a cabo en los diversos centros, servicios y unidades que desde los ámbitos sanitario, social y educativo atienden las necesidades de la población infantil. La AT debería considerarse como un derecho universal que tiene que realizarse en los contextos de desarrollo de los niños. El lugar idóneo para llevar a cabo

todas las acciones de la AT en unas condiciones óptimas es el CDIAT, configurado por un equipo profesional multidisciplinar especializado, en un espacio y con unas instalaciones dotadas con equipamientos específico.

La denominación CDIAT, plasmada en el *Libro Blanco de la Atención Temprana*, sintetiza la concepción actual de la AT, en la que se tienen en cuenta, además de los aspectos biológicos y de la salud, aquellos relacionados con las posibilidades de desarrollo y de aprendizaje en la infancia, con el ajuste familiar, con el bienestar personal y social de la familia, con los entornos y con las interacciones sociales.

El espacio físico, el equipamiento, la composición y especialización de sus recursos humanos, su naturaleza y especificidad de funciones, hacen que los CDIAT se configuren como servicios de carácter interdisciplinar cuyo objetivo es la atención a los niños con trastornos en el desarrollo, o con riesgo de padecerlos, y a sus familias.

Están formados por un equipo multiprofesional de carácter interdisciplinar y orientación holística, que abarca la globalidad del niño desde un punto de vista biopsicosocial. Los profesionales proceden de los ámbitos sanitario, educativo y social y tienen **formación específica en AT**. Las titulaciones de grado que pueden acceder a la formación especializada en Desarrollo Infantil y Atención Temprana, según establecen los reglamentos de posgrado de las universidades españolas, son: Pedagogía, Psicopedagogía, Psicología, Logopedia, Educación Social, Magisterio, Enfermería, Terapia Ocupacional, Fisioterapia y Medicina.

Las intervenciones en el CDIAT consisten en:

- Acogida y acompañamiento familiar.

- Valoración y seguimiento biopsicosocial.
- Intervención o tratamientos directos.
- Coordinación interna de los miembros que forman el equipo.
- Coordinación externa con el resto de profesionales que intervienen.

Se requieren equipos **muy cualificados** y un conjunto de medios y recursos materiales. La larga trayectoria y el trabajo realizado en los CDIAT durante las últimas décadas han acreditado la necesidad de contar con ellos como un elemento indispensable de la comunidad, al igual que lo son los colegios, los hospitales o los centros de salud. Los CDIAT son **espacios generadores de recursos para el niño** con algún tipo de problemática o riesgo y **también para su familia y para su entorno**. Han de tener establecidos procedimientos de actuación protocolizados y mantener certificaciones de calidad de supervisión externa que garanticen su eficacia y eficiencia.

La adecuada organización de los equipos de AT posibilita que realicen los cometidos de unificar diagnósticos, establecer los objetivos de desarrollo y los esquemas de intervención; han de diseñarse programas de intervención individuales, y revisarlos y actualizarlos periódicamente con las familias.

9. CONCLUSIONES

- La AT debería comenzar o al menos organizarse en las unidades de Neonatología, evitando intervalos libres en los que el niño de riesgo y su familia esperan la entrada en el PAT.

- La detección precoz de los niños con factores de riesgo o signos de alarma en el desarrollo es fundamental en la práctica de los **pediatras de Atención Primaria**, quienes realizarán una derivación lo más pronto posible para recibir AT.
- Los **neuropediatras** deben tener un papel fundamental en AT, ya que en muchas ocasiones es la única intervención terapéutica que pueden ofrecer a sus pacientes y sus familias.
- La AT solo precisa para su inicio el **diagnóstico funcional** o sindrómico y, a pesar de ser difícil la valoración objetiva de su eficacia, es percibida con alta satisfacción por niños, familias y profesionales implicados.
- Es fundamental la **coordinación** entre los programas de seguimiento del recién nacido de riesgo neurológico, la Neuropediatría y otras especialidades hospitalarias, los pediatras de Atención Primaria y la AT, y habría que hacerla extensible a los servicios educativos y sociales. Independientemente de los circuitos asistenciales, la familia debe percibir que se encuentra inmersa en un **“continuum asistencial”**. Esta coordinación sería más fácil si los **PAT** de nuestro país fueran **interdepartamentales** (educación, sanidad y servicios sociales), optimizando todos los recursos humanos y materiales.

BIBLIOGRAFÍA

- Aites J, Schonwald A. Developmental-behavioral surveillance, and screening in primary care. En: UpToDate [en línea]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/developmental-behavioral-surveillance-and-screening-in-primary-care>.

tal-behavioral-surveillance-and-screening-in-primary-care

- Álvarez Gómez MJ, Soria Aznar J, Galbe Sánchez-Ventura J. Importancia de la vigilancia del desarrollo psicomotor por el pediatra de Atención Primaria: revisión del tema y experiencia de seguimiento en una consulta en Navarra. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2009;11:65-87.
- Federación Estatal de Asociaciones de Profesionales de Atención Temprana. Libro Blanco de la Atención Temprana. Real Patronato de Atención a la Discapacidad [en línea]. Disponible en: <http://gat-atenciontemprana.org/wp-content/uploads/2019/05/LibroBlancoAtenci%C2%A6nTemprana.pdf>
- Federación Estatal de Asociaciones de Profesionales de Atención Temprana. Atención Temprana. La visión de los profesionales [en línea]. Disponible en: <https://gat-atenciontemprana.org/2019/05/23/atencion-temprana-la-vision-de-los-profesionales/>
- Federación Estatal de Asociaciones de Profesionales de Atención Temprana. Organización diagnóstica para la atención temprana (ODAT) [en línea]. Disponible en: <http://riberdis.cedd.net/handle/11181/2978>
- Galbe Sánchez-Ventura J, Merino Moína M, Pallás Alonso CR, Rando Diego A, Sánchez Ruiz-Cabello FJ, Colomer Revuelta J, *et al*. Detección precoz de los trastornos del desarrollo (parte 1). *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2018;20:73-8.
- Kolb B, Mychasiuk R, Muhammad A, Gibb R. Brain plasticity in the developing brain. *Progress in brain research*. 2013;207:35-64.
- Shonkoff JP, Phillips DA. From neurons to neighborhoods: the science of early childhood development. Washington, DC: National Academy Press; 2000.
- Soriano, V. Atención temprana. Análisis de las situaciones en Europa. Aspectos clave y recomendaciones. European Agency for Development in Special Needs Education [en línea]. Disponible en: https://www.european-agency.org/sites/default/files/early-childhood-intervention-analysis-of-situations-in-europe-key-aspects-and-recommendations_eci_es.pdf

Trastornos del espectro del autismo

Fernando Martín del Valle⁽¹⁾, Asunción García Pérez⁽²⁾, Rebeca Losada del Pozo⁽³⁾

⁽¹⁾Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés

⁽²⁾Hospital Fundación de Alcorcón. Alcorcón

⁽³⁾Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Martín del Valle F, García Pérez A, Losada del Pozo R. Trastornos del espectro del autismo. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:75-83.



1. INTRODUCCIÓN

Los trastornos del espectro autista (TEA) son trastornos del neurodesarrollo caracterizados por la presencia de dificultades en la comunicación e interacción social y patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento, intereses o actividades. En los últimos años estamos asistiendo a un aumento significativo de la prevalencia, llegando en algunos estudios a 1/59 habitantes. Este aumento puede ser debido a los cambios sufridos en los criterios diagnósticos, a una mayor sensibilidad para el diagnóstico o a factores etiológicos que todavía no han sido adecuadamente identificados.

En la actual clasificación del DSM-5, los TEA se encuentran dentro de los trastornos del neurodesarrollo, e incluyen lo que antes era el trastorno autista (TA), trastorno de Asperger (TAs), el trastorno desintegrativo infantil (TDI) y los trastornos generalizados del desarrollo no especificado (TGD-NOS). Los TEA son, por tanto, un grupo muy heterogéneo que incluye a personas con diferentes etiologías y, por tanto, diferentes grados de afectación.

La atención en la consulta de Neuropediatría debe ser individualizada y al mismo tiempo integrada con otros especialistas y otros niveles asistenciales. El objetivo del neuropediatra debe ser colaborar en el diagnóstico precoz, realizar el estudio etiológico, orientar a la familia sobre los tratamientos disponibles y tratar las comorbilidades.

2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los TEA se definen por la presencia de dificultades en la comunicación e interacción social y patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento, intereses o actividades. Los criterios diagnósticos pueden verse resumidos en la **Tabla 1**.

El DSM-5 establece una graduación de la gravedad de los síntomas, siendo el grado 1 si “necesita ayuda”, grado 2 si “necesita ayuda notable” y el grado 3 si “necesita ayuda muy notable”. Además, se debe especificar si presenta déficit intelectual, si existe un deterioro del lenguaje acompañante, si está asociado a una afección médica, genética o factor ambiental conocidos,

Tabla 1. Criterios DSM-5 para trastorno del espectro autista

<p>A. Déficits persistentes en la comunicación social y en la interacción social</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deficiencias en la comunicación socioemocional • Deficiencias en las conductas comunicativas no verbales utilizadas para la interacción social • Deficiencias en el desarrollo mantenimiento y comprensión de las relaciones
<p>B. Patrones restrictivos y repetitivos del comportamiento, intereses y actividades (al menos 2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acciones estereotipadas o repetitivas • Insistencia en la invariabilidad, el excesivo cumplimiento de las rutinas o los hábitos ritualizados de comportamiento verbal o no verbal • Intereses muy restringidos o fijos • Hiper- o hiporreactividad a los estímulos sensoriales
<p>C. Los síntomas deben estar presentes en las primeras fases del periodo de desarrollo</p>
<p>D. Los síntomas causan un deterioro clínicamente significativo en lo social, en lo laboral o en otras áreas importantes del funcionamiento habitual</p>
<p>E. Estas alteraciones no se explican mejor por la discapacidad intelectual o por el retraso global del desarrollo. La discapacidad intelectual y el trastorno del espectro del autismo con frecuencia coinciden; para hacer diagnósticos de comorbilidades de un trastorno del espectro del autismo y discapacidad intelectual, la comunicación social ha de estar por debajo de lo previsto para el nivel general de desarrollo</p>

asociado a otro trastorno neurológico, mental o de comportamiento, o si presenta catatonia.

Las manifestaciones clínicas pueden cambiar con la edad y no ser evidentes hasta que no aumentan las demandas del entorno, especialmente en los niños con una buena capacidad intelectual y un lenguaje conservado.

En los niños pequeños, los motivos de derivación pueden ser retraso del desarrollo psicomotor, retraso del lenguaje, irritabilidad, alteración de conducta o, directamente, por sospecha de TEA. También se puede realizar una detección precoz durante el seguimiento de recién nacidos de riesgo neurológico o de aquellos que hayan sufrido una agresión grave del sistema nervioso central.

En los niños mayores de 3 años, la sintomatología puede ser más clara, y por tanto la derivación es realizada con más frecuencia por

sospecha de TEA. Sin embargo, en ocasiones la sintomatología no es tan clara y, por tanto, la derivación puede ser por motivos diferentes como problemas de conducta, de socialización o de expresión y control emocional, problemas de aprendizaje, movimientos anormales, trastornos del lenguaje o torpeza motora.

Es importante conocer los signos de alarma que nos pueden alertar de la presencia de un TEA, especialmente en niños pequeños (**Tabla 2**).

2.1. Comorbilidades

En los TEA es frecuente la coexistencia de otras comorbilidades, tanto neurológicas como extraneurológicas, que precisan atención, ya que pueden repercutir muy negativamente en la calidad de vida. Es labor del neuropediatra identificarlas y orientar su tratamiento o derivación al especialista apropiado. Las más frecuentes son las siguientes:

Tabla 2. Signos de alarma de TEA

• No responde a su nombre para los 12 meses de edad
• No muestra objetos interesantes (punto en un avión en vuelo) para los 14 meses de edad
• No juega a “pretender” (fingir que “alimenta” de verdad a un muñeco) para los 18 meses de edad
• Evita el contacto visual y quiere estar solo
• Tiene dificultad para entender los sentimientos de otras personas o para hablar de sus propios sentimientos
• Tiene un retraso en la adquisición del habla y las competencias lingüísticas
• Repite palabras o frases una y otra vez (ecolalia)
• Da respuestas no relacionadas con las preguntas
• Se altera ante los cambios menores
• Tiene intereses obsesivos
• Aletea las manos, mueve el cuerpo o da vueltas en círculos
• Tiene reacciones inusuales a la manera en que las cosas suenan, huelen, saben, se ven o se sienten

- **Epilepsia:** hasta el 11-39% de las personas con TEA pueden presentar epilepsia, especialmente crisis parciales complejas con afectación focal de lóbulos temporales. La epilepsia aparece con más frecuencia en los casos de discapacidad intelectual grave, déficit motor, si hay algún trastorno médico subyacente o si existe una historia familiar de epilepsia. Además, son más frecuentes las alteraciones epileptiformes en el electroencefalograma (EEG). Existen dos picos de edad, en menores de 5 años y en la adolescencia.
- **Trastornos del sueño:** aparecen hasta en el 80% y asocian muchas veces un patrón de secreción de melatonina alterado. En estudios polisomnográficos se ha observado una arquitectura del sueño atípica con mayor latencia de sueño, más despertares

nocturnos, menor eficiencia de sueño, menor duración de la fase N1 y mayor duración de sueño NREM.

- **Trastornos neuropsiquiátricos:** se observa con frecuencia la presencia de TDAH, tics, ansiedad, depresión, TOC y estrés postraumático.
- **Digestivo:** es frecuente la presencia de trastornos funcionales digestivos, especialmente estreñimiento, vómitos, dolor abdominal, hiperplasia nodular linfoide, esofagitis, gastritis, duodenitis y colitis. También pueden presentar problemas nutricionales derivados de sus dietas.
- **Oftalmología:** trastornos refractivos (astigmatismo), trastornos de la visión binocular (estrabismos, parálisis oculomotoras).
- **Endocrinología:** las mujeres con TEA pueden presentar hirsutismo, irregularidades del ciclo menstrual, síndrome de ovario poliquístico y acné. Además, pueden presentar un síndrome premenstrual muy marcado y osteoporosis. En la pubertad es frecuente además que se exacerben los problemas de conducta.
- **ORL:** son frecuentes las otitis, la hipoacusia, la rinitis o la hipersensibilidad al ruido.
- **Dermatología:** además de la dermatitis atópica, se pueden ver lesiones derivadas de mordiscos, pellizcos, lesiones de rascado por eccemas o lesiones derivadas de su insensibilidad al dolor.
- **Ortopedia:** pueden presentar alteraciones de la marcha y ocasionalmente problemas

ortopédicos derivados de hábitos posturales anómalos.

- **Dental:** debido a las dificultades para mantener una buena higiene bucal se pueden observar caries y otras infecciones, en ocasiones con diagnóstico tardío.

3. PROCESO DIAGNÓSTICO

Una vez conocido el motivo de la derivación, el neuropediatra realizará la historia clínica, la exploración física y la evaluación del desarrollo psicomotor, con el fin de establecer una hipótesis diagnóstica.

Si se trata de un niño menor de 3 años y la hipótesis diagnóstica es de TEA, se valorará el desarrollo psicomotor, y se podrá aplicar cualquier escala de desarrollo según criterio del neuropediatra. Además, se valorará la sintomatología del niño en diferentes contextos. Existen escalas de *screening* que pueden ayudar a identificar a los niños que presentan rasgos TEA y precisan un estudio más profundo, como el M-CHAT o el SCQ, que pueden ser útiles en la consulta. En los niños mayores se podrían utilizar escalas específicas de síndrome de Asperger. Si el diagnóstico no está claro, puede ser útil la utilización de instrumentos como el ADOS-2 o la entrevista ADI-R, aunque el diagnóstico final se hará siempre según los criterios DSM-5 o CIE-11. En ocasiones puede ser necesario derivar a otros profesionales de Salud Mental más especializados en el diagnóstico del TEA.

Una vez establecida la hipótesis diagnóstica de TEA se orientarán los estudios complementarios que sean necesarios para llegar a un diagnóstico etiológico y se valorará la posible

presencia de comorbilidades tanto neurológicas como extraneurológicas. Se puede ver un resumen de la labor del neuropediatra en el seguimiento del niño con TEA en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Abordaje del niño con TEA en la consulta de Neuropediatría

<p>Estudio inicial</p> <ul style="list-style-type: none"> • Historia clínica • Antecedentes familiares • Exploración física y neurológica completa • Confirmación del diagnóstico o derivación, si precisa, a otros especialistas • Inicio del estudio etiológico con pruebas de primer nivel
<p>Seguimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consejo genético según resultados • Diagnóstico etiológico mediante estudio secuencial • Despistaje de trastornos neurológicos y extraneurológicos • Refuerzo de aprendizaje de estrategias de manejo • Orientación sobre terapias • Coordinación con el resto de especialistas

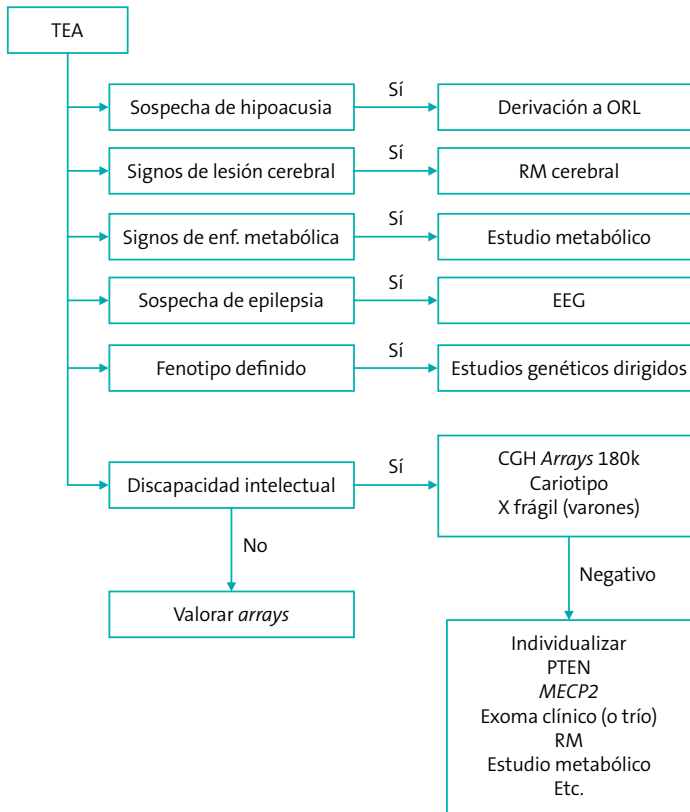
3.1. Exploraciones complementarias en el paciente con TEA

El rendimiento de las pruebas complementarias en el TEA es bajo, entre 25-35%. Puede ser necesario realizarlas para identificar comorbilidades que puedan tener implicación para el tratamiento o en el asesoramiento genético. Se recomienda realizar un estudio secuencial, siempre guiado por los signos clínicos, y según la disponibilidad de pruebas en cada centro (**Figura 1**).

3.1.1. Estudios genéticos

Para la mayoría de los casos de TEA no existen signos que indiquen una alteración genética específica. Pueden dirigirse estudios a

Figura 1. Estudios complementarios en el paciente con TEA



¹ Se recomienda realizar siempre una analítica con perfil metabólico: hemograma, bioquímica general con ácido úrico y colesterol, lactato, amonio y gasometría.

² La extensión del estudio dependerá de características individuales como el grado de discapacidad intelectual, coexistencia de rasgos dismórficos o la presencia de otras alteraciones neurológicas o extraneurológicas.

patologías concretas, pero la mayoría de las veces nos debemos regir por un algoritmo de actuación:

- Estudio del árbol genealógico de tres generaciones.
- Evaluación clínico-genética detallada (dismorfología).
- Si existe sospecha de algún síndrome genético concreto, se recomienda realizar estudio dirigido.
- *Micro-arrays* por CGH: se encuentran variaciones en el número de copia (CNV) clínicamente significativas hasta en un 10%. Las más comunes están localizadas en los cromosomas 15q11-13, 16p11 y 22q11-13. Está

especialmente indicado en casos de TEA con discapacidad intelectual, aunque también puede realizarse en aquellos casos en los que no exista ninguna otra causa aparente.

- El cariotipo está indicado cuando se sospecha una aneuploidía o historia de abortos repetidos que sugieren reordenamientos cromosómicos.
- Estudio de X-frágil: en todos los varones, aunque no tengan el fenotipo característico. En mujeres se recomienda en caso de discapacidad intelectual con sospecha de patrón de herencia ligada al cromosoma X, si hay antecedentes de síndrome de X-frágil o un fallo ovárico prematuro.
- Estudio de *MECP2* para el estudio de síndrome de Rett: en niñas con TEA y discapacidad intelectual, sobre todo si hay regresión en el desarrollo, microcefalia o estereotipias manuales.
- Estudio de *PTEN*: en pacientes que tengan macrocefalia ($PC > 2,5 DS$), lipomatosis o poliposis intestinal.
- Secuenciación completa del exoma o del genoma en el autismo. En los últimos años se han podido identificar, mediante la secuenciación del exoma, 102 genes de riesgo de autismo. Se debe valorar individualmente su realización y puede estar indicado en casos de afectación moderada-grave o con afectación multisistémica.

Se debe realizar consejo genético tanto a pacientes con resultados genéticos negativos, para informar sobre el riesgo de recurrencias, como a pacientes con etiología genética defi-

nida, para información sobre comorbilidades, tratamientos y pronóstico.

3.1.2. Neuroimagen

Las pruebas de neuroimagen se realizan en función de los datos clínicos si son sugestivos de lesión cerebral: focalidad neurológica en la exploración física o electroencefalograma (EEG), alteraciones del perímetro cefálico, alteraciones graves del tono muscular, regresión del desarrollo psicomotor, discapacidad intelectual, epilepsia, alteraciones del nivel de conciencia.

3.1.3. Electroencefalograma

Se debe realizar en casos en los que se sospeche epilepsia y en aquellos pacientes que presenten una regresión en el lenguaje, para descartar síndrome de Landau-Kleffner.

3.1.4. Metabolopatías

Se recomienda realizar una analítica básica con perfil metabólico como *screening* de alteraciones metabólicas (pruebas de primer nivel), especialmente si existe retraso psicomotor en menores de 3 años, o si no se han realizado las pruebas metabólicas al nacimiento. Posteriormente, realizar estudio neurometabólico si presenta: alteración en la analítica inicial, epilepsia refractaria, afectación multisistémica y de otros órganos, acidosis láctica, vómitos recurrentes, anemia grave, alteraciones cutáneas no filiadas, regresión psicomotora progresiva, trastornos del movimiento, microcefalia, hipotonía, ataxia, trastorno del sueño grave, agresividad o alteraciones en la neuroimagen que sugieran enfermedad metabólica.

Siempre hay que individualizar cada caso antes de hacer un estudio metabólico ampliado.

- **Analítica básica:** hemograma, bioquímica general, lactato, amonio y gasometría.
- **Pruebas de primer nivel:** aminoácidos en sangre; ácidos orgánicos en orina con determinación de 4-hidroxiбутírico, test SAI-CAR, biotinidasa en sangre, creatina y guanidinoacetato en orina, 7-DH-colesterol y colesterol en sangre.
- **Estudio ampliado:** purinas y pirimidinas en orina, folato en LCR, DNA mitocondrial en sangre o biopsia músculo.

3.1.5. Valoración por ORL

Se debe derivar a ORL a todos los pacientes que presenten un retraso en el desarrollo psicomotor junto con rasgos TEA, especialmente en aquellos que no hayan desarrollado lenguaje o que presenten un retraso en el mismo. En estos casos habría que derivar a ORL para valoración de la audición.

3.1.6. Oftalmología

Se recomienda descartar déficit visual, ya que puede interferir en la adquisición del lenguaje escrito y dificultar la interacción social. Además, se deben descartar estigmas de infección congénita en retina.

4. TRATAMIENTOS

En cuanto al tratamiento de los TEA debemos diferenciar las terapias específicas para la mejora de la sintomatología nuclear y los trata-

mientos dirigidos a las patologías comórbidas, que además pueden incidir indirectamente en la sintomatología autista.

4.1. Intervenciones específicas para el autismo

El diagnóstico de autismo no establece los tratamientos necesarios, que deben ser individualizados y contextualizados según el perfil de limitaciones y puntos fuertes del paciente. La naturaleza, intensidad y extensión del apoyo terapéutico será diferente para cada individuo, según la edad, capacidad y contexto familiar y social.

Algunas intervenciones son:

- **Intervención temprana** basada en el desarrollo infantil, para mejorar el aprendizaje y la adquisición de habilidades.
- **Terapias de comunicación social basadas en el desarrollo.** Diseñadas para facilitar la comunicación social entre los niños muy pequeños y sus padres, creando oportunidades para la atención compartida, la iniciación social del niño y el juego espontáneo.
- **Intervenciones basadas en el análisis conductual aplicado (ABA):** refuerzo, modelado, incitación, aproximación parcial para aumentar las habilidades, etc.
- **Intervenciones conductuales naturales orientadas al desarrollo y conductas adaptativas,** tras un análisis funcional y elaboración de hipótesis sobre la función de las conductas observadas.
- **Programas de padres de manejo de comportamientos,** para mejorar la comprensión

sobre el autismo, fomentar habilidades sociales y comunicativas o gestionar comportamientos difíciles. También, para identificar factores ambientales que pueden limitar el progreso o la calidad de vida.

- **Programas de habilidades sociales.**
- **Entrenamiento de habilidades cognitivas (entrenamiento de habilidades organizacionales).**
- **Terapia del habla y del lenguaje** para mejorar la comprensión y la comunicación espontánea. Pueden ser útiles los sistemas alternativos o aumentativos de comunicación.
- En cuanto a la escolarización, sea cual sea el modelo, el **profesorado** debe ser consciente de las vulnerabilidades del alumnado con autismo y, en particular, del alto riesgo de explotación, intimidación y abuso. Para reducir este riesgo, deberán ayudarles en su orientación e identidad, y en cómo proteger su seguridad en internet, cómo reconocer y denunciar la intimidación y cómo fomentar la autoestima.

4.2. Tratamiento de las comorbilidades

Más del 95% de personas con autismo tienen por lo menos otro trastorno, y muchos tienen múltiples. Todos deben recibir tratamiento adecuado a sus afecciones comórbidas, intentando facilitar su atención médica (**Tabla 4**). Los tratamientos farmacológicos deben ser los mismos que en el resto de pacientes, pero hay que tener en cuenta que los efectos secundarios de algunos fármacos pueden ser más frecuentes en los pacientes con TEA, o que estos pueden precisar dosificaciones diferentes.

En el caso de alteraciones de comportamiento, se recomienda un enfoque biopsicosocial como primer abordaje, especialmente si no se ha identificado ningún trastorno mental o físico coexistente.

4.3. Tratamientos con baja o ninguna evidencia

No existe ninguna evidencia de la utilidad de tratamientos con dietas de exclusión en la mayoría del TEA, y solo estaría indicado realizarlas si existe una comorbilidad digestiva. Tampoco están indicados los tratamientos de quelación. Otros tratamientos alternativos como el *neurofeedback*, comunicación facilitada, en-

Tabla 4. Tratamiento de las comorbilidades

Epilepsia	<ul style="list-style-type: none"> • Fármacos anticrisis epilépticas (FACE)
TDAH	<ul style="list-style-type: none"> • Estimulantes • Alfa-2 adrenérgicos • Otros
Ansiedad	<ul style="list-style-type: none"> • SSRI • Duales • Neurolépticos • Raramente BDZ
TOC	<ul style="list-style-type: none"> • inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) • Clomipramina • Neurolépticos
Trastornos del ánimo	<ul style="list-style-type: none"> • inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) • Duales • Neurolépticos
Irritabilidad, psicosis	<ul style="list-style-type: none"> • Neurolépticos • FAE • Clonidina • Guanfacina
Sueño	<ul style="list-style-type: none"> • Hierro • Melatonina con triptófano

trenamiento en integración auditiva, ácidos grasos omega-3 u oxigenoterapia hiperbárica tampoco disponen de evidencia científica que los respalde, por lo que tampoco se deben recomendar.

BIBLIOGRAFÍA

- American Psychiatric Association. Autism spectrum disorder. En: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5.ª edición. Arlington (VA): American Psychiatric Association; 2013.
- Fuentes J, Hervás A, Howlin P; Grupo de Trabajo de ESCAP para el Autismo. Guía práctica para el autismo de ESCAP: resumen de las recomendaciones basadas en la evidencia para su diagnóstico y tratamiento. European Child & Adolescent Psychiatry [en línea]. Disponible en: https://www.observatoriodelainfancia.es/ficherosoia/documentos/7203_d_GuiaAutismo-ESCAP.pdf
- Griesi-Oliveira K, Sertié AL. Autism spectrum disorders: an updated guide for genetic counseling. Einstein (Sao Paulo). 2017;15(2):233-38.
- Hughes R, Poon WY, Harvey AS. Limited role for routine EEG in the assessment of staring in children with autism spectrum disorder. Arch Dis Child. 2015;100:30.
- Hyman SL, Levy SE, Myers SM; Council on Children with Disabilities, Section on Developmental and Behavioral Pediatrics. Identification, evaluation, and management of children with autism spectrum disorder. Pediatrics. 2020;145(1):e20193447.
- Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE). Autism spectrum disorder in under 19s: support and management [en línea]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg170>
- Jobski K, Höfer J, Hoffmann F, Bachmann C. Use of psychotropic drugs in patients with autism spectrum disorders: a systematic review. Acta Psychiatr Scand. 2017;135: 8-28.
- Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. Lancet. 2018;392(10146):508-20.
- Satterstrom FK, Kosmicki JA, Wang J, Breen MS; Autism Sequencing Consortium; iPSYCH-Broad Consortium; *et al*. Large-Scale Exome Sequencing Study Implicates Both Developmental and Functional Changes in the Neurobiology of Autism. Cell. 2020;180(3):568-84.

Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)

Concepción Escofet Soteras⁽¹⁾, Manuel Antonio Fernández Fernández⁽²⁾, Carme Torrents Fenoy⁽¹⁾, Fernando Martín del Valle⁽³⁾, Gonzalo Ros Cervera⁽⁴⁾, Irene Sofía Machado Casas⁽⁵⁾

⁽¹⁾Unidad de Neuropediatría. Hospital de Sabadell. Corporación Sanitaria Parc Taulí. Sabadell. Barcelona

⁽²⁾Instituto Andaluz de Neurología Pediátrica. Sevilla

⁽³⁾Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés. Madrid

⁽⁴⁾Hospital Universitario del Vinalopó. Elche. Alicante

⁽⁵⁾Hospital Universitario San Cecilio. Granada

Escofet Soteras C, Fernández Fernández MA, Torrents Fenoy C, Martín del Valle F, Ros Cervera G, Machado Casas IS. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). *Protoc diagn ter pediatr*. 2022;1:85-92.



1. INTRODUCCIÓN

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es un trastorno del neurodesarrollo prevalente en la edad pediátrica, que llega a afectar en algunos estudios hasta al 7% de los niños en edad escolar¹ y persiste en el 4,5% de los adultos. Su presencia puede producir una importante repercusión en el niño tanto a nivel académico como en sus relaciones personales o a nivel familiar, por lo que es muy importante tratar de identificarlo lo antes posible y realizar un correcto abordaje tanto desde el ámbito médico como desde el educativo.

2. ETIOLOGÍA

El TDAH es un trastorno orgánico de origen multifactorial, pero eminentemente genético, con una heredabilidad superior al 70%². Los estudios de neuroimagen estructural y funcional de personas con TDAH muestran anomalías en estructuras cerebrales (región

prefrontal, ganglios de la base y cerebelo, entre otras) que producen un desequilibrio en el funcionamiento normal de los neurotransmisores en estas regiones del sistema nervioso central³.

En términos generales, se produce una alteración de la recaptación presináptica de dopamina y noradrenalina que desequilibra el funcionamiento de los circuitos frontoestriado, mesolímbico o frontocerebeloso. Esta situación desencadena un funcionamiento anómalo de los mecanismos de autocontrol y función ejecutiva de nuestro cerebro, lo cual ocasiona los síntomas que percibimos en el día a día y las manifestaciones clínicas habituales en el TDAH.

3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas nucleares del TDAH se concretan en problemas en el control de la atención, el movimiento o los impulsos. Estas alteraciones

deben iniciarse en la infancia (antes de los 12 años), manifestarse en 2 o más ambientes y producir una repercusión en la vida social, familiar o académica del paciente (**Tabla 1**).

En la actualidad también se considera muy relevante un síntoma complementario conocido como disregulación emocional, en referencia a la dificultad para el control de las emociones,

aunque no se incluye dentro de los criterios diagnósticos del TDAH.

Frecuentemente el TDAH se presenta de manera concurrente con otros trastornos del neurodesarrollo y procesos neurológicos relacionados, o con patología psiquiátrica. Estos trastornos se conocen como comorbilidades⁴ y dentro de la amplia variedad existente des-

Tabla 1. Criterios DSM-5 para el diagnóstico de TDAH

A. Patrón persistente de inatención, hiperactividad e impulsividad que interfiere con el funcionamiento o el desarrollo, que se caracteriza por:

A.1. Inatención: 6 o más durante al menos 6 meses

- Falla en prestar la debida atención a detalles o por descuido se cometen errores en las tareas escolares, en el trabajo o durante otras actividades
- Tiene dificultades para mantener la atención en tareas o actividades recreativas
- Parece no escuchar cuando se le habla directamente
- No sigue las instrucciones y no termina las tareas escolares, los quehaceres o los deberes laborales
- Tiene dificultad para organizar tareas y actividades
- Evita, le disgusta o se muestra poco entusiasta en iniciar tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido
- Pierde cosas necesarias para tareas o actividades
- Se distrae con facilidad por estímulos externos
- Olvida las actividades cotidianas

A.2. Hiperactividad e impulsividad: 6 o más durante al menos 6 meses

- Juguetea con o golpea las manos o los pies o se retuerce en el asiento
- Se levanta en situaciones en que se espera que permanezca sentado
- Es incapaz de jugar o de ocuparse tranquilamente en actividades recreativas
- Está „ocupado” actuando como si „lo impulsara un motor”
- Habla excesivamente
- Responde inesperadamente o antes de que se haya concluido una pregunta
- Con frecuencia le es difícil esperar su turno
- Con frecuencia interrumpe o se inmiscuye con otros

B. Algunos síntomas estaban presentes antes de los 12 años

C. Varios síntomas están presentes en dos o más contextos

D. Los síntomas interfieren con el funcionamiento social, académico o laboral

E. Los síntomas no se producen exclusivamente durante el curso de la esquizofrenia o de otro trastorno psicótico y no se explican mejor por otro trastorno mental

Especificar la presentación: inatenta, combinada o hiperactiva/impulsiva

Especificar si está en **remisión parcial**

Especificar la **gravedad actual: leve, moderado o grave**

tacan, por su elevada frecuencia, trastornos específicos del aprendizaje, como la dislexia, y trastornos de conducta, como el trastorno negativista desafiante (Tabla 2).

4. CLAVES DIAGNÓSTICAS

Para realizar un adecuado proceso diagnóstico de TDAH es fundamental una recogida detallada de información que incluya todos los antecedentes familiares y personales, desde el momento de la gestación hasta el de la consulta, con especial atención a posibles factores genéticos hereditarios y gestacionales, como la

prematuridad, el bajo peso al nacer y el consumo de alcohol, tabaco y otros posibles tóxicos. También es imprescindible realizar una cronología detallada del desarrollo psicomotor que incluya la progresión del aprendizaje escolar.

En relación con la valoración de los criterios diagnósticos, síntomas y repercusiones clínicas existentes, es imprescindible la recogida de información sobre el proceso evolutivo del cuadro desde el momento de detección de las primeras manifestaciones por parte del entorno del paciente. Para ello, es importante reunir información procedente de diferentes ambientes, como el familiar y el escolar en el caso de niños y adolescentes, o el personal y el laboral en el caso de los adultos. En la actualidad contamos con la existencia de diversos cuestionarios estandarizados que nos permiten recoger una gran cantidad de información de todos los ambientes de forma sencilla. Los más utilizados en nuestro medio son el test EDAA y la traducción del cuestionario de Conners. También se pueden utilizar otros como el ADHD Rating Scale-IV o el SNAP-IV. Existen cuestionarios de psicopatología general, como la escala de Achenbach, el sistema BASC de evaluación de conducta en niños y adolescentes o el cuestionario de capacidades y dificultades SDQ, que también pueden ser útiles. Finalmente, el diagnóstico se realizará según los criterios DSM-5 o CIE-11.

Otro de los aspectos fundamentales es la realización de una exploración física general y neurológica que nos permita descartar la existencia de algún tipo de patología orgánica concomitante, directamente relacionada con el propio TDAH. También hay que realizar una exploración psicopatológica para descartar trastornos neuropsiquiátricos que puedan ser causantes de la sintomatología del paciente.

Tabla 2. Comorbilidades del TDAH

<p>Trastornos neurológicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trastornos del aprendizaje <ul style="list-style-type: none"> – Dislexia – Disortografía – Discalculia – Trastorno del aprendizaje no verbal (TANV) • Trastornos de la comunicación • Trastorno del desarrollo de la coordinación motora • Tics / síndrome de Tourette • Trastorno del espectro autista • Discapacidad intelectual • Trastornos del sueño
<p>Trastornos psiquiátricos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trastorno de conducta • Trastorno negativista desafiante • Trastornos del estado de ánimo <ul style="list-style-type: none"> – Depresión – Ansiedad • Trastorno obsesivo compulsivo (TOC)
<p>Otros:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abuso de sustancias • Conductas de riesgo

Con toda la información recopilada y la valoración clínica mediante observación, entrevista directa y exploración física, el profesional debe proceder al diagnóstico, valorando la repercusión real, a nivel cualitativo y cuantitativo, sobre la funcionalidad del individuo y su entorno.

5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial del TDAH incluye múltiples patologías médicas o psiquiátricas, por lo que siempre es importante realizar una historia clínica completa y una exploración neurológica exhaustiva.

Entre las patologías médicas destaca:

- Epilepsia de ausencia: los episodios de desconexión pueden simular un déficit de atención.
- Alteraciones tiroideas, que se pueden manifestar como inquietud motora (hipertiroidismo) o apatía y cansancio (hipotiroidismo).
- Síndrome de piernas inquietas: las alteraciones sensitivas pueden hacer que el niño se mueva más de lo habitual, simulando hiperactividad.
- Trastornos del sueño: la privación de sueño en los niños se puede manifestar como inquietud motora o irritabilidad y repercutir negativamente en el rendimiento escolar.
- Otros: otras enfermedades como la enfermedad celíaca, anemias y, en algunos casos, tumores cerebrales o cuadros neurodegenerativos pueden manifestarse como TDAH, generalmente con características atípicas.

Entre las patologías psiquiátricas debemos tener en cuenta:

- Trastornos del estado de ánimo: tanto la ansiedad como la depresión se pueden manifestar de manera similar al TDAH.
- Trastorno de conducta, o trastorno oposicionista desafiante: aunque también presentan comportamiento disruptivo, su conducta se caracteriza más por intención de dañar, ausencia de remordimiento, hostilidad o rebeldía.
- Trastorno de adaptación: suele haber un inicio reciente con un claro desencadenante.
- Trastorno bipolar: se manifiesta por un estado de ánimo expansivo, con grandiosidad y manía.

También es importante realizar el diagnóstico diferencial con otros trastornos del neurodesarrollo como son:

- Discapacidad intelectual.
- Trastornos del espectro autista.
- Trastornos específicos del aprendizaje.
- Tics / Síndrome de la Tourette.
- Altas capacidades.

6. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El diagnóstico es clínico, pero puede estar indicada la realización de pruebas complementarias para descartar otras patologías, siempre orientadas por la historia clínica:

- Electroencefalograma (EEG): si se sospechan ausencias o algún otro tipo de crisis epiléptica.
- Analítica de sangre: hemograma, TSH, *screening* de celiacía, ferritina, creatina quinasa.
- RM cerebral: solo si se sospecha un daño cerebral, si hay anomalías en la exploración neurológica o si se sospecha un cuadro neurodegenerativo.
- Valoración neuropsicológica: aunque no es imprescindible para el diagnóstico, sí es muy recomendable para valorar el rendimiento cognitivo, descartar otros trastornos del aprendizaje, valorar las funciones ejecutivas y objetivar la capacidad de atención⁵.

Existen otras pruebas que actualmente no se realizan en la práctica clínica, como los estudios de secuenciación genética, pruebas de neuroimagen funcional, estudio de neurotransmisores o EEG cuantificado, cuyo uso hoy en día se limita a la investigación.

7. TRATAMIENTO

Como toda afección crónica, el manejo del TDAH requiere de un abordaje integral, en el que el médico responsable coordine todas las acciones encaminadas a mejorar la calidad de vida del paciente. Se debe coordinar la atención por parte del pediatra de Atención Primaria, del neuropsicólogo y de los terapeutas escolares, así como integrar las expectativas y objetivos del niño/adolescente y de sus padres. El primer paso es informar sobre el trastorno, qué se puede esperar que mejore y qué estrategias de intervención podemos ofrecer. Establecer objeti-

vos realistas es el primer paso para valorar los avances que se consigan.

El tratamiento tradicionalmente aceptado como más efectivo para el TDAH ha sido denominado como multimodal en base a las conclusiones de un estudio clásico (MTA) que comparó la utilidad del tratamiento farmacológico con metilfenidato (en diferentes pautas) con el uso de terapia cognitivo conductual y la combinación de ambos. Los resultados fueron claros a favor de la opción de tratamiento combinado⁶.

Dentro de los **tratamientos no farmacológicos** se encuentra la psicoeducación y la psicoterapia, los cuales deben ser el tratamiento de elección en los menores de 6 años. Se debe realizar una intervención psicoeducativa con los padres, que puede realizarse de manera individual o grupal, e intervenciones psicopedagógicas en la escuela, que incluyan refuerzo educativo, adaptaciones metodológicas, entrenamiento en técnicas y hábitos de estudio, fomento de la autonomía y la autoestima y terapia relacional.

En cuanto a la psicoterapia, la que más evidencia tiene es la terapia conductual, que debe ser la primera opción en el TDAH del preescolar (4-5 años). La terapia conductual junto a los cambios en el ambiente permite mejorar la interacción entre padres e hijos y reducir las conductas disruptivas, de manera que se favorezca el aprendizaje, junto a las adaptaciones metodológicas y ambientales en el aula.

Respecto a los **tratamientos farmacológicos**, los fármacos autorizados para el tratamiento del TDAH se dividen en dos grupos en función del perfil principal de su mecanismo de acción: **estimulantes y no estimulantes**. Están indicados en niños mayores de 6 años y adolescentes, se

pueden introducir en cualquier momento en el que no se observe mejoría con la terapia conductual y siempre de acuerdo con el deseo de los padres y el niño.

Los fármacos estimulantes actúan como inhibidores selectivos de la recaptación presináptica de la dopamina. El más conocido, por ser el más antiguo, es el **metilfenidato**, pero también se encuentra en este grupo la **lisdexanfetamina**, la cual también actúa como inhibidor de la recaptación presináptica de noradrenalina.

Contamos con diferentes tipos de metilfenidato en función de la duración de su efecto, la

presentación y el perfil de liberación; de forma que podemos planificar un tratamiento muy individualizado en función de la edad, el perfil y las necesidades individuales de cada paciente (**Tabla 3**). La lisdexanfetamina tiene un efecto similar, pero con una duración del efecto de unas 13 horas⁷.

Los fármacos no estimulantes actúan de forma exclusiva sobre el metabolismo de la noradrenalina. De forma general, actúan como inhibidores selectivos de la recaptación presináptica de la noradrenalina, como es el caso de la **atomoxetina**, pero también actúan como activadores de los receptores alfa-2 postsináp-

Tabla 3. Tratamientos farmacológicos

Fármaco	Presentaciones	Efecto	Ventajas	Efectos secundarios
Psicoestimulantes				
Metilfenidato (MFD)				
MFD liberación inmediata	5, 10, 20 mg	4 horas	<ul style="list-style-type: none"> • Permite ajustar la dosis • Pauta flexible • Barato 	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de apetito • Pérdida de peso • Palpitaciones, cefalea
MFD liberación modificada (50/50 y 30/70)	5, 10, 20, 30, 40, 50, 60 mg	8 horas	<ul style="list-style-type: none"> • Cubre toda la mañana • Se puede abrir la cápsula 	<ul style="list-style-type: none"> • Labilidad emocional
MFD liberación prolongada OROS	18, 27, 36, 54 mg	10-12 horas	<ul style="list-style-type: none"> • Efecto progresivo • Mayor duración 	
• Lisdexanfetamina (LDX)				
Lisdexanfetamina	30, 50, 70 mg	13 horas	<ul style="list-style-type: none"> • Larga duración • Se puede abrir 	<ul style="list-style-type: none"> • Insomnio, • Pérdida de apetito • Alteraciones digestivas • Mareo
• No psicoestimulantes				
Atomoxetina	10, 18, 25, 40, 60, 80, 100 mg Jarabe 4 mg/ml	24 horas	<ul style="list-style-type: none"> • Control de tics e impulsividad • Útil si hay ansiedad 	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de apetito • Mareo • Síntomas digestivos
Guanfacina liberación prolongada	1, 2, 3, 4 mg	24 horas	<ul style="list-style-type: none"> • Control de tics e impulsividad 	<ul style="list-style-type: none"> • Ganancia de peso • Somnolencia

tics, como es el caso de la **guanfacina**. Se administran normalmente una vez al día y tienen mayor efecto en el control de la impulsividad y de los tics.

El tratamiento debe ser individualizado, debe cubrir todo el día (mañana y tarde), debe mejorar las comorbilidades y tiene que ser bien tolerado.

Los efectos secundarios más importantes de los fármacos estimulantes son la pérdida de apetito y de peso. En algunos casos pueden producir alteración del sueño, especialmente cuando se dan dosis por la tarde. Es frecuente la aparición de cefalea o dolor abdominal en los primeros días de su administración, pero normalmente estos efectos desaparecen en poco tiempo. También se ha descrito la aparición de labilidad emocional, nerviosismo o hipertensión, por lo que es recomendable realizar un control clínico 1-2 meses después del inicio del tratamiento y siempre que haya un cambio de dosis.

En relación con los controles recomendados, se establece la necesidad de realizar la medición periódica de parámetros como el peso, la talla y la tensión arterial, tanto previo al inicio del tratamiento como *a posteriori*, y en los cambios de dosis o pauta de tratamiento. Esto es debido a que se han detectado cambios estadísticamente significativos en dichos parámetros, aunque sin repercusión clínicamente significativa de forma general.

Para finalizar, también es importante mencionar las terapias alternativas que no han demostrado eficacia. Las terapias denominadas alternativas o complementarias no están basadas en la evidencia científica y no solo no son efec-

tivas, sino que pueden ser contraproducentes, ya que pueden generar efectos no deseados⁸.

Las diversas terapias complementarias utilizadas para el tratamiento del TDAH, sin base científica demostrada, incluyen la homeopatía, las flores de Bach, las dietas sin gluten o caseína, los diferentes métodos de estimulación auditiva, la terapia optométrica comportamental o los diferentes sistemas de estimulación visual. No solo no han demostrado utilidad, sino que algunas de ellas pueden producir daño, como las terapias con megadosis de vitaminas o la quelación, además de incurrir en gastos innecesarios y pérdidas de tiempo y oportunidades.

8. SEGUIMIENTO

La detección del TDAH puede partir de la escuela, de la familia o del pediatra de Atención Primaria. En los casos leves podrá ser el pediatra el que realice la historia clínica, recopile la información pertinente de la familia y del colegio, y realice el diagnóstico de TDAH, iniciando el tratamiento en los casos leves sin comorbilidad.

En los casos con sintomatología moderada-grave o con comorbilidad se derivará al paciente a Neuropediatría o a Salud Mental para la realización del diagnóstico diferencial y el inicio o ajuste del tratamiento.

Se recomienda revisar a todos los pacientes con tratamiento al menos 1-2 meses después de iniciar el tratamiento y posteriormente cada 6 meses, para ajustar la dosis de medicación, valorar la presencia de efectos secundarios y controlar el peso, la talla y la tensión arterial.

El tratamiento farmacológico debe administrarse todos los días, incluidos los fines de semana, realizando descansos únicamente en los casos en los que la sintomatología no persista en las vacaciones (por ejemplo, un niño con TDAH de presentación inatenta con repercusión casi exclusiva a nivel académico) o en los casos en los que aparezcan efectos secundarios (por ejemplo, pérdida de apetito importante).

Se recomienda revisar conjuntamente con el paciente de manera periódica los beneficios y riesgos de la medicación, y decidir sobre su continuidad⁹. En los casos de inatención se puede empezar un curso sin medicación y valorar la evolución. En los casos de hiperactividad-impulsividad, la retirada de la medicación se puede hacer durante las vacaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Rowland AS, Skipper BJ, Umbach DM, Rabiner DL, Campbell RA, Naftel AJ, *et al.* The prevalence of ADHD in a population-based sample. *J Atten Disord.* 2015;19(9):741-54.
- Faraone SV, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry.* 2019;24(4):562-75.
- Samea F, Soluki S, Nejati V, Zarei M, Cortese S, Eichhoff SB, *et al.* Brain alterations in children/adolescents with ADHD revisited: A neuroimaging meta-analysis of 96 structural and functional studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019;100:1-8.
- Reale L, Bartoli B, Cartabia M, Zanetti M, Costantino MA, Canevini MP, *et al.* Comorbidity prevalence and treatment outcome in children and adolescents with ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2017;26(12):1443-57.
- Abramov DM, Cunha CQ, Galhanone PR, Alvim RJ, De Oliveira AM, Lazarev VV. Neurophysiological and behavioral correlates of alertness impairment and compensatory processes in ADHD evidenced by the Attention Network Test. *PLoS One.* 2019;14(7):e0219472.
- Martínez-Núñez B, Quintero J. Update the Multimodal Treatment of ADHD (MTA): twenty years of lessons. *Actas Esp Psiquiatr.* 2019;47(1):16-22.
- Caye A, Swanson JM, Coghill D, Rohde LA. Treatment strategies for ADHD: an evidence-based guide to select optimal treatment. *Mol Psychiatry.* 2019;24:390-408.
- Sarris J, Kean J, Schweitzer I, Lake J. Complementary medicines (herbal and nutritional products) in the treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): a systematic review of the evidence. *Complement Ther Med.* 2011;19(4):216-27.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE guideline [NG87]. Attention deficit hyperactivity disorder: Diagnosis and management [en línea]. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ng87.

Trastornos de sueño en niños

Miguel Carmona Belda, Marina Caner Faig, Júlia Rúbies Olives, Elena Miravet Fuster

Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca

Carmona Belda M, Caner Faig M, Rúbies Olives J, Miravet Fuster E. Trastornos de sueño en niños. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:93-101.



1. INTRODUCCIÓN

Los trastornos del sueño en la edad pediátrica suponen un problema de salud pública por su alta prevalencia. Alrededor de un tercio de los niños y adolescentes sufren en algún momento algún problema o trastorno de sueño, y esta cifra es mucho mayor sobre todo en niños con trastornos del neurodesarrollo (p. ej., autismo, síndrome de Smith-Magenis...), alcanzando cifras de prevalencia de hasta el 85-90%.

La valoración del sueño debe estar incluida en la consulta rutinaria del pediatra de Atención Primaria. Hay que diferenciar entre problemas de sueño y trastornos de sueño. Los problemas del sueño son patrones de sueño que son insatisfactorios para los padres, el niño o el pediatra (p. ej., despertares nocturnos, fisiológicos, en niños <3 años), mientras que los trastornos del sueño son una alteración real de la función fisiológica del sueño.

2. CONCEPTO Y FISIOLÓGIA DEL SUEÑO EN LA EDAD PEDIÁTRICA

El sueño es el resultado de la interacción de diferentes áreas a nivel del troncoencéfalo,

diencefalo y corteza cerebral a lo largo de un proceso evolutivo que empieza de forma prenatal y es gobernado por factores madurativos, constitucionales y genéticos.

En el adulto las fases de un ciclo de sueño son:

- **Fase NREM** (*non rapid eye movement*), que comprende tres fases, desde la fase N1 de adormecimiento (minutos), pasando por la fase N2 (50% del sueño total) o sueño ligero, hasta la fase N3, que corresponde al sueño profundo y reparador.
- **Fase REM** (*rapid eye movement*) o sueño paradójico. Es la fase de mayor relajación muscular, con movimientos oculares rápidos. Aparecen los sueños emocionales activos.

3. EVOLUCIÓN FISIOLÓGICA DEL SUEÑO

En el recién nacido a término se identifican dos fases de sueño: **sueño activo** (movimientos oculares con ojos cerrados, atonía axial con posibles mioclonías, movimientos faciales: sonrisas, muecas) y **sueño tranquilo** (conducta tranquila, sin movimientos corporales y con una respiración regular). Hasta los 3 meses de edad,

el lactante pasa de la vigilia al sueño activo directamente. En este rango de edad, el patrón de sueño es polifásico y se distribuye a lo largo del día y la noche, con una duración de sueño de 2-3 horas, y con un factor limitante principal que es el estímulo hambre-saciedad. En el lactante de entre 3 y 12 meses aparecen los estadios del sueño NREM (N1 a N3) que, alternados con los de la fase REM, constituyen los ciclos de sueño. Entre el 4.º y el 6.º mes aparece el ritmo circadiano de la temperatura y la melatonina debido a la maduración del núcleo supraquiasmático del hipotálamo, consolidándose un periodo de sueño nocturno más prolongado y desarrollándose un ritmo multimodal, con una siesta en la mañana, una siesta en la tarde y un largo sueño nocturno. A partir de los 8-10 meses, la organización y los ciclos del sueño comienzan a ser muy parecidos a los del adulto. Hacia el año y medio de edad, se retira la siesta matinal y persiste una siesta a mediodía, consolidándose un largo sueño nocturno. En los niños de 2 a 5 años, las cantidades de sueño permanecen estables y entre los 3 y los 5 años se consolida un único periodo nocturno de sueño con supresión de las siestas diurnas. En los niños de 5-10 años los patrones del sueño ya muestran una cierta estabilidad y se parecen a los de los adultos. A esta edad, la presencia de manera constante de siestas diurnas nos debe alertar sobre la existencia de algún proceso patológico. En la pubertad se observa una tendencia fisiológica a retrasar el inicio nocturno del sueño, lo que genera una derivación de sueño que, en su conjunto, contribuye a la aparición del **síndrome de retraso de fase**.

Es importante conocer los percentiles de las horas totales de sueño según la edad, sabiendo que hay una reducción progresiva del tiempo de sueño con el paso de los años (**Tabla 1**).

Tabla 1. Tiempo de sueño según la edad

Edad	Horas medias de sueño
Neonato a término	16 h
3 meses	14-15 h
12 meses	14 h
2 años	13-14 h
5 años	11-12 h
9 años	10 h
14 años	8-9 h
18 años	8 h

4. CLASIFICACIÓN Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La clasificación internacional de trastornos del sueño (ICSD-3, por sus siglas en inglés) describe los trastornos del sueño más frecuentes en niños y adultos. Esta clasificación identifica siete categorías principales: insomnio, trastornos respiratorios relacionados con el sueño, trastornos centrales de hipersomnolencia, trastornos del ritmo circadiano sueño-vigilia, parasomnias, trastornos del movimiento relacionados con el sueño y otros trastornos de sueño. En este protocolo haremos referencia a los trastornos de sueño más frecuentes en la infancia.

4.1. Insomnio

El insomnio se define como la dificultad reiterada para iniciar o mantener el sueño o la alteración en la calidad de este. Los criterios clínicos de insomnio serían uno o más de los siguientes síntomas:

- Dificultad para iniciar el sueño.
- Dificultad para dormir sin el cuidador.

- Resistencia para ir a la cama.
- Dificultad para mantener el sueño.
- Despertarse antes de lo deseado.

Todo ello asociado a consecuencias diurnas de la falta de sueño: cansancio o somnolencia diurna, empeoramiento del rendimiento escolar, alteraciones del humor y de la conducta.

La ICSD-3 diferencia entre trastorno de insomnio crónico (duración >3 meses y >3 veces/semana) y trastorno de insomnio a corto plazo (duración <3 meses).

4.2. Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Se caracterizan por una respiración anormal durante el sueño. Engloban un amplio espectro de patologías, incluyendo el ronquido primario, el síndrome de apnea obstructiva del sueño, la apnea central del sueño y la hipoventilación relacionada con el sueño. Su gravedad se basará en la presencia de hipopneas y apneas, que pueden asociarse a desaturaciones de oxígeno, y aumento de los despertares del sueño, que darán lugar a una fragmentación del sueño o hipercapnia, con sus consecuentes efectos nocivos. En Pediatría, su etiología es principalmente obstructiva, ocasionando la **apnea obstructiva del sueño** (AOS) cuyas causas más comunes son la hipertrofia adenoamigdal y la obesidad, aunque también pueden coexistir otros factores como la congestión nasal por rinitis alérgica, hipotonía-debilidad neuromuscular (como en el síndrome de Prader-Willi o el síndrome de Down), deformidades craneofaciales, etc. Las apneas del sueño producen una sintomatología muy variable que, en caso

de estar presente, constituye el **síndrome de apnea obstructiva del sueño** (SAOS), y cuando se sospecha debe derivarse a una Unidad del Sueño para la realización de una polisomnografía (PSG).

4.3. Trastornos centrales de hipersomnolencia

La hipersomnolencia o excesiva somnolencia diurna se define como “episodios diarios de una necesidad irreprímible para dormir”. Para su evaluación diagnóstica se requerirá la derivación a una unidad de sueño para la realización de una PSG. Puede ser debida a múltiples causas y es de especial relevancia en Pediatría la **narcolepsia** (prevalencia del 0,25-0,5%), con un pico de incidencia entre los 10 y los 19 años. Se trata de un trastorno neurológico crónico caracterizado por una excesiva somnolencia diurna y episodios incoercibles de sueño de aparición súbita. Puede asociar o no **cataplexia**, así como **alucinaciones hipnagógicas** o **parálisis del sueño**. Existe predisposición genética (*HLA DQA1 0102* y *DQB1 0602*) y se ha relacionado con el déficit del neurotransmisor hipotalámico hipocretina-1, medible en líquido cefalorraquídeo. Además, el test de latencias múltiples es patológico en la PSG.

4.4. Trastornos del ritmo circadiano sueño-vigilia

Se caracterizan por una alteración crónica o recurrente del sueño debida a la alteración del sistema circadiano o desequilibrio entre el ambiente y ciclo de sueño-vigilia de un individuo. El **síndrome de fase de sueño retrasada** es el trastorno más frecuente durante la adolescencia, con una prevalencia del 7-16%. Se caracteriza por un retraso, normalmente >2 horas, en el inicio del sueño y del despertar, produciendo

un insomnio de inicio y dificultad para despertarse a la hora socialmente requerida. Asocia somnolencia diurna, principalmente durante la mañana, con problemas sociolaborales y con un mayor rendimiento en horario vespertino. No existen dificultades para mantener el sueño. El tratamiento intenta restablecer el ciclo sueño-vigilia hasta un horario más aceptado socialmente, aplicando medidas de higiene de sueño y melatonina como cronoreguladora.

4.5. Parasomnias

Las parasomnias son eventos físicos indeseables (movimientos complejos o comportamientos anómalos) o experiencias (emociones, percepciones o sueños) que ocurren durante el sueño o la transición entre sueño-vigilia. Habitualmente no afectan a la calidad del sueño, aunque pueden ocasionar preocupación en los padres o cuidadores.

Las podemos clasificar en parasomnias relacionadas con el sueño NREM (sonambulismo, terrores nocturnos, despertar confusional) o con el sueño REM (pesadillas, parálisis del sueño). El tratamiento de estos trastornos incluye mejorar la higiene del sueño y, cuando son recurrentes y limitantes, asociar terapia cognitivo-conductual y, excepcionalmente, fármacos como benzodiazepinas.

4.6. Trastornos del movimiento relacionados con el sueño

Se caracterizan por ser movimientos simples y a menudo estereotipados que ocurren durante el sueño. Existen varios tipos de movimientos relacionados con el sueño, por ejemplo, los **movimientos rítmicos del sueño** (MRS) –como el *body rocking*, el *head rolling* y el *head banging*–,

el **bruxismo**, el **síndrome de piernas inquietas** (SPI) o el **trastorno de movimientos periódicos de las extremidades** (TMPE). Algunos de ellos pueden coexistir. Los MRS suelen aparecer antes de los 12 meses (prevalencia del 33% a los 18 meses), con reducción hasta el 5% a los 5 años. Pueden ocurrir en la transición vigilia-sueño o durante el sueño (NREM y REM). Pueden repetirse durante la noche tras algunos microdespertares.

El SPI es un trastorno neurológico crónico sensitivo-motor, probablemente infradiagnosticado en la infancia, caracterizado por la necesidad urgente de mover las piernas en situaciones de reposo y generalmente asociado a una sensación desagradable. Aparece al final del día y se alivia con el movimiento o con masajes. El TMPE se caracteriza por movimientos repetitivos y estereotipados de las extremidades durante el sueño. La diferencia entre SPI y TMPE radica en que el SPI se acompaña de sintomatología sensitiva y el diagnóstico es clínico, mientras que el TMPE consiste únicamente en movimientos de extremidades y el diagnóstico es mediante PSG (>5 movimientos/hora). Ambos son una causa frecuente de mala calidad del sueño y suelen tener predisposición genética. Se relacionan con disfunción dopaminérgica y déficit de hierro. Se está comenzando a describir en la literatura una nueva entidad denominada **trastorno del sueño inquieto** (RSD, por sus siglas en inglés) con similar etiología al SPI y TMPE.

5. EVALUACIÓN DE LOS TRASTORNOS DE SUEÑO

Además de una completa **exploración física**, para la evaluación de los trastornos del sueño debemos realizar una adecuada **historia clínica** que incluya datos sobre actividades antes de

dormir, rutinas, respuesta ante despertares, disfunción social y problemas médicos concomitantes, así como la toma de medicaciones (p. ej., psicoestimulantes en el TDAH). Se deberá completar la recogida de datos entregando **agendas de sueño** para que la rellenen un mínimo de 15 días, donde conste la hora de acostarse, el tiempo despierto en cama, despertares, hora de despertarse por la mañana y calidad del sueño.

Además, debemos ayudarnos de las **escalas o cuestionarios de sueño** como herramientas básicas para evaluar estos trastornos. Destacamos algunos muy breves y fáciles de pasar en la consulta:

- **BISQ (Brief Infant Sleep Questionnaire):** 5-10 minutos, detecta factores de riesgo de muerte súbita del lactante, rutinas de dormir, detección de problemas del sueño. Válido de **5-29 meses de edad**.
- **BEARS (B = bedtime issues, E = excessive daytime sleepiness, A = night awakening, R = regularity and duration of sleep, S = snoring).** Pensado para niños de **2 a 18 años** y se subdivide en 3 grupos de edad: 2-5 años, 6-12 años, 13-18 años, con preguntas dirigidas a niños y padres. Si alguna pregunta es **positiva**, deberá investigarse más detenidamente.
- **SDSC (Sleep Disturbance Scale For Children) o escala de trastornos del sueño para niños de Bruni:** orientado a detectar trastornos del sueño si los test anteriores han sido positivos. Consta de 27 ítems y evalúa los últimos 6 meses.
- **Trastorno respiratorio durante el sueño (PSQ o de Chervin):** tiene dos versiones, una de

ellas reducida, de 22 preguntas, orientada a trastornos respiratorios durante el sueño y que es el referente en el SAHS.

Tanto los autorregistros como los cuestionarios se pueden obtener a través de la web del grupo de sueño de la AEPap. Debería valorarse la derivación al especialista en caso de sospecha de apnea obstructiva del sueño de diferentes etiologías, desencadenante emocional, convulsiones nocturnas, narcolepsia y trastornos de sueño resistentes a medidas de higiene de sueño y terapias conductuales.

6. TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO EN LA INFANCIA

La intervención más importante por parte del pediatra de Atención Primaria en relación con los problemas o trastornos de sueño infantil es la prevención, a través de una adecuada educación de los padres sobre la higiene del sueño y la maduración natural del sueño a lo largo de los años. En el tratamiento de los trastornos del sueño existen unas medidas generales no farmacológicas, que serían la higiene de sueño y la terapia cognitivo-conductual, y un tratamiento específico según el trastorno, en el que puede ser necesario el uso de algunos fármacos.

Medidas de higiene del sueño: conjunto de medidas, recomendaciones y hábitos de conducta que favorecen el inicio y el mantenimiento del sueño. En la **Tabla 2** se indican las principales medidas de higiene de sueño.

Terapia cognitivo-conductual: se trata de un conjunto de medidas cuyo objetivo es cambiar la percepción que tiene el niño en relación con el sueño, intentando modificar patrones de

Tabla 2: Medidas preventivas de trastornos del sueño. Higiene del sueño

- Mantener un **horario regular** tanto de sueño como de alimentación, acostando y levantando siempre a la misma hora al niño. Se permite una ligera variación de no más de una hora entre los días lectivos y los no lectivos, evitando cenar tarde (intentar >1-2 horas antes de acostarse) y comidas copiosas antes de acostarse, así como el consumo de comidas y bebidas excitantes (chocolate, cafeína...)
- Establecer una **rutina previa al sueño**, de entre 20-30 minutos, con actividades que relajen al niño antes de acostarse, terminando la rutina en el dormitorio del niño. Es conveniente completarla cada día, de la misma forma, para que el niño se sienta seguro y pueda predecir y anticipar. También es conveniente intentar resolver los problemas del día o hacer planificaciones antes de llevarlo a la cama
- Intentar **llevar al niño a la cama** cuando veamos que ya está cansado y evitar llevarlos si están muy activos. Nunca llevarlo ya dormido, ya que así no fomentamos que se duerma solo. Tener especial cuidado de no potenciar la angustia o los miedos, aludiendo a “cocos”, fantasmas, “hombres del saco”...
- Evitar **asociaciones erróneas**, como asociación de la cama o el sueño con castigo o rechazo. Evitar emplear la cama para actividades que no sean dormir
- **Evitar actividades estresantes** o que puedan activar al niño, como el estudio, así como el uso de pantallas (TV, ordenador, móvil) en las horas previas a acostarse (al menos 1-2 horas antes de dormir). Hay que evitar dormirse con la televisión puesta (disminuye la profundidad del sueño) y, por tanto, no se debe colocar televisión en el dormitorio
- Promover la **capacidad de dormirse de manera autónoma**, sabiendo que la latencia media de sueño es de 15-30 minutos. El mensaje que intentamos transmitir es: “eres capaz de disfrutar durmiendo solo”
- Mantener **condiciones ambientales adecuadas** para dormir (adecuada temperatura, ventilación, ruidos, uso de luz tenue, comodidad de la cama...)
- **Adecuar las siestas a la edad y necesidades de desarrollo del niño**. Es normal que el niño necesite dormir una siesta hasta los 4-5 años; por encima de esta edad es desaconsejable. Evitar siestas prolongadas o tardías
- En la adolescencia, **evitar sustancias nocivas**, como bebidas excitantes después de mediodía, así como tabaco, alcohol u otras drogas, que además de ser perjudiciales para la salud, tienen efectos nocivos sobre el sueño. Hay que promover medidas de relajación en esta edad, así como la canalización y expresión adecuada de emociones
- **Realizar ejercicio físico al aire libre cada día**, evitando actividad física en las horas previas al sueño

conducta mal adaptados o aprendizajes disfuncionales respecto al sueño. Se utilizan diferentes técnicas, como la terapia de restricción del sueño, terapias de control de estímulos, la extinción gradual y las técnicas de relajación progresivas, además de la educación de los padres. Junto a las medidas de higiene de sueño, han demostrado ser las más eficaces a largo plazo.

Tratamiento de los trastornos respiratorios (SAHS): el tratamiento es generalmente quirúrgico (adenoamigdalectomía es el tratamiento de elección), a diferencia del adulto. El tratamiento con corticoides tópicos nasales o antagonistas de receptores de leucotrienos,

administrados durante 6-12 semanas, puede reducir la gravedad del SAHS leve-moderado, con respuesta menos favorable en los niños obesos o mayores de 6 años.

Tratamiento de los trastornos del movimiento relacionados con el sueño: en el caso de SPI y otros TMPE, estaría indicada la realización de una analítica sanguínea para descartar causas secundarias midiendo, entre otros parámetros, los niveles de ferritina. Hay que tener en cuenta que la ferritina es reactante de fase aguda y que puede elevarse en los procesos infecciosos. Aunque el rango normal de ferritina es >12 ng/ml, el Grupo Internacional de Estudio de SPI ha determinado que los valores de ferritina debe-

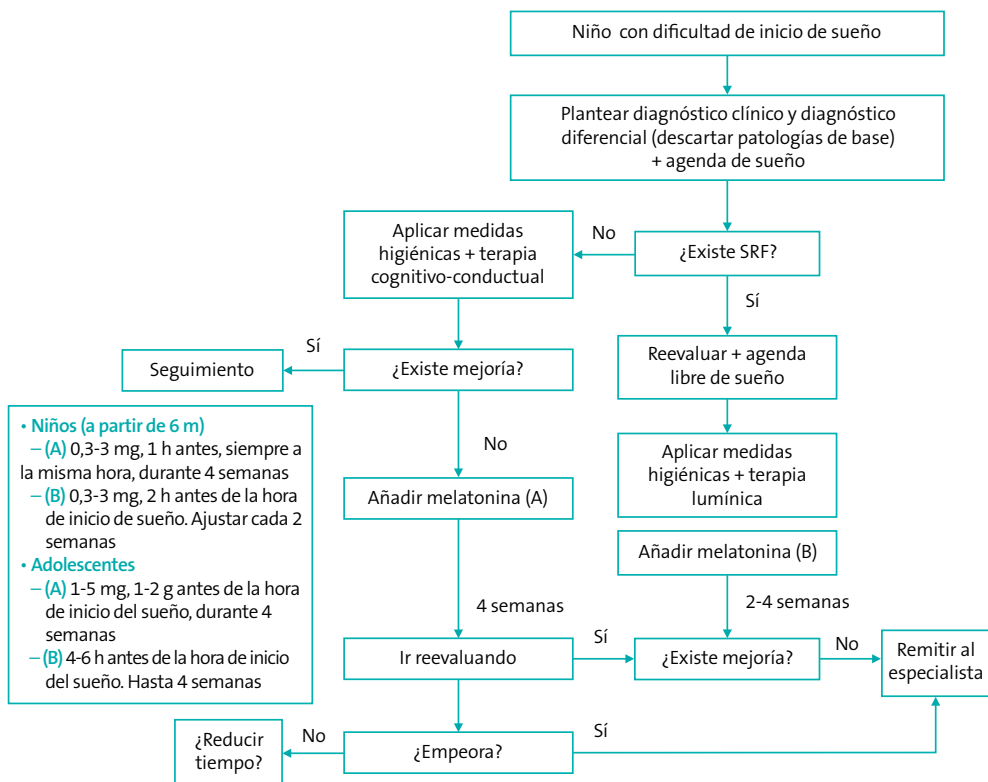
rían estar por encima de 50-75 ng/ml en los pacientes con SPI o TMPE. En los casos de ferritina <50-75 ng/ml estaría indicado el tratamiento con hierro por vía oral en ayunas a dosis de 3 mg/kg/día (máximo 130 mg/día) de hierro elemental. En casos graves, puede ser necesario el uso de fármacos como levodopa, agonistas dopaminérgicos o gabapentina.

Tratamiento de la narcolepsia: son necesarias terapias conductuales (p. ej., siestas diurnas), integrando tanto a la familia como al colegio. Además, para la hipersomnolencia se pueden

emplear fármacos estimulantes (metilfenidatos, modafinilo, oxibato sódico) y para la catalepsia, antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la recaptación de serotonina.

Melatonina: la melatonina es una neurohormona producida principalmente por la glándula pineal durante la noche y cuya síntesis es regulada por la actividad de un reloj circadiano localizado en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo mediante el estímulo luz-oscuridad, en donde la oscuridad es su principal inductor, mientras que la luz es un

Figura 1. Algoritmo de actuación en un niño con dificultad de inicio del sueño



SRF: síndrome de retraso de fase.

Adaptado de Pin Arboledas *et al.*, 2014.

potente inhibidor. Así, su secreción puede ser total o parcialmente inhibida si el individuo se expone a luz durante la noche, especialmente la luz de espectro blanco o azulada. La evidencia científica muestra que la melatonina es segura a corto plazo, y probablemente a medio y largo plazo, aunque son necesarios más estudios. El empleo de melatonina en la edad pediátrica se basa en recomendaciones de consenso de expertos basadas en la escasa evidencia científica existente y la experiencia clínica. Actualmente la melatonina a dosis inferiores a 2 mg está comercializada como suplemento nutricional en España, y cada vez se emplea más en los problemas de sueño, sin que exista regulación sobre su uso. Además, están saliendo al mercado presentaciones de melatonina asociada a otros compuestos (triptófano, vitamina B₆) que, según algunos estudios, podría tener una mayor acción farmacológica en determinadas situaciones, como en sedación para determinados procedimientos. En Pediatría, las indicaciones principales de la melatonina serían en niños a partir de los 6 meses de edad con insomnio de inicio y síndrome de retraso de fase (SRF). La dosis habitual es de 1-3 mg en lactantes y preescolares, y 2,5-5 mg en niños mayores, siempre dejando la mínima dosis eficaz y administrada en el momento adecuado. En niños con trastornos del neurodesarrollo, la dosis necesaria puede llegar hasta 10-12 mg. La dosis, momento de administración y duración del tratamiento se pueden consultar en el *Consenso sobre el uso de melatonina en niños y adolescentes* (Pin Arboledas *et al.*, 2014), en donde el primer paso sería aplicar medidas higiénicas y terapia cognitivo-conductual y, posteriormente, empleo de melatonina a dosis edad-dependientes y momento trastorno-dependiente (**Figura 1**).

BIBLIOGRAFÍA

- Barredo Valderrama E, Miranda Herrero C. Trastornos del sueño en la infancia. Clasificación, diagnóstico y tratamiento. *An Pediatr Contin.* 2014;12(4):175-82.
- Blackmer BA, Feinstein JA. Management of sleep disorders in children with neurodevelopmental disorders: a review. *Pharmacotherapy.* 2016;36(1):84-98.
- Del Rosso LM, Bruni O, Ferri R. Restless sleep disorder in children: a pilot study on a tentative new diagnostic category. *Sleep.* 2018;41(8):1-7.
- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastornos del Sueño en la Infancia y Adolescencia en Atención Primaria. Guía de Práctica Clínica sobre Trastornos del Sueño en la Infancia y Adolescencia en Atención Primaria. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Agencia Laín Entralgo; 2011 [en línea]. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_489_Trastorno_sue%C0%B4o_infadol_Lain_Entr_compl.pdf
- Maski K, Owens J. Pediatric sleep disorders. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2018;24:210-27.
- McDonagh RS, Holmes R, Hsu F. Pharmacologic Treatments for Sleep Disorders in Children: A Systematic Review. *J Child Neurol.* 2019;34(5):237-47.
- Ophoff D, Slaats MA, Boudewyns A, Glazemakers I, Van Hoorenbeek K, Verhulst SL. Sleep disorders during childhood: a practical review. *Eur J Pediatr.* 2018;177(5):641-48.
- Pin Arboledas G, Merino Andreu M, De la Calle Cabrera T, Hidalgo Vicario MI, Rodríguez Hernández PJ, Soto Insuaga V, *et al.* Consenso sobre el uso



de melatonina en niños y adolescentes con dificultades para iniciar el sueño. *An Pediatr (Barc)*. 2014;81(5):328.e1-328.e9.

- Pla Rodríguez M, Navarro Albert A, Lluch Roselló A, Albares Albares J. Herramientas diagnósticas. Nuevas tecnologías. Educación de los hábitos de sueño. Medidas preventivas en familia. *Pediatr Integral*. 2018;XXII(8):372-84.
- Wise MS, Glaze DG. Assessment of sleep disorders in children. En: UpToDate [en línea]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/assessment-of-sleep-disorders-in-children>

Parálisis cerebral

Adrián García Ron⁽¹⁾, Gema Arriola Pereda⁽²⁾, Irene Sofía Machado Casas⁽³⁾, Ignacio Pascual Pascual⁽⁴⁾, Maite Garriz Luis⁽⁵⁾, Ainhoa García Ribes⁽⁶⁾, Cecilia Paredes Mercado⁽⁷⁾, Sergio Aguilera Albasa⁽⁸⁾, José Luis Peña Segura⁽⁹⁾

⁽¹⁾ Neuropediatra. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

⁽²⁾ Neuropediatra. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

⁽³⁾ Neuropediatra. Hospital Clínico de Granada. Granada

⁽⁴⁾ Neuropediatra. Hospital Universitario La Paz. Madrid

⁽⁵⁾ Neuropediatra. Hospital San Rafael. Madrid

⁽⁶⁾ Neuropediatra. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo

⁽⁷⁾ Neuropediatra. Hospital San Rafael. Madrid

⁽⁸⁾ Neuropediatra. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

⁽⁹⁾ Neuropediatra. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

García Ron A, Arriola Pereda G, Machado Casas IS, Pascual Pascual I, Garriz Luis M, García Ribes A, *et al*. Parálisis cerebral. *Protoc diagn ter pediatr*. 2022;1:103-114.



1. INTRODUCCIÓN

La parálisis cerebral (PC) es la causa más frecuente de discapacidad motora en la edad pediátrica. Constituye un problema de primera magnitud por las deficiencias que asocia, por su cronicidad y por las implicaciones médicas, sociales y educacionales que origina. El manejo de la PC debe tener como fin mejorar la calidad de vida del paciente y promover su plena integración.

La PC se define en la actualidad como un grupo heterogéneo de alteraciones permanentes del movimiento y de la postura que limitan la actividad, y son atribuidas a alteraciones no progresivas ocurridas durante el desarrollo cerebral del feto o del niño pequeño. Algunos autores solo consideran el período neonatal, mientras otros lo extienden hasta los dos años de vida. Los trastornos motores se acompañan con frecuencia de alteraciones sensoria-

les, perceptivas o cognitivas, trastornos de la comunicación, de la conducta, epilepsia y de problemas musculoesqueléticos secundarios.

El trastorno motor es persistente, pero las manifestaciones clínicas son variables, van cambiando a medida que se produce la maduración del sistema nervioso, por tanto, el enfoque clínico y abordaje de los problemas asociados a la PC tendrán que adaptarse.

El concepto de PC se refiere a las secuelas motoras, que pueden acompañarse de otros trastornos, y no implica una etiología, gravedad o historia natural determinadas. El diagnóstico se basa en la anamnesis y en la exploración neurológica, por lo que el diagnóstico está sometido a la subjetividad del explorador y requiere sucesivas valoraciones para constatar la persistencia del déficit motor y la ausencia de signos que nos dirijan a otros diagnósticos.

En el concepto PC se excluyen los procesos neoplásicos, los trastornos motores de etiología no encefálica y las enfermedades degenerativas y metabólicas, aunque en ocasiones, las de evolución muy lenta puedan confundirse con PC.

Según el registro europeo *Surveillance of Cerebral Palsy in Europe*, la **prevalencia de PC es 2-3 por cada 1.000 recién nacidos (RN) vivos**. En este registro europeo, se utilizan varios criterios de inclusión con relación a la edad. Por un lado, la definición de PC utilizada incluye todos aquellos casos en los que la alteración del sistema nervioso ha ocurrido antes de los 2 años de vida. Por otro lado, se acepta una **edad mínima de inclusión en el registro a partir de los 4-5 años**, ya que es la edad que se considera óptima para confirmar el diagnóstico de PC.

Se contempla el diagnóstico de **daño cerebral adquirido (DCA)** cuando la lesión cerebral se produce por encima de los 2 años de edad.

2. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Tradicionalmente las únicas causas estudiadas eran aquellas que tenían relación con el parto, pero en los últimos años se dirige la atención con especial interés hacia las anomalías genéticas, alteraciones en el crecimiento intrauterino, infecciones, malformaciones cerebrales y complicaciones de la prematuridad. Desde finales de los años ochenta se resta valor a la asfixia perinatal como origen de la PC y se considera que supone menos del 10% de los casos.

La PC tiene un origen multifactorial, resultado de diversos eventos que pueden suceder durante el período prenatal, perinatal o postnatal:

- Factores de riesgo prenatales: infecciones intrauterinas (TORCH), enfermedades de la madre (alteraciones de coagulación, enfermedades autoinmunes, disfunción tiroidea, preeclampsia), exposición a drogas o tóxicos, traumatismos, alteraciones placentarias, o alteraciones del desarrollo fetal (malformaciones del SNC, trastornos vasculares cerebrales, infecciones, embarazos múltiples, bajo peso al nacer, prematuridad).
- Factores de riesgo perinatales: parto distócico, bradicardia fetal, hipoxia-isquemia perinatal, infecciones perinatales.
- Factores de riesgo postnatales (>28 días de vida): infecciones, ictus, anoxia, traumatismos, tumores.

Las principales causas por orden de frecuencia son: prematuridad (78%), CIR (34%), infección intrauterina (28%), hemorragia anteparto (27%), patología placentaria grave (21%) y parto múltiple (20%).

Mientras que la prematuridad y la morbilidad relacionada con el peso extremadamente bajo al nacer ocupan un lugar predominante en el mundo desarrollado, las infecciones congénitas, la encefalopatía hipóxico isquémica y la hiperbilirrubinemia postnatal siguen siendo frecuentes en países en vías de desarrollo.

Aunque la prevalencia de PC es inversamente proporcional a la edad gestacional y al peso al nacimiento, en los últimos años se ha observado una prevalencia decreciente en este grupo debido probablemente a diversas estrategias de neuroprotección. En los RN con menos de 1.500 g el riesgo de desarrollar PC es de 20 a 80 veces mayor que en aquellos que pesan más

de 2.500 g. A pesar de todo, aproximadamente el 60% de los pacientes con PC han nacido a término o casi a término.

3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas motoras dependen del tipo de PC según la semiología del trastorno motor, distribución de la afectación, y de la repercusión funcional.

3.1. Según la semiología del trastorno motor y la distribución de la afectación

Existen tres síndromes predominantes: espástico, discinético y atáxico.

- **PC espástica:** es la forma más común (70-80%) y el signo dominante es la espasticidad de predominio distal, definida como una elevación del tono muscular que se evidencia por un incremento como la resistencia al estiramiento muscular, que es velocidad dependiente. La espasticidad se debe a la afectación de la vía piramidal. Otros signos positivos de afectación de 1.ª motoneurona son: hiperreflexia osteotendinosa con aumento de área reflexógena, respuesta plantar extensora y clonus aquileo. Como signos negativos aparecen: movimientos voluntarios lentos y dificultosos, torpeza motora fina, dificultad para disociar movimientos y fatigabilidad. La PC espástica puede ser:

- Hemiplejia o hemiparesia espástica: afectación espástica unilateral de miembro superior e inferior. Puede ser de causa prenatal (75%), perinatal (14%) o postnatal (11%). Más frecuente en varones y del

lado derecho. Habitualmente asintomáticos en el período neonatal y un intervalo silente en el 90% hasta los 4-9 meses. Su primer signo es el uso preferencial de una mano antes de los 12 meses. Pueden asociar discapacidad intelectual, epilepsia (40%), hemianopsia y otros problemas visuales, así como problemas cognitivo-conductuales (dificultades de aprendizaje, TDAH). La mayoría deambula antes de los 3 años.

- Monoplejia o monoparesia espástica: es muy rara la afectación de un solo miembro y generalmente es una hemiplejia.
- Diplejia espástica: típica de los RN prematuros (la desarrolla el 5-10% de los RN < 1.500 g). Es la forma más común de PC (el 40% del total). La lesión más frecuentemente asociada es la leucomalacia periventricular (LMPV) y el infarto hemorrágico periventricular. Suele tener una fase silente entre 6 y 12 semanas, apareciendo después los signos de afectación piramidal. Suelen ser niños con alteraciones de la motricidad gruesa en extremidades inferiores. Asocian con frecuencia problemas visuales (estrabismo), dificultades de atención y trastornos de aprendizaje y con menor frecuencia epilepsia (15%). El 85% adquiere la marcha.
- Tetraparesia espástica: representa el 5% de las PC. Su etiología más frecuente es la hipoxia-isquemia pre- o perinatal y los procesos infecciosos, y es más habitual en RNT que en RNPT. Presentan afectación motora generalizada de miembros superiores e inferiores, y la mayoría tiene un desarrollo pobre del lenguaje, disca-

pacidad visual, epilepsia y dificultad para alimentarse.

- Triparesia espástica: se trataría de una tetraparesia espástica con un miembro superior más funcional.
- **PC discinética:** supone el 10-15% de todas las PC y es secundaria a una afectación del sistema extrapiramidal, ganglios basales. Aunque puede producirse por cualquier causa, suele ser secundaria a una hipoxia-isquemia grave. Clínicamente suele haber un período libre de síntomas de entre 5-12 meses, salvo una hipotonía axial, y un desarrollo clínico posterior hasta los 2 años. Suele haber una alteración del tono y de la postura asociada a movimientos involuntarios estereotipados y recurrentes. Con frecuencia asocian sialorrea, no suele haber déficit cognitivo significativo y la epilepsia no es habitual (<25%). No desarrollan contracturas. Hay dos formas, aunque es muy usual que se presenten clínicamente como una combinación de ellas:
 - PC coreo-atetoide: contracciones rápidas, desorganizadas e impredecibles de músculos que involucran la cara, músculos bulbares, extremidades proximales y dedos. Además, tienen movimientos de contorsión lentos que involucran músculos distales.
 - PC distónica: se caracteriza por la contracción conjunta de músculos agonistas y antagonistas. A menudo, tienen signos piramidales coexistentes y disartria.
 - **PC atáxica:** representan aproximadamente alrededor del 4% de las PC. Presentan hipotonía en el lactante y retraso en el desarro-

llo psicomotor, apareciendo posteriormente inestabilidad en bipedestación e incluso en sedestación, disimetría, alteración de la coordinación y del control fino de los movimientos. El diagnóstico no siempre es sencillo y tienen un amplio diagnóstico diferencial con otros trastornos de origen genético. La ataxia suele mejorar con el tiempo y, aunque de forma tardía (>6 años), estos pacientes pueden conseguir caminar de forma autónoma.

- **Formas mixtas:** suponen una combinación de las formas anteriores, muy frecuentes en la práctica clínica. Son frecuentes la PC espástica con distonía y PC discinética con ataxia.

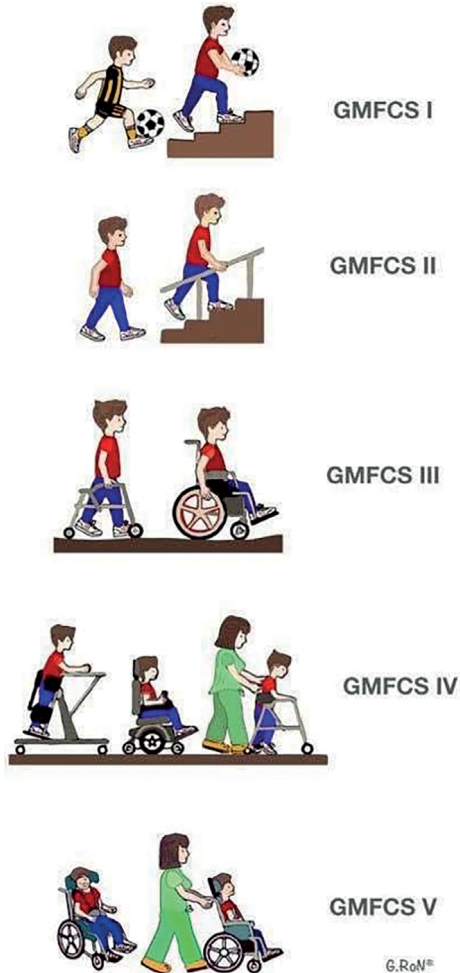
3.2. Según el nivel funcional

La clasificación según la gravedad de PC siguiendo el sistema de **clasificación de la función motora gruesa, Gross Motor Function Classification System (GMFCS) de Palisano**, modificada en concordancia con la Clasificación Internacional del Funcionamiento (CIF) de la OMS (**Figura 1**), facilita la **información pronóstica respecto a la marcha** que se transmite a las familias. Desde la CIF, la OMS ha intentado dar una nueva visión de las limitaciones funcionales, eliminando las connotaciones más negativas. El concepto de “discapacidad” ha sido sustituido por el de “participación”, que aporta un contenido más social. De esta forma, la limitación para realizar una actividad sería el resultado de la interacción entre la situación física del individuo y el ambiente.

La GMFCS permite clasificar la funcionalidad motora en la PC según diferentes niveles:

- Nivel I (27,5%): sin limitaciones para andar, correr, subir y bajar escaleras, pero la ve-

Figura 1. Gross Motor Function Classification System (GMFCS) de Palisano (1997)



Nivel I: camina sin limitaciones. Puede correr, saltar, subir escaleras sin apoyarse.

Nivel II: no requiere aparatos para caminar (>4 años). Dificultades para correr y saltar, se apoya para subir escaleras.

Nivel III: requiere aparatos para caminar después de los 4 años. Movilidad independiente en el suelo. Maneja silla de ruedas.

Nivel IV: mantiene sedestación. Movilidad independiente muy limitada. Silla de ruedas eléctrica.

Nivel V: falta de independencia incluso en el control básico antigravitatorio.

locidad, el equilibrio y la coordinación son limitadas.

- Nivel II (11,5%): limitación en la marcha, en terreno irregular o larga distancia. Precisa apoyo en escaleras. Dificultad para correr y saltar.
- Nivel III (20%): camina con bastón o muletas. Silla de ruedas para larga distancia, incluso manejadas por ellos mismos.
- Nivel IV (20%): con andador en casa. Silla de ruedas manejada por otro en el resto de las circunstancias.
- Nivel V (21%): dependencia completa de otra persona para moverse en casa y fuera de ella. Dificultad para mantener cabeza o tronco contra la gravedad y controlar el movimiento de brazos y piernas.

3.3. Manifestaciones clínicas no motoras

• Neurológicas:

– Discapacidad intelectual (DI) 50%.

– Epilepsia: presente en el 25-50% de los pacientes, dependiendo de la forma clínica (tetrapléjicas >50%, hemipléjicas 40%, discinéticas 25% y dipléjicas 15%) y cociente intelectual (CI), más frecuente a menor CI. Generalmente aparece antes de los 2 años de vida (frecuente en el período neonatal) y es poco probable que se inicie en mayores de 5 años.

– Trastorno del lenguaje: el 75-80% presenta trastorno del lenguaje (debilidad, parálisis o falta de coordinación orolingual).

- Trastornos conductuales: 25-40%. Conviene tener presente la disfunción ejecutiva y/o TDAH.
- Trastornos del sueño: son frecuentes (>25%), variados y tienen un origen multifactorial (reflujo gastroesofágico (RGE), síndrome de apneas-hiponeas obstructivas durante el sueño (SAHOS), epilepsia, trastornos de conducta, despertares...
- **Digestivas:** es la comorbilidad más frecuente después de los trastornos neurológicos. Prácticamente todos los pacientes con PC presentarán síntomas gastrointestinales y/o alteración del estado nutricional en algún momento de su vida. Hasta un 30-40% de los pacientes tienen dificultades para la alimentación secundarias a disfagia (casi un 7% precisa gastrostomía), vómitos y regurgitaciones o retraso del vaciamiento gástrico. También son frecuentes:
 - RGE (20-90%): irritabilidad injustificada, rechazo de la alimentación, sialorrea, erosiones dentales, apneas, tos crónica y anemia.
 - Estreñimiento (riesgo de infecciones urinarias).
 - Sialorrea: la disfunción oromotora en niños con PC a menudo conduce a excesivo babeo, el cual tiene un impacto importante en el ámbito social y puede asociar infecciones respiratorias recurrentes por broncoaspiración.
- **Neurosensoriales:** los déficits visuales son frecuentes en niños con PC. Los más comunes son los defectos de refracción (50%) y el estra-

bismo (40%). En el caso de los prematuros, la causa más frecuente de afectación visual es la retinopatía de la prematuridad. Los problemas auditivos son menos frecuentes (10-20%).

- **Músculoesqueléticas:** sobre todo en pacientes con espasticidad. Las más frecuentes son las de los pies y las más graves las de las caderas y la escoliosis.
- **Respiratorias:** insuficiencia respiratoria progresiva. Es una causa importante de morbi-mortalidad. La disminución progresiva de los volúmenes pulmonares conlleva la acumulación progresiva de secreciones bronquiales, atelectasias e hipoventilación, con infecciones frecuentes y/o insuficiencia respiratoria.
- **Otras:**
 - Dolor: hasta en el 50-75%.
 - Problemas de control urinario: hasta en el 30-60%.
 - Problemas de higiene bucodental.
 - Osteoporosis. Los pacientes que no deambulan deben tener un seguimiento de los niveles de calcio y vitamina D, a partir de los 6-8 años, para descartar osteoporosis asociada a la escasa movilidad y la desnutrición. Si es necesario, se podrá suplementar la dieta con calcio y vitamina D.

4. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de PC es fundamentalmente clínico y se basa en tres criterios fundamentales:

- **Disfunción motora:** es un criterio imprescindible y debe objetivarse mediante exploración neurológica y evaluación motora estandarizada a lo largo de sucesivas exploraciones en el tiempo.
- **Historia clínica compatible:** existencia de alguno de los principales factores de riesgo asociados a PC y confirmación de que se trata de un trastorno crónico no progresivo.
- **Neuroimagen, resonancia magnética (RM) cerebral:** obligada en todos los casos. Más del 80% de los niños con PC muestran anomalías en la neuroimagen. La RM puede ser importante no solo para diferenciar entre diversas formas de lesión cerebral que conducen a PC, sino también de cara a determinar el pronóstico. Aunque la RM puede ser normal en el 10% de los casos, si fue normal durante el período neonatal, hay que considerar repetirla alrededor de los 2 años de edad para detectar signos más sutiles de lesión de la sustancia blanca, que pueden haber sido pasados por alto en pruebas de neuroimagen anteriores, debido al proceso de mielinización.

A pesar de cumplir estos criterios, puede haber falsos negativos:

- En pacientes donde hay una latencia entre la lesión cerebral y la aparición de la clínica.
- Cuando la RM craneal es normal (10%).
- Cuando no se identifica algún evento durante el embarazo o parto que justifiquen la clínica (50%).
- En formas leves, las cuales representan casi $\frac{1}{3}$ del total.

Si un paciente con sospecha de PC no cumple estos criterios, debemos hacer un **diagnóstico diferencial** con aquellos trastornos que pueden simular una PC o *cerebral palsy mimic* (Tabla 1). **En aquellos casos de aparente PC sin diagnóstico etiológico, hay que asegurarse siempre de que la evolución no es progresiva** y deberá seguirse la estrategia diagnóstica de los trastornos del neurodesarrollo por fases con estudios metabólicos y genéticos que, en la actualidad y cuando no hay una orientación precisa, finalizarán con el exoma clínico dirigido o exoma tríos.

El diagnóstico debe hacerse tan pronto como sea posible para iniciar una atención temprana, optimizar la neuroplasticidad, prevenir complicaciones y proporcionar a los padres el apoyo psicológico y los recursos disponibles.

El diagnóstico en niños que carecen de factores de riesgo a menudo se demora hasta que los padres o pediatras objetivan algunos signos de alarma o un retraso en la adquisición de los hitos motores.

Signos de alarma de PC:

- Conductuales: irritabilidad excesiva, letargia, problemas del sueño, vómitos frecuentes y/o poca atención visual.
- Reflejos arcaicos: su retraso en la desaparición o su exageración (Moro, tónico del cuello o del arquero) pueden ser un indicador temprano de discapacidad motora.
- Tono motor y postural: mal control cefálico, pulgar aducido e incluido persistente o asimétrico y/o patrones oromotores anormales (empujar la lengua/hacer muecas).

Tabla 1. Principales signos de alarma y trastornos que simulan PC (mimics CP)

Historia clínica	Exploración	RM craneal
Ausencia factores de riesgo Historia familiar de PC Fluctuación síntomas motores Síntomas paroxísticos (dieta, ejercicio) Síntomas progresivos Regresión neurodesarrollo	Rasgos dismórficos Ataxia o hipotonía aislada Anormalidad en SNP Atrofia óptica Retinopatía Movimientos oculares anómalos	Normalidad Alteración inespecífica Lesiones específicas de otros trastornos
Espasticidad	Discinesia	Ataxia
Leucodistrofias (metacromática...) Enfermedad de Segawa Déficit de arginasa Paraparesia espástica familiar Déficit de holocarboxilasa sintetasa Déficit biotinidasa Déficit de sulfito-oxidasa	Aciduria glutárica tipo 1 Déficit de piruvato deshidrogenasa Deficiencia de creatina cerebral Aciduria 3 metilglutacónica Déficit de 3 metilcrotonil coA carboxilasa Ceroidolipofuscinosis neuronal infantil Enfermedad de Segawa Enf. de Lesch-Nyhan Enf. de Niemann-Pick tipo C Enf. Pelizaeus-Merzbacher PKAN ADCY5 PCDH12 NKX2	Abetalipoproteinemia Ataxia de Friedreich Ataxia-telangiectasia Gangliosidosis GM1 Niemann-Pick tipo C CDGs Atrofia pontocerebelosa Ataxia espinocerebelosa ligada al X Tumores de fosa posterior Hidrocefalia crónica S. Angelman SCAs Mitocondriales GLUT-1

- Hitos madurativos: la presencia de movimientos asimétricos o preferencia de extremidades en los primeros meses, o la incapacidad del lactante para soportar su peso sobre sus piernas.

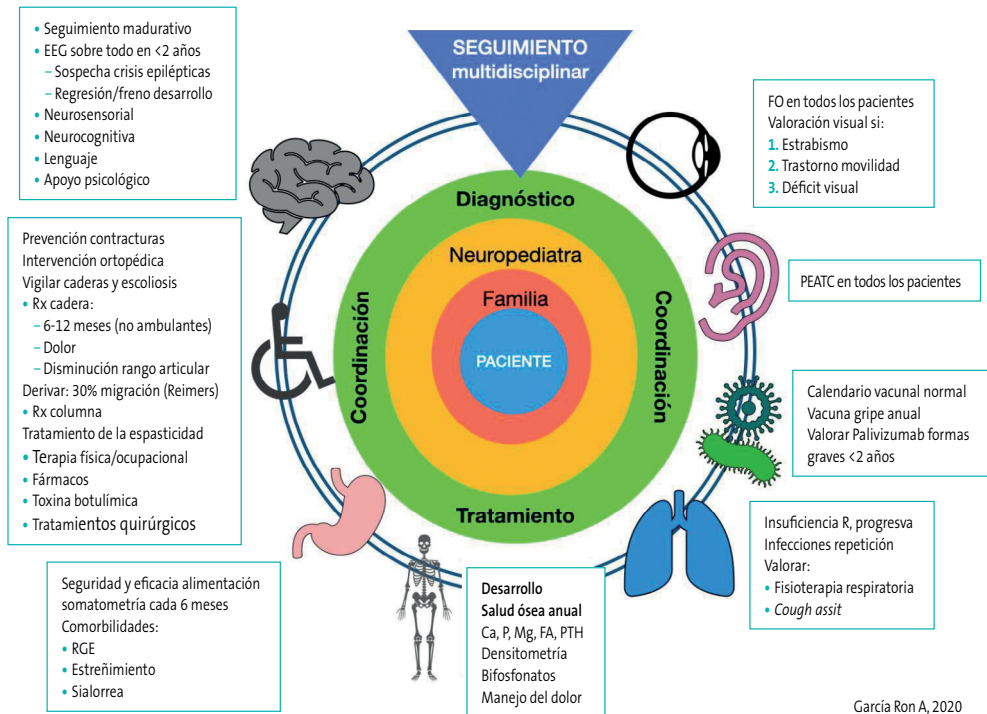
5. MANEJO Y TRATAMIENTO

El niño con PC presenta múltiples discapacidades por lo que su adecuado manejo precisa un abordaje multidisciplinar: pediatras, neuropediatras, rehabilitadores, fisioterapeutas, logopedas, terapeutas ocupacionales, traumatólogos, psicólogos y trabajadores sociales. El trata-

miento debe ser precoz y planificarse de forma coordinada entre los diversos profesionales implicados. La **Figura 2** resume de forma gráfica el manejo multidisciplinar de los pacientes con PC.

Los principales objetivos de la intervención temprana son:

- Optimizar el desarrollo motor, cognitivo y de comunicación mediante intervenciones que promuevan el aprendizaje y la neuroplasticidad. El manejo debe estar dirigido a estimular el desarrollo del niño con el objetivo de obtener la máxima independencia en las actividades de la vida diaria.

Figura 2. Abordaje Multidisciplinar del paciente con PC


García Ron A, 2020

- Prevenir deficiencias secundarias y minimizar la influencia de las complicaciones que empeoran la función o interfieren con el aprendizaje.
- Promover el afrontamiento y la salud mental de los padres o cuidadores.

Aunque nos centramos en el tratamiento de las alteraciones motoras como espasticidad y distonía, estos niños requieren un adecuado tratamiento digestivo-nutricional, del dolor, del sueño, de las complicaciones respiratorias y de las otras manifestaciones neurológicas como la epilepsia o las alteraciones conductuales (**Tabla 2**).

El tratamiento de la afectación motora debe ser siempre precoz e individualizado, según el nivel funcional y las capacidades del niño. En pacientes ambulantes (niveles I-III de GMFCS) el tratamiento suele centrarse en mejorar la movilidad, mientras que en niveles IV y V del GMFCS se centra en el manejo de la postura con relación a actividades de la vida diaria como sentarse, vestirse o bañarse y al control del dolor.

Los cuatro pilares fundamentales de tratamiento son las terapias físicas, las ortesis, los tratamientos farmacológicos y la cirugía:

- **Terapia física:** dirigida a prevenir contracturas y deformidades, mejorar las habilidades

Tabla 2. Tratamientos indicados para las diferentes comorbilidades asociadas a la PC.

Sialorrea	Toxina botulínica, glicopirrolato, parches escopolamina, anticolinérgicos (trihexifenidilo).			
Dolor	Toxina botulínica. Baclofeno intratecal. Gabapentina. Prevención y tratamiento de escoliosis y luxación de cadera.			
Sueño	Melatonina, higiene de sueño. Tratamiento de dolor. SAHS.			
T. digestivos	RGE	Estreñimiento	Disfagia	Desnutrición
	Omeprazol, esomeprazol, ranitidina	Macrogol	Espesantes Gastronomía +/- Nissen	Suplementos dietéticos
Otras	Osteoporosis	Infecciones respiratorias	Incontinencia	TDAH
	VitD, Ca ²⁺ , bifosfonatos	Manejo digestivo (RGE, seguridad alimentación), vacunación gripe, Palivizumab en < 2 años	Toxina botulínica	Psicoestimulantes

funcionales, la resistencia muscular y las competencias de los padres para tratar la discapacidad de sus hijos. Son:

- Fisioterapia que debe centrarse en las habilidades motoras gruesas, el fortalecimiento y la provisión de dispositivos de movilidad.
- Terapia ocupacional (TO) en la función de las extremidades superiores (alimentación, vestirse, ir al baño...), y el uso de tecnologías y equipos de adaptación.
- Terapia del habla y del lenguaje debe abordar la articulación, las deficiencias oromotoras, las habilidades del lenguaje, la preparación para la escuela y el uso de los sistemas de comunicación.

Se recomienda una intervención temprana basada en terapia física y ocupacional que utilice el entrenamiento motor de tareas específicas y el movimiento iniciado por el niño, pues estimulan la neuroplasticidad y producen ganancias funcionales.

- **Tratamiento ortopédico:** las ortesis ayudan a prevenir, corregir o reducir deformidades, así como facilitar una mayor mecánica motora. Sobre todo, han mostrado eficacia las de extremidades inferiores. El uso de sedestadores y bipedestadores preparan para la marcha, promueven la simetría y alineación musculoesquelética, el desarrollo acetabular y previenen las deformidades de los pies.
- **Tratamiento farmacológico:** la toxina botulínica intramuscular debe ser el tratamiento principal de la discapacidad motora en la mayoría de los pacientes con espasticidad. En las formas de PC espásticas, bilaterales y funcionalidad GMFCS IV o V se pueden utilizar otros fármacos vía oral como baclofeno, tizanidina o benzodiazepinas. En casos de espasticidad severa refractaria a estos tratamientos podría valorarse la bomba de baclofeno intratecal.
- **Tratamiento quirúrgico:** el objetivo de la cirugía ortopédica es mejorar la funcionalidad, la sedestación, la higiene, las trans-

ferencias o la marcha. Las complicaciones que requieren cirugía con mayor frecuencia son las de los pies, y las más graves las de la cadera y espalda. Otra opción quirúrgica sería la rizotomía dorsal selectiva en casos muy seleccionados.

La **Figura 3** refleja los tratamientos indicados según el grado de la escala GMFCS.

6. CONCLUSIONES

El adecuado manejo de la PC exige de un abordaje multidisciplinar. Además de con los distintos especialistas del ámbito sanitario, hay que coordinarse con los Centros de Atención Temprana y con los colegios y los profesionales del ámbito educativo, colocando siempre al paciente y a su familia en el centro de toda

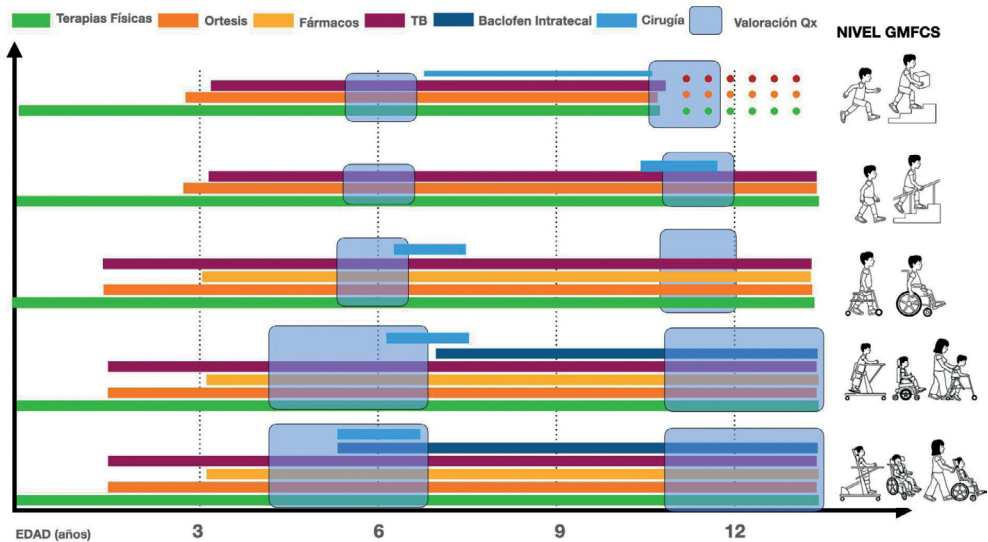
decisión terapéutica. La familia en muchas ocasiones es la principal fuente de apoyo y cuidados.

En este proceso, que debe iniciarse en cuanto se detecta el riesgo de desarrollar una PC, no debemos olvidar la esfera psicosocial, potenciando la calidad de vida del paciente y sus cuidadores, la adherencia al tratamiento basado en evidencias científicas, la integración al medio escolar y social, así como la preparación para las distintas etapas pediátricas y la transición a la vida adulta.

BIBLIOGRAFÍA

- Bax M, Tydeman C, Flodmark O. Clinical and MRI correlates of cerebral palsy: the European Cerebral Palsy Study. JAMA. 2006;296:1602-8.

Figura 3. Tratamientos indicados según GMFCS modificada



Fuente: Heinen F, *et al.* The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy. Eur J Paed Neurol. 2010;14(1):45-66.

- Colver A, Fairhurst C, Pharoah PO. Cerebral palsy. *Lancet*. 2014 Apr 5;383:1240-9.
- Heinen F, Desloovere K, Schroeder AS, Berweck S, Borggraefe I, Van Campenhout *et al*. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy *Eur J Paed Neurol*. 2010;14(1):45-66.
- McIntyre S, Morgan C, Walker K, Novak I. Cerebral palsy: don't delay. *Dev Disabil Res Rev*. 2011;17:114-129.
- Novak I, Hines M, Goldsmith S, Barclay R. Clinical prognostic messages from a systematic review on cerebral palsy. *Pediatrics*. 2012;130:e1285-e1312.
- Novak I, Morgan C, Adde L, Blackman J, Boyd RN, Brunstrom-Hernandez J, *et al*. Early, Accurate Diagnosis and Early Intervention in Cerebral Palsy: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA Pediatr*. 2017 Sep 1;171:897-907.
- Novak I, Morgan C, Fahey M, Finch-Edmondson M, Galea C, Hines A, *et al*. State of the Evidence Traffic Lights 2019: Systematic Review of Interventions for Preventing and Treating Children with Cerebral Palsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020 Feb 21;20:3.
- Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, *et al*. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1997;39:214-223.
- Reid SM, Meehan E, McIntyre S, *et al*. Temporal trends in cerebral palsy by impairment severity and birth gestation. *Dev Med Child Neurol*. 2016; 58:25-35.
- Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, *et al*. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl*. 2007;109:8-14.
- Surveillance of Cerebral Palsy in Europe. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE). *Dev Med Child Neurol*. 2000 Dec;42(12):816-24.

Cefalea en el niño y el adolescente

Nelly Álvarez⁽¹⁾, Ana González Acero⁽²⁾, Ignacio Málaga Diéguez⁽³⁾

⁽¹⁾ Servicio de Pediatría. Hospital de Cabueñes, Gijón. Asturias. Unidad de Neurología Infantil. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Asturias

⁽²⁾ Servicio de Pediatría. Hospital de Cabueñes, Gijón. Asturias. Unidad de Neurología Infantil. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Asturias

⁽³⁾ Unidad de Neurología Infantil. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Asturias

Álvarez N, González Acero A, Málaga Diéguez I. Cefalea en el niño y el adolescente. 2022;1:115-124.



1. INTRODUCCIÓN

La cefalea es un síntoma común en la edad pediátrica, siendo un motivo de consulta muy frecuente. En la edad pediátrica, la prevalencia se estima entre el 42 y el 60%, con aumento progresivo con la edad pudiendo llegar al 82% a la edad de 15 años. La prevalencia es similar entre hombres y mujeres antes de los 12 años, con un ligero aumento en mujeres después de esta edad.

2. CLASIFICACIÓN

La clasificación más utilizada es la última versión de la *International Classification of Headache Disorders* (ICHD-3, 2013), que define los criterios diagnósticos de los diferentes tipos de cefalea (<https://ichd-3.org/>).

Con relación a su etiología, podemos establecer dos grupos de cefalea: las **primarias** (intrínsecas al sistema nervioso) y las **secundarias** (en las que la cefalea es un síntoma de un proceso subyacente, por ejemplo, un traumatismo craneal o un síndrome febril agudo). Estos dos grupos no son mutuamente excluyentes.

Dentro de las **cefaleas primarias**, las de mayor interés en la edad pediátrica son la **migraña** y la **cefalea tensional**.

Con relación a su patrón temporal, la clasificación de Rothner (1983) es útil en la práctica diaria, determinando cuatro patrones de cefalea: 1) agudo; 2) agudo recurrente (o episódico); 3) crónico progresivo; y 4) crónico no progresivo.

La cefalea aguda recurrente y la crónica no progresiva suelen ser consistentes con una cefalea primaria, mientras que la cefalea crónica progresiva es el tipo de cefalea más preocupante, ya que es el patrón que con más frecuencia se asocia a procesos expansivos intracraneales.

3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

3.1 Cefaleas primarias

El diagnóstico de una cefalea primaria se establece habiéndose descartado previamente posibles causas secundarias. Las cefaleas primarias se clasifican (**Tabla 1**) y diagnostican utilizando los criterios ICHD-3.

Tabla 1: clasificación simplificada de las cefaleas primarias según el ICHD-3.

Migraña	Sin aura	*Tipos de aura
	Con aura*	Típica
	Migraña crónica	Del tronco
	Estatus migrañoso	Hemipléjica
	Equivalentes migrañosos de la infancia	Otras auras
Cefalea tensional		
Cefaleas trigémino autonómicas		

3.1.1 Migraña

En la población pediátrica, la migraña tiene una prevalencia entre el 1- 3% en niños entre 3 y 7 años, y aumenta con la edad llegando al 8-23% en adolescentes. Conforme aumenta la edad, la migraña se hace más frecuente en el sexo femenino.

- En la infancia, el tipo más frecuente de migraña es la **migraña sin aura**, que se define según los siguientes criterios diagnósticos (IDCH-3):
 - a. Al menos cinco crisis que cumplen los criterios B-D.
 - b. Episodios de cefalea de 4-72 horas de duración (no tratados o tratados sin éxito).
 - c. La cefalea presenta al menos dos de las siguientes cuatro características:
 1. Localización unilateral.
 2. Carácter pulsátil.
 3. Dolor de intensidad moderada o grave.
 4. Empeora con o impide llevar a cabo la actividad física habitual.

d. Al menos uno de los siguientes síntomas durante la cefalea:

1. Náuseas y/o vómitos.
2. Fotofobia y fonofobia.

Los niños tienen una serie de particularidades. En primer lugar, el dolor suele ser bilateral y de localización frontoparietal. Además, suelen ir acompañados de mareos, visión borrosa o dificultad para leer, palidez facial, sudoración o rubor. Por otra parte, la duración de los episodios suele ser más corta que en los adultos. Según los criterios ICHD-3, se admite que las crisis de migraña pueden durar entre 2-72 horas, aunque algunos autores admiten duraciones aún más breves (30-60 minutos). Finalmente hay que considerar que la fotofobia y sonofobia son difíciles de describir para los niños pequeños, aunque se puede inferir del comportamiento que describen los padres.

- La **migraña con aura es menos frecuente**, aunque ocurre en el 14-30% de los episodios de migraña en niños y adolescentes. El aura se define como los síntomas neurológicos reversibles (visuales, sensitivos o motores) que acompañan a la cefalea migrañosa.

Los criterios diagnósticos ICDH-3 de migraña con aura son:

- a. Al menos cinco crisis que cumplen los criterios B y C.
- b. Uno o más de los siguientes síntomas de aura completamente reversibles:
 1. Visuales
 2. Sensitivos

3. De habla o lenguaje
 4. Motores
 5. Troncoencefálicos
 6. Retinianos
- c. Al menos tres de las siguientes seis características:
1. Propagación gradual de al menos uno de los síntomas de aura durante un período ≥ 5 min.
 2. Se suceden dos o más síntomas de aura.
 3. Cada síntoma de aura tiene una duración de 5-60 minutos.
 4. Al menos uno de los síntomas de aura es unilateral.
 5. Al menos uno de los síntomas de aura es positivo.
 6. El aura está acompañada de, o le sucede en los siguientes 60 minutos, una cefalea.
- d. No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-3.

Por lo general, el aura precede a la migraña (30-60 minutos), aunque ocasionalmente aparece durante el episodio o incluso de manera aislada (aura sin cefalea). Un aura de duración superior a 60 minutos no es habitual y requerirá un estudio detallado.

Se definen subtipos especiales de migraña con aura en función de sus características:

– **Migraña con aura típica:** comprende tres tipos de síntomas: visuales (fotopsias, escotomas o espectro de fortificación), sensitivos (parestias, hormigueos y entumecimiento sin pérdida de fuerza) y trastornos del lenguaje (afasia). Los síntomas más frecuentes son los visuales.

– **Migraña con aura del tronco del encéfalo** (antes conocida como migraña basilar): según el ICHD-3, se trata de una migraña con al menos dos de los siguientes síntomas troncoencefálicos: disartria, vértigo, acúfenos, hipoacusia, diplopía, ataxia o disminución del nivel de conciencia (GCS < 13). Estos han de ser totalmente reversibles.

– **Migraña hemipléjica:** migraña que cursa con debilidad motora reversible. Los criterios (ICHD-3) consisten en debilidad motora transitoria (suele durar menos de 72 horas), asociada o no a síntomas visuales, sensitivos y/o del lenguaje. Toda esta sintomatología ha de ser completamente reversible.

◦ Se denomina “migraña hemipléjica esporádica” (MHE) si hay ausencia de antecedentes familiares de primer o segundo grado.

◦ En caso contrario se denomina “migraña hemipléjica familiar” (MHF), cuya causa es genética (los genes más frecuentemente implicados son *CACNA1A*, *ATP1A2*, *SCN1A*).

Además, existen otros tipos de migraña con aura menos frecuentes:

– **Migraña retiniana:** crisis repetidas de alteración visual monocular, incluyendo

fotopsias, escotomas o amaurosis, asociados con cefalea migrañosa.

– **Migraña con síndrome de Alicia en el país de las maravillas:** aura en la que el niño refiere alteraciones de la percepción sensorial (micropsias, macropsias, teleopsia, alteración en la percepción del tiempo...).

– **Migraña confusional:** episodio de agitación, desorientación, confusión, alteración de lenguaje al que le sigue un episodio de cefalea de características migrañosas. Se trata de un diagnóstico de exclusión.

– **Migraña crónica:** cefalea que aparece durante 15 o más días/mes durante más de tres meses, y que, al menos durante 8 días/mes, presenta características de cefalea migrañosa.

– **Estatus migrañoso:** crisis de migraña debilitante que se prolonga durante más de 72 horas.

• **Síndromes episódicos que pueden asociarse a la migraña, equivalentes migrañosos**

Se trata de un conjunto de trastornos que ocurren mayoritariamente en la edad pediátrica, en niños que padecen migraña o alta probabilidad de padecerla.

– **Trastorno gastrointestinal recurrente:** episodios crónicos recurrentes de dolor abdominal o náuseas y/o vómitos que pueden asociarse a la migraña. Los pacientes han de presentar al menos cinco crisis con episodios distintivos de dolor

abdominal y/o malestar abdominal y/o náuseas y/o vómitos, con exploración y evaluación gastrointestinal normal. La sintomatología no puede ser atribuible a otro trastorno.

– **Síndrome de vómitos cíclicos:** consiste en episodios repetidos de náuseas y vómitos seguidos de períodos asintomáticos. Los ciclos en cada niño son similares, con hora de inicio, duración, sintomatología e intensidad muy parecidos. Suele aparecer entre los 3 y 7 años y desaparecer en la adolescencia, aunque hay casos con inicio posterior.

– Los episodios han de ser recurrentes y estereotipados. La periodicidad suele ser predecible y suele haber ausencia total de síntomas entre las crisis, que cursan con náuseas y vómitos que ocurren al menos cuatro veces por hora. Las crisis se prolongan ≥ 1 hora y hasta 10 días y con una separación ≥ 1 semana.

– **Migraña abdominal:** consiste en episodios recurrentes de dolor abdominal de alta intensidad, en línea media, asociado a cortejo vegetativo, náuseas y vómitos con duración entre 2 y 72 horas, permaneciendo el paciente asintomático entre crisis. No suele existir cefalea asociada a los episodios.

– **Tortícolis paroxística benigna:** los pacientes presentan episodios recurrentes autolimitados de inclinación de la cabeza hacia un lado con inicio brusco. Suele aparecer en el primer año de vida, y desaparece en torno a los 2-3 años. Durante los episodios se produce incli-

nación lateral de la cabeza, con o sin ligera rotación, que remite de manera espontánea después de minutos o días. Puede asociar palidez, irritabilidad, decaimiento, vómitos y/o ataxia. La exploración neurológica es normal entre los episodios y el cuadro no es atribuible a otro trastorno.

- **Vértigo paroxístico benigno:** consiste en episodios recurrentes breves (minutos-horas) y autolimitados de vértigo. Este se inicia súbitamente, sin desencadenante previo ni pródromos y suele asociar temor, palidez, nistagmo, ataxia y/o vómitos. Suele debutar entre los 2-3 años. Tanto la exploración neurológica como las funciones auditiva y vestibular son normales entre los episodios.

3.1.2 Cefaleas tensionales

La cefalea tensional es probablemente más frecuente que la migraña (aproximadamente el 30% de los niños la han padecido), pero menos incapacitante. Se define como una cefalea opresiva, bilateral, de intensidad leve-moderada y de duración muy variable (30 minutos-7 días). No asocia náuseas o vómitos ni empeora con la actividad física, aunque es posible la sono- o fofobia (pero no ambas). Algunos pacientes presentan habitualmente dolor a la palpación en la musculatura pericraneal que se agrava durante la cefalea. Generalmente está asociada a desencadenantes de tipo psicógeno (estrés).

La cefalea tensional se clasifica en episódica (infrecuente/frecuente) o crónica en función de los días mensuales/anuales que se presenta.

3.1.3 Cefaleas trigémino autonómicas

Se trata de cefaleas muy poco frecuentes en la infancia en las que se produce activación autonómica del nervio trigémino y que se traduce en enrojecimiento ocular, lagrimeo, congestión nasal, hinchazón del párpado, miosis, ptosis y sudoración ipsilateral a la cefalea. En este grupo se encuentran la hemicránea paroxística, la cefalea en racimos y la cefalea tipo SUNCT (*short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing*).

3.2 Cefaleas secundarias

En las cefaleas secundarias existe una patología subyacente que es el origen de la cefalea. Existen múltiples motivos, resumiéndose los más relevantes en la **Tabla 2**.

Otras cefaleas secundarias pueden ocurrir por una crisis hipertensiva, por consumo de sustancias o fármacos (anticonceptivos, metilfenidato, corticoides, vasodilatadores, tóxicos como el monóxido de carbono o sustancias de abuso como la marihuana, alcohol y cocaína) o por inadecuado descanso nocturno.

4. CLAVES DIAGNÓSTICAS

Por lo general, la realización de una anamnesis y una exploración física detalladas suele permitir realizar un diagnóstico adecuado de la cefalea (**Figura 1**).

Los antecedentes familiares son relevantes, dado el importante componente genético de la migraña.

En la anamnesis, el patrón temporal de la cefalea es clave, por lo que hay que investigar si

Tabla 2: Principales causas de cefalea secundarias.

Infecciones	Las infecciones (víricas o bacterianas) pueden producir cefalea, siendo la causa más frecuente de cefalea en Urgencias Pediátricas. Las meningitis y encefalitis son responsables de hasta el 9% de las cefaleas que consultan en urgencias. La sinusitis puede dar lugar a una cefalea de localización cráneo-facial, de carácter opresivo, que asocia síntomas y signos definitorios de sinusitis (obstrucción nasal, rinorrea, halitosis, etc.).
Lesión estructural ocupante de espacio e hipertensión intracraneal (HTIC)	Cualquier aumento de tejido o líquido intracraneal puede provocar un aumento de la presión intracraneal (HTIC). La cefalea es el síntoma de presentación más frecuente de la HTIC y suele ser difusa y progresiva. Habitualmente se desencadena con maniobra de Valsalva y suele ocurrir durante el sueño. Es frecuente que se asocien vómitos y déficits neurológicos como parálisis del III, IV o VI par, así como edema de papila. Otras patologías ocupantes de espacio pueden dar lugar a cefalea sin HTIC, como la malformación de Arnold Chiari (cefalea occipital y desencadenada por accesos de tos/esfuerzos físicos).
Enfermedad vascular	Una cefalea de inicio agudo y alta intensidad “en trueno” es la forma de presentación de un accidente cerebrovascular hemorrágico. En un accidente cerebrovascular, la focalidad neurológica es aguda y persistente.
Cefalea postraumática	Se desarrolla en la primera semana tras el traumatismo, puede tener características de migraña o cefalea tensional y habitualmente se resuelve antes de dos semanas. En casos de mayor duración es preciso realizar neuroimagen (posible hematoma subdural).
Hipertensión intracraneal idiopática (HTICI)	Consiste en un aumento de presión intracraneal sin evidencia de una causa específica. Produce una cefalea difusa y diaria que puede asociar náuseas, vómitos o incluso diplopia/estrabismo agudo por afectación de pares craneales. La sospecha de HTICI requiere una evaluación completa (RM craneal, manometría LCR, etc.).

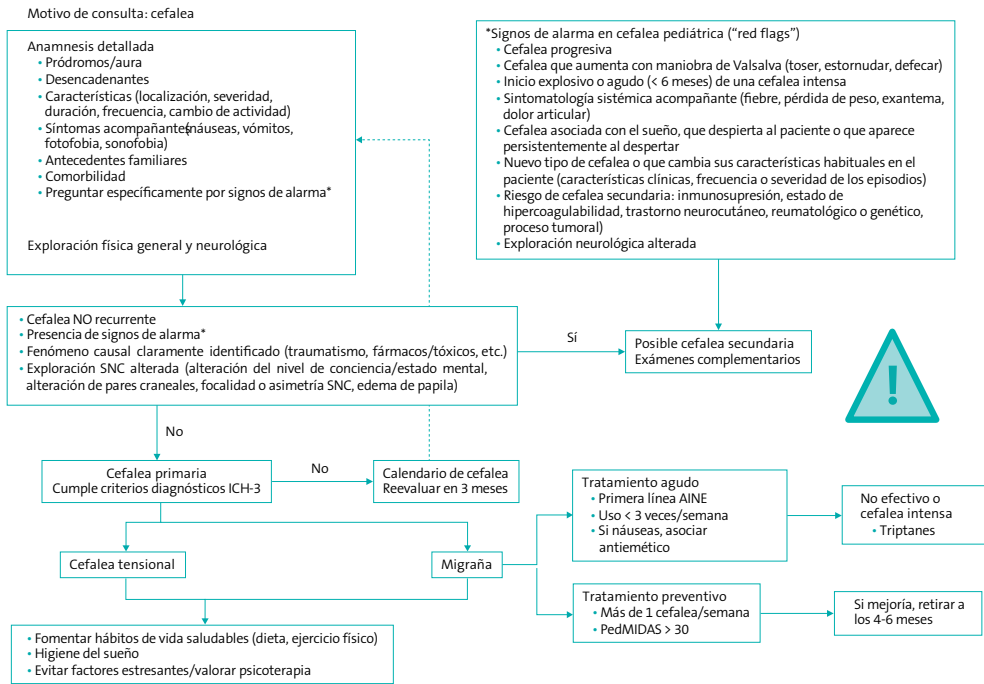
existen episodios previos de cefalea y sus características. Un cambio en un patrón característico de cefalea primaria es significativo, considerándose un signo de alarma.

En la anamnesis, recogeremos la siguiente información:

Cuándo comenzaron los episodios de cefalea.	Cuántos tipos de cefalea presenta. Posibles factores favorecedores.
Cómo es y dónde se localiza el dolor. Respuesta a la analgesia.	Existencia de otros síntomas asociados. Existencia de pródromos (aura).
Qué hace el niño en el momento del dolor.	Frecuencia y duración de los episodios.
¿Existe un empeoramiento? (aumento de frecuencia, duración, intensidad...).	Existencia de signos de alarma o “red flags”.

En la exploración física registraremos constantes vitales (FC y TA) y realizaremos exploración física general y neurológica con especial interés en nivel de alerta, pares craneales (fundamentalmente los oculomotores, que pueden estar alterados en cuadros de HTIC), signos meníngeos, fuerza, coordinación y marcha.

En la práctica clínica es de gran utilidad el uso de **calendarios de cefalea** en los que se registran los episodios de cefalea y los síntomas asociados. Nos ayudará a tener una visión objetiva del cuadro, así como su distribución en el tiempo. Esto es especialmente interesante en las cefaleas tensionales (típicamente mejoran en periodos no lectivos) y para el inicio/control de los tratamientos profilácticos en la migraña.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la cefalea.


4.1 ¿Cuándo es preciso solicitar un estudio de neuroimagen?

Se debería realizar una prueba de imagen (idealmente RM craneal) ante la presencia de una cefalea intensa de inicio brusco o progresiva (aumento en frecuencia e intensidad) o ante un cambio en el patrón de la cefalea (frecuencia, intensidad o sintomatología). Ante una cefalea que empeora con maniobras de Valsalva (tos, estornudo o al defecar), o que asocia sintomatología sistémica (fiebre, exantema, dolor articular), un estado de inmunosupresión, hipercoagulabilidad o la un trastorno neurocutáneo, genético, tumoral o reumatológico. Igualmente, es obligada ante una exploración neurológica anormal (papiledema, alteración de conciencia o conductual, afectación de pares o focalidad

neurológica). También en cefaleas que aparecen durante el sueño, o que lo interrumpen, o que aparecen siempre al despertarse. Todos estos factores se denominan signos de alarma o "red flags".

5. TRATAMIENTO

En el caso de detectar signos de alarma que indiquen una posible **cefalea secundaria** se realizará estudio complementario y el tratamiento será el específico de la causa.

En cuanto a las **cefaleas primarias**, el tratamiento no debe basarse exclusivamente en el aspecto farmacológico, sino que se debe valorar la necesidad de una intervención psicológi-

Tabla 3: Tratamiento farmacológico de la migraña

TRATAMIENTO AGUDO		
AINES		
	Dosis habitual	Comentarios
Paracetamol	10-15 mg/kg c/6-8 horas	
Ibuprofeno	10 mg/kg c/4-8 horas	Máximo 40 mg/kg/día (2400 mg/día) De elección en migraña
Metamizol	10-20 mg/kg c/6-8 horas	
Naproxeno	5-7 mg/kg c/8-12 horas	Máximo 15 mg/kg/día
Triptanes		
Sumatriptán	Oral: 25-100 mg/dosis Nasal: 6 años: 5 mg 7-11 años 10 mg >12 años 20 mg Subcutáneo: 6-12 años 0,06 mg/kg >12 años 6 mg	Si la cefalea reaparece en menos de 24 horas, se puede repetir una segunda dosis con un intervalo mínimo de 2 horas con la previa. Si no hay respuesta a la primera dosis, no debe administrarse una segunda dosis para la misma crisis
Zolmitriptán	Inicialmente 2,5 mg. Si no es efectiva, probar 5 mg en crisis posteriores	
Rizatriptán	5 mg si <40 kg 10 mg si >40 kg	
Almotriptán	6,25-12,5 mg	
Antieméticos/procinéticos		
Domperidona	0,25 mg/kg si <35 kg 10 mg c/8 horas si >35 kg	
Ondansetrón	<15 kg: 0,2 mg/kg c/8 horas 15-30 kg: 4 mg c/8 horas >30 kg: 4-8 mg c/8 horas	Efectos adversos más frecuentes: sedación y distonía
TRATAMIENTO PROFILÁCTICO		
Calcio-antagonistas		
	Dosis habitual	Efectos adversos más frecuentes
Flunarizina	5 mg. Dosis única nocturna	Somnolencia. Aumento del apetito
Antiepilépticos		
Topiramato	0,5-1 mg/kg/día c/12-24 horas Máximo 100 mg/día	Disminución apetito, somnolencia, dificultades en atención, cambio en el comportamiento
Zonisamida	5-8 mg/kg/día c/12-24 horas Máximo 500 mg/día	Disminución del apetito, mareo, somnolencia, irritabilidad, dificultad en atención...
Ácido valproico	20-40 mg/kg/día c/12 horas Máximo 1000 mg/día	Aumento de peso, caída del pelo, hepatotoxicidad, quistes ováricos, teratogenicidad, leucopenia, alteración del estado de ánimo...

Antihipertensivos		
Propranolol	1-4 mg/kg/día en 2 dosis	Contraindicado en asma
Antidepresivos tricíclicos		
Amitriptilina	0,25 mg/kg/día al acostarse. Aumento de 0,25 mg/kg cada 2 semanas, hasta 1 mg/kg/día, en toma única nocturna	Somnolencia, aumento del apetito. Labilidad emocional
Suplementos vitamínicos		
Coenzima Q	5 mg/kg/día en 2 dosis	Molestias gástricas, diarrea
Melatonina	1-6 mg/día	Sueños vívidos/perturbadores

ca, fundamentalmente en la cefalea tensional. En este apartado nos centraremos en el tratamiento farmacológico.

El tratamiento de la **migraña** se fundamenta en una modificación de hábitos de vida y un tratamiento farmacológico (**Tabla 3**). En cuanto al estilo de vida, se han intentado evitar los desencadenantes de cefalea y estresantes. Se recomienda una adecuada higiene del sueño, restringir el uso de pantallas, mantener una alimentación saludable y realizar deporte aeróbico de forma habitual.

En cuanto al tratamiento farmacológico, existe un tratamiento agudo y un tratamiento profiláctico. Algunos de estos fármacos no tienen indicación formal, pero son ampliamente utilizados.

El tratamiento agudo de un episodio de migraña ha de ser precoz, siendo los AINE por vía oral la primera opción (máximo 3 veces/semana). Si no son efectivos, se recomienda el uso de triptanes (a partir de 6 años). El tratamiento profiláctico tiene como fin el evitar o disminuir la frecuencia de los episodios de migraña. Son criterios de indicación la presencia de >1 episodio por semana o >4 episodios al mes, la baja efectividad del tratamiento agudo. Algunos au-

tores recomiendan el inicio ante una puntuación PEDMIDAS (*Pediatric Migraine Disability Assessment Score*) >30 puntos.

BIBLIOGRAFÍA

- Blume HK. Pediatric headache: a review. *Pediatr Rev.* 2012;33:562-76.
- Bonthius DJ, Hershey AD. Headache in children: Approach to evaluation and general management strategies. *Uptodate*. Última actualización 23 abril 2020.
- Hershey AD. Current approaches to the diagnosis and management of paediatric migraine. *Lancet Neurol.* 2010;9:190-204.
- Slater SK, Powers SW, O'Brien HL. Migraine in children: presentation, disability and response to treatment. *Curr Opin Pediatr.* 2018;30:775.
- Fisher E, Law E, Dudeney J, *et al.* Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;9:CD003968.
- Cancho R, Hedrera A. Cefalea en el niño y adolescente. *Pediatr Integral.* 2015;19: 632-9.



- Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, *et al.* The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalgia*. 2007;27:193-210.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalgia*. 2018;38:1-211. PMID: 29368949.
- Blumenfeld AE, Victorio MC, Berenson FR. Complicated Migraines. *Semin Pediatr Neurol*. 2016;23:18-22. Epub 2016 Jan;22. PMID: 27017017.

Macrocefalia y microcefalia

María Muñoz Cabeza⁽¹⁾, Mercedes López Lobato⁽¹⁾

⁽¹⁾ Servicio de Pediatría. Sección Neuropediatría. Hospital Infantil Virgen del Rocío

Muñoz Cabeza M, López Lobato M. Macrocefalia y microcefalia. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:125-133.



1. INTRODUCCIÓN

La medición del tamaño de la cabeza, es decir, el perímetro cefálico (PC), también llamado circunferencia occipitofrontal, constituye un paso importante en la valoración del crecimiento en los primeros años de vida.

Las desviaciones de crecimiento del PC pueden ser el primer indicio de un problema congénito, genético, adquirido o puede tratarse simplemente una variante de la normalidad sin repercusión en el desarrollo. La valoración del ritmo de crecimiento cefálico exige disponer de medidas seriadas de PC que dibujen la curva de crecimiento.

El crecimiento de la cabeza va a depender del crecimiento global del niño y de las modificaciones en el contenido de los componentes del cráneo (cerebro, sangre, líquido cefalorraquídeo, huesos, músculos y aponeurosis).

Para medir de forma correcta el PC, debe utilizarse una cinta métrica flexible pero no extensible. Esta se debe envolver alrededor de la circunferencia más amplia posible de la cabeza, usando como referencia la glabella y los arcos supraciliares en la parte anterior y la prominencia occipital en la parte posterior.

2. MACROCEFALIA

La macrocefalia se define como un crecimiento del perímetro cefálico por encima de dos desviaciones estándar (DS) para la media de edad, edad gestacional y sexo.

El tamaño de la cabeza guarda una íntima relación con:

- El volumen cerebral.
- Grosor de la sustancia gris y blanca.
- Volumen de líquido cefalorraquídeo (LCR).

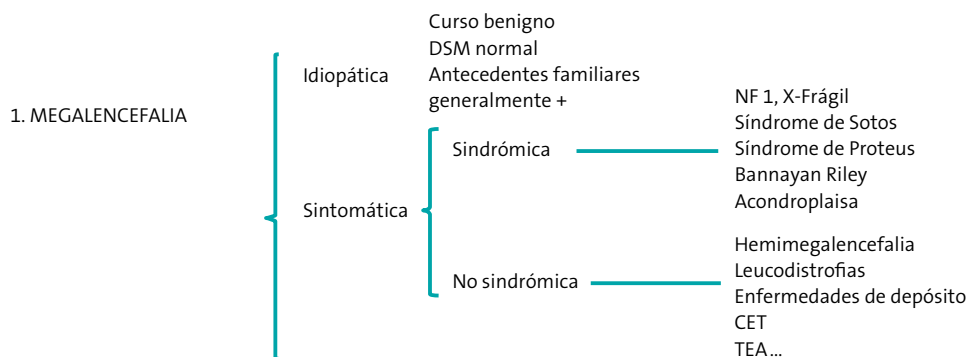
El PC no debe evaluarse como un parámetro aislado, sino que habría que correlacionarlo también con el crecimiento global del niño; asimismo, habría que compararlo con el tamaño cefálico de sus progenitores. En este contexto, hemos de tener en cuenta también la cronología en cuanto a consecución de hitos del desarrollo del niño (*en ocasiones el sostén cefálico de pacientes con macrocefalias familiares o constitucionales puede estar ligeramente retardado).

2.1. Etiopatogenia

La macrocefalia puede deberse a (**Figura 1**):

- Aumento anormal del volumen del cerebro (megalencefalia).

Figura 1. Etiologías de la macrocefalia



2. **PATOLOGÍA EXTRAAXIAL:** Hidrocefalia benigna, abscesos, quistes aracnoideos

3. **HIDROCEFALIA:** aumento de líquido intraventricular

4. **PROCESOS EXPANSIVOS INTRACRANEALES:** tumores, abscesos, sangrados intraparenquimatosos

5. **PATOLOGÍA ÓSEA**

- Craneal: displasias craneales, craneosinostosis (Apert)
- Sistémica: osteopetrosis, hipofosfatasa

- Presencia de colecciones líquidas extra-cerebrales (aumento benigno del espacio extraaxial o hidrocefalia benigna del lactante, hematoma subdural crónico, quistes aracnoideos).
- Aumento anormal del contenido de LCR (hidrocefalia/ventriculomegalia).
- Presencia de lesiones ocupantes de espacio (tumoraes, abscesos...).
- Aumento del tamaño de la calota (displasias óseas...).

ca —hemimegalencefalia, enfermedades de depósito, etc.—).

2. Colecciones externas: la hidrocefalia benigna del lactante es la entidad más relacionada con el desarrollo de la macrocefalia. Parece que se debe a una disfunción transitoria en la absorción de LCR en espacios aracnoideos durante el primer año y medio de vida. Su curso suele ser benigno y en contadas ocasiones requerirá tratamiento neuroquirúrgico. Una ECO transfontanelar puede ser suficiente para su diagnóstico.

1. Megalencefalia (o aumento anormal del volumen del cerebro): puede ser idiopática (megalencefalia familiar) o patológica (síndrómica —ej. Síndrome (Sd) de Proteus, Bannayan-Ril, etc.— o no síndrómica

3. Aumento anormal del contenido de LCR (hidrocefalias, ventriculomegalias): la hidrocefalia es la dilatación activa del sistema ventricular secundaria a la obstrucción del flujo de LCR, precisarán de

tratamiento neuroquirúrgico posterior (colocación de válvula de derivación ventriculoperitoneal o ventriculostomía endoscópica).

4. Lesiones ocupantes de espacio: en niños pequeños, con fontanela permeable, la manifestación única puede ser la macrocefalia rápidamente progresiva.

5. Aumento del tamaño de la calota craneal: pacientes con displasias óseas.

2.2 Manifestaciones clínicas

La clínica va a variar en función de la causa de la macrocefalia:

- **Asintomáticos:** la mayoría de los pacientes con macrocefalias constitucionales o familiares, así como las hidrocefalias benignas por acúmulo extraaxial de LCR.
- **Sintomáticos:** en otras ocasiones, presentarán signos de disfunción neurológica, como retraso global de desarrollo, discapacidad intelectual, autismo, hipotonía, movimientos anormales, crisis epilépticas u otras anomalías sistémicas, en función de la causa desencadenante de la misma. En procesos expansivos, los pacientes manifestarán clínica de hipertensión intracraneal (vómitos, cefaleas, alteración de pares craneales, ataxia, ojos en sol poniente, etc.).

2.3 Exploración

- Medición del PC y comprobación de la existencia de macrocefalia. Es necesaria la comparación con otras medidas previas, para ver la curva ascendente de la misma o la progresión, y somatometría del paciente.

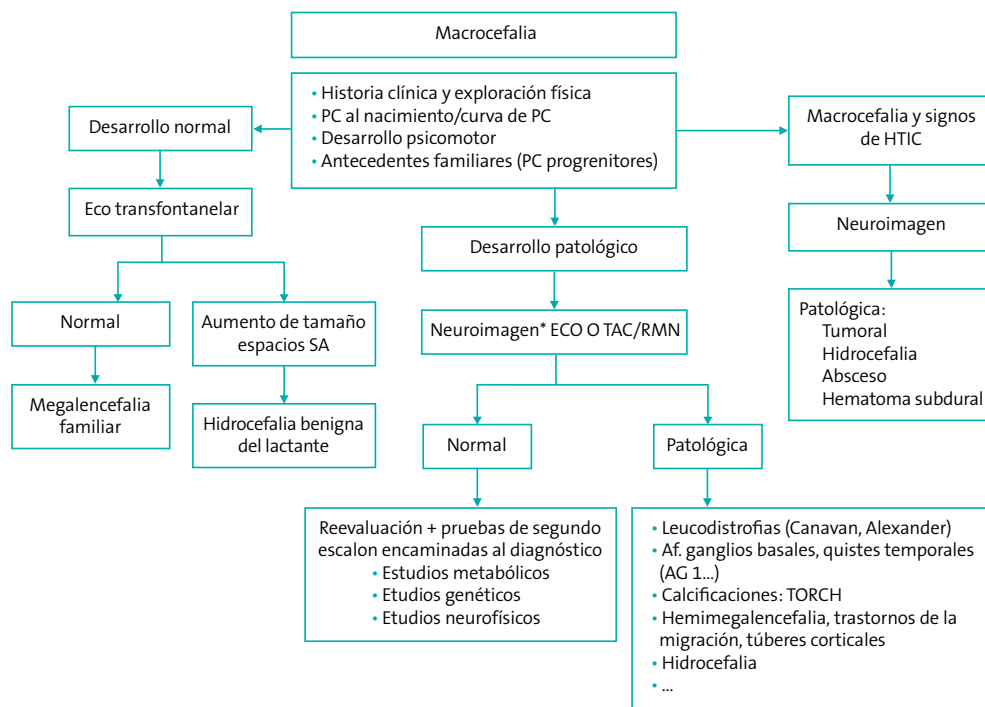
- Exploración física: observación general del niño, movimientos involuntarios, posturas distónicas, signos deficitarios en extremidades, etc. Conformación de la cabeza y búsqueda de asimetrías (escalones óseos) o crestas óseas. Detección de dismorfias o discromías que orienten hacia determinadas patologías sindrómicas, examen de pares craneales, tono muscular de extremidades y axial (intentando buscar asimetrías). Reflejos osteotendinosos, coordinación. Palpación abdominal: buscar masas, megalias, etc.

2.4 Pruebas complementarias (PPCC)

Dentro de los exámenes complementarios, dividiremos en exámenes rutinarios y otros exámenes etiológicos en busca del origen de la macrocefalia, en el caso de que obtengamos otros datos en la exploración del paciente (**Figura 2**).

- Pruebas de rutina
 - Ecografía transfontanelar: en pacientes con fontanela permeable (prueba principal que realizar y que en un alto número de pacientes será la única PPCC que precise).
 - Fondo de ojo.
 - Tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) craneal.
- Dirigidas según sospecha clínica
 - Hemograma y perfiles.
 - Screening metabólico básico (aminoácidos, ácidos orgánicos, láctico, pirúvico...).

Figura 2. Algoritmo diagnóstico de la macrocefalia



AG1: aciduria glutárica tipo 1; ECO: ecografía; HTIC: hipertensión intracraneal; PC: perímetro cefálico; RMN: resonancia magnética; SA: subaracnoideos; TAC: tomografía computarizada; TORCH: toxoplasmosis, sífilis, rubeola, CMV y VHS.

– Mapa óseo (si sospecha de osteodistrofias o como estudio complementario en las mismas).

*en ocasiones, si se trata de una macrocefalia familiar, no será necesario la realización de ninguna PPCC.

– Glucosaminoglicanos/oligosacáridos urinarios.

2.5 Tratamiento

– Estudios neurofisiológicos (PEV, EEG, ERG).

El tratamiento lo orientaremos en función de la causa de la macrocefalia; si, por ejemplo, se trata de una macrocefalia familiar o una hidrocefalia externa benigna del lactante, no precisarán tratamiento. En otros casos, se dirigirán en función de la causa, si hay posibilidad terapéutica (neuroquirúrgica, terapia farmacológica de la epilepsia, enzimática sustitutiva, etc.). Asimismo, se realizará de manera con-

– Estudios genéticos: cariotipo, X-frágil, CGH array o, en el caso de que se sospeche una enfermedad determinada, NGS, paneles dirigidos o SANGER de gen único (si es una enfermedad monogénica).

mitante abordaje de consecuencias (discapacidad intelectual, déficits motores, etc.).

se a todo niño que presente una exploración neurológica alterada o retraso del desarrollo psicomotor.

3. MICROCEFALIA

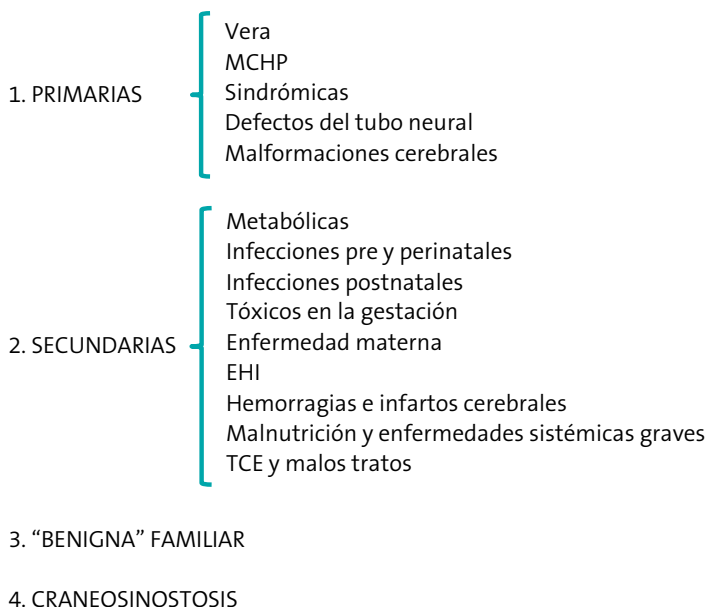
La microcefalia se define como un PC por debajo de 2 DE o más de la media para edad, sexo y edad gestacional. Sin embargo, la definición de microcefalia es algo controvertida, siendo considerada por otros autores por debajo de 3 DE. Otros introducen términos cualitativos como microcefalia «leve», en la que el PC está comprendido entre 2 y 3 DE y microcefalia «verdadera» o «severa», en la que está por debajo de 3 DE. Puede ser el primer signo de una enfermedad congénita, genética o adquirida. Por esto, es necesario medir el PC de forma rutinaria en los controles del niño sano entre el nacimiento y los 3 años. Además, debe medir-

3.1. Etiopatogenia

Existen dos mecanismos patogénicos principales (**Figura 3**):

- Anomalía del desarrollo cerebral secundario a un trastorno del desarrollo embrionario durante el período de inducción y migración neuronal. Se cree que este tipo de microcefalia es el resultado de una reducción del número de neuronas durante la neurogénesis. Se suele llamar **microcefalia primaria**.
- Lesión o daño a un cerebro previamente normal. Teóricamente, es debida a una reducción en el número de procesos dendríticos.

Figura 3. Etiologías de las microcefalias



cos y conexiones sinápticas. La microcefalia producida por este mecanismo se denomina **secundaria**.

3.2 Clasificación

- **Primarias:** comúnmente denominadas «congénitas». Cabe destacar que algunas causas de microcefalia que se clasifican dentro de este grupo desarrollarán una desaceleración del crecimiento craneal postnatal, como por ejemplo el Sd de Angelman o el Sd de Rett.
 - Microcefalia primitiva esencial o vera.
 - Microcefalia primaria hereditaria (MCPH 1-23).
 - Microcefalia sindrómica: cromosopatías como el Sd de Down, Sd de Edwards, Sd de Patau, cromosoma 13 en anillo; otros síndromes genéticos como Sd de Aicardi-Goutières, Cockayne, Cornelia de Lange, Cri-du-chat, Mowat-Wilson, Rubinstein-Taybi, Seckel, Miller-Dieker, Smith-Lemli-Opitz, Williams Beuren, Wolf-Hirschhorn...
 - Defectos del tubo neural: anencefalia, hidranencefalia, encefalocele...
 - Malformaciones SNC: holoprosencefalia, liencefalia, paquigiria, esquisencefalia, polimicrogiria...
 - **Secundarias:** también denominadas «postnatales» o «adquiridas», aunque estos términos no son del todo correctos, ya que existen microcefalias secundarias que se encuentran presentes al nacimiento, por ejemplo, las causadas por infecciones prenatales.
 - Enfermedades metabólicas: fenilcetonuria, aciduria metilmalónica, lipofuscinosis neuronal ceroida, defectos del ciclo de la urea como la citrulinemia, enfermedades mitocondriales, defectos congénitos de la glicosilación...
 - Infecciones prenatales y perinatales: TORCH (toxoplasmosis, sífilis, rubeola, citomegalovirus, virus herpes simple), virus varicela zóster, virus Zika, virus de la inmunodeficiencia humana.
 - Infecciones postnatales: meningitis bacterianas, meningoencefalitis víricas, meningitis tuberculosa, abscesos cerebrales...
 - Exposición a tóxicos durante la gestación o enfermedad materna: trastorno del espectro alcohólico fetal, exposición a fármacos y otras drogas de abuso, fenilcetonuria materna, anorexia nerviosa...
 - Encefalopatía hipóxico-isquémica.
 - Patología cerebrovascular.
 - Malnutrición severa.
 - Enfermedad sistémica grave (poliquistosis renal, insuficiencia renal, atresia de las vías biliares...).
 - Traumatismo craneal accidental o provocado/infligido.
- **Microcefalia «benigna» familiar:** no es clasificable dentro de ninguno de los dos grupos anteriores. Se presenta en niños con un PC entre 2 y 4 DE por debajo de la media, con madre y/o padres sanos con PC en percentiles similares. Estos pacientes no presentan

alteraciones en la exploración neurológica ni en el desarrollo psicomotor. Si existe discapacidad intelectual o trastorno del aprendizaje moderado/grave asociado, nos debemos replantear el diagnóstico.

- **Craneosinostosis:** se considera una entidad aparte, dado que su patogenia es debida a una limitación física del crecimiento del cerebro por el cierre precoz de las suturas.

3.3 Manifestaciones clínicas

Un PC inferior a 3 DE tiene un alto poder predictivo de déficit intelectual. Sin embargo, un PC entre -2 y -3 DE no siempre implica discapacidad intelectual. Su repercusión sobre la inteligencia parece depender de la extensión de los cambios patológicos de la estructura cerebral y/o de la naturaleza de la patología subyacente.

Además, según la etiología del proceso, pueden presentar otras manifestaciones clínicas: crisis epilépticas, parálisis cerebral, trastornos del movimiento, trastornos neurosensoriales, trastornos del neurodesarrollo, trastornos psiquiátricos, malformaciones viscerales, dismorfias y dificultades en la alimentación.

3.4 Exploración

Al igual que en el paciente con macrocefalia, es fundamental la medición del PC, valorar la evolución de la curva de crecimiento, correlacionarlo con las curvas antropométricas y con el PC de los progenitores; preguntar por los antecedentes prenatales y perinatales, así como enfermedades y hábitos tóxicos de la madre; valoración del desarrollo psicomotor y antecedentes familiares de consanguinidad, microcefalia o déficit intelectual (**Figura 4**).

Examen físico: observación de la actitud, movimientos, modo de relacionarse del paciente, explorar rasgos dismórficos, examen general (discromías, megalias), neurológico y oftalmológico (coriorretinitis, cataratas). Peso y talla (microcefalia simétrica o asimétrica).

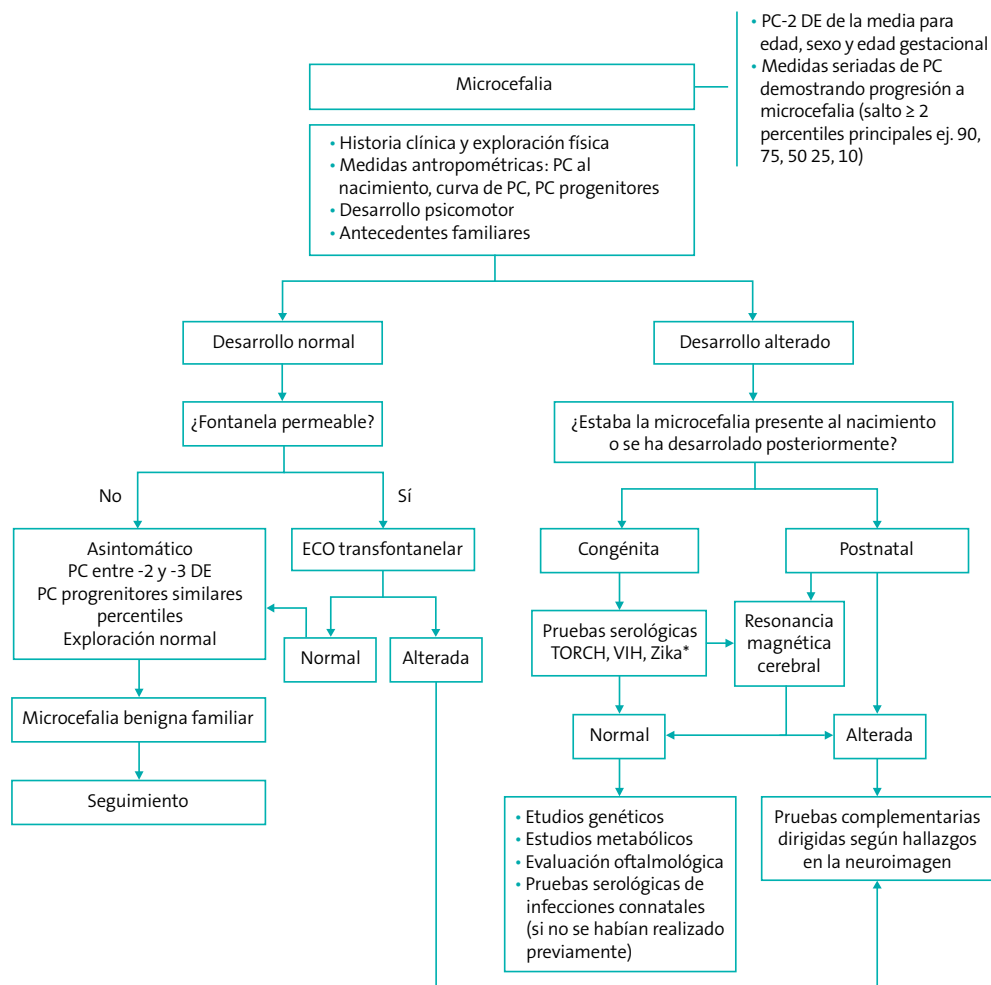
3.5 Pruebas complementarias

Estas pruebas estarán dirigidas según las manifestaciones clínicas, presencia de rasgos dismórficos, gravedad de la microcefalia, PC al nacimiento, curva de crecimiento y PC de los padres.

*Aquellos pacientes asintomáticos (tras hacer un seguimiento de su evolución), con microcefalia entre -2 y -3 DE, con influencia familiar, sin dismorfias y con exploración y desarrollo psicomotor normales, no precisan estudios adicionales. Estos pacientes entran en el diagnóstico de microcefalia benigna familiar.

- Neuroimagen: indicada en todos los pacientes que no entren en el diagnóstico de microcefalia benigna familiar.
 - Ecografía transfontanelar: pacientes con la fontanela anterior abierta. Es una prueba poco invasiva que permite evidenciar calcificaciones intracraneales, anomalías de la línea media y lesiones parenquimatosas.
 - Resonancia magnética craneal: es la prueba de elección. Es superior a las demás para detectar anomalías de la migración o sulcación, del tronco cerebral, fosa posterior y patología de la sustancia blanca.
 - TC craneal: es de elección en la craneosinostosis y sospecha de infección TORCH o por virus Zika, ya que es una prueba más

Figura 4. Algoritmo diagnóstico de la microcefalia



*Si proviene de una zona de riesgo.

DE: desviaciones estándar; ECO: ecografía; PC: perímetro cefálico; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

sensible para la identificación de microcalcificaciones y la estructura de los huesos del cráneo.

- Estudios serológicos TORCH: indicados en pacientes con retraso del desarrollo psico-

motor, neuroimagen sugestiva, signos y/o síntomas clínicos concordantes, alteración neurosensorial y/o antecedentes sugestivos de infección congénita. Carecen de valor cuando el paciente es mayor de 2 años. Ante la sospecha de infección congénita por cito-

megalovirus, puede ser útil el estudio por PCR en la muestra sobrante de sangre seca del cribado metabólico neonatal.

- Exploración oftalmológica.
- Estudios genéticos: el CGH array es la prueba de primera elección para diagnosticar las microcefalias, obteniendo mayor rendimiento diagnóstico en aquellos pacientes que presentan otras malformaciones congénitas o rasgos dismórficos. Otros estudios son: exoma clínico, exoma trío, paneles dirigidos, cariotipo si se sospecha una cromosomopatía o translocaciones balanceadas, o estudio de un gen único si se sospecha una enfermedad monogénica.
- Determinación de fenilalanina materna (en el caso de una microcefalia congénita).
- Cribado de enfermedad metabólica: aminoácidos, sulfitos en orina, ácidos orgánicos, lactato, piruvato y otros según sospecha.

3.6 Tratamiento

Al igual que en la macrocefalia, el tratamiento será multidisciplinar e irá dirigido en función de la enfermedad que origine la microcefalia y las complicaciones.

En el caso de la craneosinostosis, el tratamiento será neuroquirúrgico y tendrá como objetivos prevenir/tratar el aumento de la presión intracraneal, prevenir el compromiso visual y/o auditivo y mejorar la estética.

Además, es fundamental el apoyo y la ayuda a la familia. Es posible el consejo genético en pacientes que tengan un diagnóstico genético definitivo.

BIBLIOGRAFÍA

- Arroyo HA. Microcefalia. Medicina (B Aires). 2018;78: 94-100.
- Campistol J. Variaciones en el tamaño de la cabeza. Macrocefalia. Microcefalia. En: Neurología para Pediatras, 1.ª ed. Madrid. Editorial Médica Panamericana, 2011.
- Devakumar D, Bamford A, Ferreira MU, *et al.* Infectious causes of microcephaly: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:e1-e13.
- Gaona VA. Macrocefalia en la infancia. Medicina (B Aires). 2018;78:101-7.
- Gordon-Lipkin E, Gentner MB, German R, Leppert ML. Neurodevelopmental Outcomes in 22 Children With Microcephaly of Different Etiologies. *J Child Neurol.* 2017;32:804-9.
- Olney AH. Macrocephaly syndromes. *Semin Pediatr Neurol.* 2007;14:128-35.
- Orduna Martínez J, López Pisón J; Fundamentos de Patología Neuroquirúrgica para Pediatras, 2017.
- Rosman NP, Tarquinio DC, Datseris M, *et al.* Postnatal-onset microcephaly: pathogenesis, patterns of growth, and prediction of outcome. *Pediatrics.* 2011;127:665-71.
- Von der Hagen M, Pivarcsi M, Liebe J, *et al.* Diagnostic approach to microcephaly in childhood: a two-center study and review of the literature. *Dev Med Child Neurol.* 2014;56: 732-41.
- Yılmazbaş P, Gökçay G, Eren T, Karapınar E, Kural B. Macrocephaly diagnosed during well child visits. *Pediatr Int.* 2018;60:474-7.

Hipertensión intracraneal en Pediatría

Ana Felipe Rucían⁽¹⁾, Mireia del Toro Riera⁽¹⁾

⁽¹⁾ Sección de Neurología Pediátrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

Felipe Rucían A, Del Toro Riera M. Hipertensión intracraneal en Pediatría. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:135-144.



1. PUNTOS CLAVE

- El síndrome de hipertensión intracraneal (HTIC) tiene lugar cuando existe un incremento mantenido de la presión intracraneal (PIC) por encima de los valores normales.
- Las causas y los mecanismos de la HTIC son múltiples (lesiones ocupantes de espacio, hidrocefalia, traumatismos, etc.) y su instauración puede ser aguda o subaguda-crónica.
- La clínica dependerá de la etiología subyacente, del tiempo de instauración-evolución y de la edad del paciente. La tríada clásica de cefalea, vómitos y edema de papila puede ser variable y los casos graves con progresión clínica pueden presentar fenómenos de enclavamiento.
- Ante la sospecha clínica, el diagnóstico debe ser precoz, resultando fundamental para determinar la etiología la neuroimagen cerebral.
- El tratamiento irá encaminado a tratar tanto la causa subyacente como a establecer las medidas terapéuticas que eviten el daño secundario, intentando mantener una adecuada presión de perfusión cerebral.

- Es de especial importancia en pediatría el conocimiento de una entidad, de diferente manejo y que merece una mención aparte, como es la hipertensión intracraneal idiopática (HII) o *pseudotumor cerebri*.

2. INTRODUCCIÓN. DEFINICIÓN

La presión intracraneal (PIC) es la presión media de la cavidad craneal, cuyos valores normales varían con la edad, así como puntualmente con relación a determinados fenómenos fisiológicos (**Tabla 1**). El síndrome hipertensivo endocraneal o HTIC es un síndrome clínico producido por un aumento mantenido de la PIC por encima de los 20 mmHg (27 cmH₂O), común a muchas urgencias neurológicas, que puede producir un descenso de la presión de perfusión cerebral (PPC).

3. ETIOPATOGENIA

La PIC es el resultado de un equilibrio mantenido entre los diferentes componentes del compartimento intracraneal, que incluye el encéfalo (80%), la sangre (10%) y el LCR (10%). Su volumen debe ser constante, por lo que el aumento de uno de los componentes debe ser

Tabla 1. Valores de presión intracraneal (PIC) normales según la edad

Grupo de edad	Valores de PIC (mmHg)	Valores de PIC (cmH ₂ O)
Neonatos y lactantes	5 mmHg	7-8 cmH ₂ O
Niños <8 años	5-15 mmHg	8-20 cmH ₂ O
Niños >8 años	<15 mmHg	<20 cmH ₂ O
HTIC	>20 mmHg	>27 cmH ₂ O

compensado por la disminución de volumen de los otros (teoría de Monro-Kellie). Los mecanismos de adaptación son la compliancia del parénquima encefálico, el aumento de reabsorción y redistribución del LCR, el desplazamiento de la sangre venosa a los senos duros y la vasoconstricción cerebral arterial. En fases iniciales de compensación, se produce un desplazamiento de la sangre y el LCR a

lo largo del eje espinal, manteniéndose la PIC dentro de la normalidad. Cuando se alcanza el límite de compensación, tiene lugar un aumento progresivo de la presión ejercida por el LCR dentro de los ventrículos cerebrales, produciéndose la HTIC. En esta fase, cualquier incremento adicional en el volumen intracraneal se acompaña de un aumento significativo de la PIC (**Figura 1**). Si persiste el aumento de PIC, puede haber una potencial compresión de estructuras intracraneales como las estructuras vasculares (causando isquemia cerebral) o el parénquima cerebral (llevando a los diferentes tipos de herniación cerebral).

Existen múltiples causas y mecanismos de HTIC, resultado de alteraciones en los diferentes componentes del compartimento intracraneal, además del aumento de PIC de forma idiopática (HII), que se comentará aparte (**Tabla 2**).

Figura 1. Línea gris: fase compensada (aumentos del VIC producen ligero aumento de PIC). Línea roja: fase descompensada tras agotamiento de mecanismos compensadores (ligeros aumentos de VIC producen aumento exponencial y severo de la PIC). PAM, presión arterial media; PPC, presión de perfusión cerebral; V_C, volumen cerebral; V_{LCR}, volumen LCR; V_{SANG}, volumen sangre; V_T, volumen total.

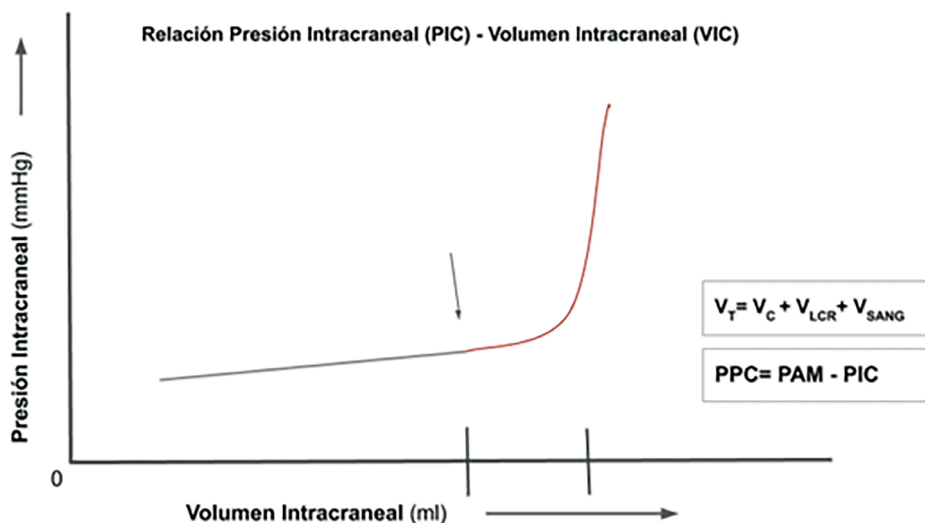


Tabla 2. Clasificación etiológica de la HTIC - Diagnóstico diferencial etiológico

Aumento del volumen cerebral	Aumento del volumen sanguíneo	Aumento del volumen de LCR
<ul style="list-style-type: none"> Lesiones ocupantes de espacio/Procesos expansivos intracraneales: <ul style="list-style-type: none"> Tumores Quistes Abscesos Hematomas/hemorragias subdurales/intraparenquimatosas Edema cerebral: <ul style="list-style-type: none"> Lesión axonal traumática Lesión hipóxico-isquémica Infartos isquémicos Lesiones infecciosas Metabólico 	<ul style="list-style-type: none"> Obstrucción del flujo venoso: <ul style="list-style-type: none"> Trombosis de senos venosos Sd de vena cava superior Insuficiencia cardíaca derecha Compresión yugular Arterial: <ul style="list-style-type: none"> Hipertensión arterial maligna Hipercapnia Intoxicación por CO o anestésicos inhalados Hipoxia 	<ul style="list-style-type: none"> Bloqueo del sistema ventricular (hidrocefalia obstructiva): <ul style="list-style-type: none"> Tumores Hemorragias Alteración de la absorción de LCR (hidrocefalia arreatsorbiva): <ul style="list-style-type: none"> Hemorragias Aumento de la producción de LCR: <ul style="list-style-type: none"> Tumor de plexos coroideos Malfuncionamiento de válvulas de derivación ventriculoperitoneal/auricular
Otras	Idiopática	
<ul style="list-style-type: none"> Craneosinostosis 	<ul style="list-style-type: none"> HTIC idiopática o <i>pseudotumor cerebri</i> 	

4. CLÍNICA

La clínica dependerá de la etiología subyacente, del tiempo de instauración-evolución y de la edad del paciente. La tríada clásica de cefalea, vómitos y edema de papila puede ser variable y los casos severos con progresión clínica pueden presentar la tríada de Cushing (hipertensión arterial, bradicardia y alteración del patrón respiratorio), signo tardío de gravedad que representa un riesgo elevado de herniación inminente.

Encontraremos, en función del tiempo de evolución de la HTIC y de la edad, los siguientes signos y síntomas:

- La tríada inicial clásica consistente en cefalea, vómitos y edema de papila. La cefalea es uno de los síntomas principales, tanto en los casos de curso agudo como en los de curso crónico y presenta unas determinadas características (**Tabla 3**). Los vómitos son un

Tabla 3. Características de la cefalea secundaria a HTIC

<ul style="list-style-type: none"> Carácter persistente y progresivo
<ul style="list-style-type: none"> Predominio matutino con posible despertar nocturno (el decúbito favorece el aumento de la PIC)
<ul style="list-style-type: none"> Empeoramiento con maniobras de Valsalva (tos, micción, defecación)
<ul style="list-style-type: none"> Mejora con el ortostatismo
<ul style="list-style-type: none"> Posible asociación a diplopía y tortícolis compensadora por parálisis de VI par craneal (también posible III y IV)
<ul style="list-style-type: none"> Según edad y evolución puede asociarse a alteraciones cognitivas y de comportamiento (niños mayores) e irritabilidad, detención del desarrollo psicomotor y letargia (lactantes)

síntoma acompañante frecuente y suelen ser habitualmente proyectivos, sin náusea previa y de predominio matutino.

- En el caso de los neonatos y lactantes, donde las suturas craneales permanecen abiertas, la compensación inicial produce

un abombamiento de la fontanela anterior y una diástasis de las suturas, dando como resultado un aumento del perímetro craneal y siendo posible no objetivar edema de papila. En casos extremos, se puede observar desplazamiento inferior de los globos oculares, acompañado en ocasiones de retracción palpebral y limitación a la supravisión de la mirada (“ojos en sol poniente”).

- Si existe progresión de la HTIC, clínicamente pueden aparecer disminución del nivel de consciencia (bien por disminución del flujo sanguíneo cerebral y la PPC o por lesión de la formación reticular del tronco cerebral) y fenómenos de enclavamiento cerebral por herniación de la masa cerebral.

Asimismo, dependiendo del tiempo de instauración de la HTIC, la sintomatología puede ser muy variable:

- En los cuadros de inicio agudo puede aparecer una alteración brusca del estado mental con obnubilación o somnolencia, o menos frecuentemente, aparición de crisis epilépticas. En su evolución puede aparecer la tríada de Cushing y los síntomas de herniación que pueden llegar a producir el coma y la muerte.
- En los cuadros de inicio subagudo-crónico, es más característica la aparición del papiledema. Ante clínica compatible, la presencia de un edema de papila bilateral suele confirmar la existencia de HTIC; sin embargo, su ausencia no la descarta. Puede asociar también alteraciones visuales (oscurecimientos intermitentes del campo visual, pérdida de visión periférica, diplopía por alteración de los pares craneales responsables de la motilidad ocular). También se pueden presentar otros sín-

tomas como son las alteraciones de la marcha y la coordinación, trastornos conductuales y alteraciones del desarrollo psicomotor en lactantes. Recordar que la cefalea en el lactante se puede manifestar como irritabilidad.

5. DIAGNÓSTICO. MÉTODOS DE MEDIDA

El diagnóstico de la HTIC se basa en los síntomas y signos compatibles por historia clínica, así como en los hallazgos característicos en la exploración física y fondo de ojo. No obstante, el diagnóstico de confirmación suele venir determinado por la realización de la neuroimagen y otras pruebas diagnósticas, necesarias para poder determinar la etiología del cuadro. La medición-monitorización invasiva de la PIC, en caso de estar indicado, establecería de forma definitiva el diagnóstico de HTIC, así como la medición de la presión de apertura del LCR, en el caso de la HII.

- Examen de fondo de ojo: la presencia de edema de papila bilateral es un indicador muy específico de HTIC, aunque su ausencia no la descarta (requiere tiempo de evolución, por lo que puede no estar presente en casos de HTIC aguda).
- Neuroimagen:
 - La TC craneal es la prueba de elección en situaciones agudas (ej.: paciente traumático), pudiendo demostrar la etiología subyacente y/o signos indicativos de HTIC (desplazamiento de línea media, borramiento de cisternas o surcos). Una TC normal no descarta la HTIC.
 - La RM cerebral presenta mayor resolución anatómica y es más precisa que la TC para detectar los signos indirectos de HTIC y el

edema cerebral. Es de elección en pacientes estables en los que se sospecha una PIC crónicamente elevada.

- La ecografía cerebral es una opción alternativa apropiada, aunque de menor resolución, en lactantes con ventana transfontanelar.
- Punción lumbar: indicada fundamentalmente en el estudio de la HII y ante la sospecha de infección del sistema nervioso central. Se realizará la medición de la presión de apertura del LCR (realizar punción en decúbito lateral), así como el estudio analítico de este. Estaría contraindicada si existe HTIC con focalidad neurológica pese a normalidad de la neuroimagen, dado que esta no siempre puede detectar aumentos de la PIC en su fase inicial.
- Medición-monitorización invasiva de la PIC: dado que es una técnica invasiva, con riesgo de sangrado e infección, se reserva habitualmente para casos seleccionados en las unidades de cuidados intensivos (ej.: pacientes que por la etiología responsable del cuadro requieran un tratamiento médico o neuroquirúrgico agresivo).
- Exploraciones neurofisiológicas: tanto el EEG como los potenciales evocados pueden ser de utilidad para la valoración del pronóstico y del seguimiento, aunque no son técnicas de uso rutinario en el estudio de la HTIC.

6. TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento inicial de la HTIC es mantener una PIC <20 mmHg y una PPC adecuada para evitar el daño cerebral secundario.

El tratamiento se basa en la estabilización del paciente y la instauración de medidas de soporte específicas, asegurando una adecuada oxigenación, ventilación y presión arterial. Asimismo, se deberá establecer el tratamiento etiológico que precise cada caso (ej.: neuroquirúrgico).

Para la estabilización inicial:

- Se seguirá el abecé de las normas de reanimación cardiopulmonar: se asegurará la vía aérea (valorar intubación endotraqueal cuando esté indicada, usando la secuencia rápida) y una adecuada oxigenación (SatO₂>95%) y ventilación (PaCO₂ entre 35-40 mmHg). El uso de la hiperventilación moderada está restringido a casos seleccionados, debido al riesgo de isquemia por disminución del flujo sanguíneo cerebral. Se debe mantener una tensión arterial (TA) y volemia adecuadas para mantener una correcta PPC, evitando los descensos bruscos de TA y tanto la hipovolemia como el exceso de volumen. Se recomienda evitar la anemia.
- Se llevarán a cabo unas medidas generales como son: elevación de cabeza 15-30° con posición de la cabeza centrada, control de la temperatura y del dolor (antitermia, analgesia y/o sedación si se precisa), tratamiento de las crisis epilépticas (fármacos antiepilépticos) y corrección de las alteraciones de glucemia o iónicas en caso de estar presentes.

El tratamiento médico antihipertensivo incluirá:

- Terapia hiperosmolar para disminuir el volumen cerebral y la PIC mediante paso de líquido del espacio extracelular a la circulación. De uso más habitual son:

- Manitol en dosis de 0,25 a 1 g/kg (1,25-5 ml/kg de manitol 20%) intravenoso en 20-30 minutos (máximo 100 g).
- Suero salino hipertónico al 3% en dosis de 2 a 5 ml/kg en bolo intravenoso, que puede repetirse a la hora con vigilancia estrecha de las cifras de sodio plasmático. También podría emplearse en infusión continua a dosis de 0,5-1 ml/kg/h. Resulta de elección en pacientes hemodinámicamente inestables, ya que no produce diuresis osmótica significativa como el manitol.
- Tratamiento combinado (manitol y salino al 3%).
- Corticoides: no estarían indicados, salvo en el tratamiento de la HII severa con riesgo de pérdida visual o en pacientes con edema vasogénico ocasionado por lesiones con efecto masa (ej.: tumores o abscesos). Se recomienda el uso de dexametasona a dosis entre 0,6-1 mg/kg/día, repartido cada 6 horas (máx. 16 mg/día).
- Coma barbitúrico: uso limitado a los casos de HTIC refractaria a otras medidas, buscando la disminución del metabolismo cerebral. El más empleado en nuestro medio es el pentobarbital, que debe administrarse bajo monitorización EEG a la dosis mínima necesaria para inducir un patrón de brotesupresión.
- Tratamiento quirúrgico: indicado cuando forme parte del tratamiento etiológico (ej.: extirpación de masas, evacuación de hematomas, derivación ventriculoperitoneal o lumboperitoneal, etc.) o bien en pacientes seleccionados en los que no se logra el con-

trol de la HTIC con medidas farmacológicas (ej.: drenaje de LCR a través de derivación externa, craniectomía descompresiva).

7. HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL PRIMARIA O IDIOPÁTICA

7.1. Definición

La HII o *pseudotumor cerebri* es una entidad que se caracteriza por la presencia de signos y síntomas de aumento de la PIC, en ausencia de una anomalía estructural en la neuroimagen o de alteraciones (infecciosas u oncohematológicas) de la composición del LCR.

7.2. Epidemiología

Aunque la HII esté considerada una entidad rara que predominantemente afecta a mujeres con sobrepeso en edad reproductiva, esta puede ocurrir a cualquier edad. La verdadera incidencia en la edad pediátrica es desconocida, pero se estima que se sitúa alrededor 0,9/100.000, aunque se cree que puede estar infradiagnosticada. Pese a que en los adultos con HII existe una fuerte predilección por el sexo femenino y la obesidad, en la edad pediátrica esta asociación varía en función del estado puberal. La predilección por el sexo femenino y la asociación a obesidad se mantiene en los casos postpuberales, pero no existen estas diferencias en los casos prepuberales.

7.3. Etiopatogenia

Aunque el mecanismo exacto que conduce a la HTIC en la HII es desconocido, se ha postulado la existencia de alteraciones en la dinámica del LCR como posible factor etiopatogénico,

bien sea por aumento de producción de LCR, disminución del drenaje en las granulaciones aracnoideas o aumento de la presión en los senos venosos.

A pesar de que se trata de una enfermedad idiopática por definición, un pequeño porcentaje de los casos se ha podido relacionar con causas secundarias, denominándose *pseudotumor cerebri secundario*. Existen múltiples condiciones médicas (especialmente endocrinológicas), afecciones sistémicas y fármacos relacionados (tetraciclinas, retinoides, hormona de crecimiento, corticoides, etc.), que hará falta valorar en su diagnóstico (Tabla 4). El mecanismo por el que estas entidades conducen a un aumento de la PIC es incierto.

7.4. Clínica

La forma clínica clásica, al igual que en el paciente adulto, se manifiesta con cefalea. Aunque no existe un patrón específico de HII y puede presentarse imitando otros tipos de cefalea, lo habitual es que la cefalea tenga características de HTIC y sea más intensa al despertar y mejore a lo largo del día. Otros síntomas típicos que podemos encontrar son: náuseas y vómitos, cervicalgia, *tinnitus* pulsátil, y alteraciones visuales (fotopsias, pérdida visual intermitente de segundos de duración característica del papiledema, pérdida visual progresiva en casos severos o diplopía secundaria a parálisis del sexto par craneal). Sin embargo, los pacientes pediátricos pueden presentarse con síntomas más variados e inconsistentes, e incluso de manera asintomática. Según diferentes series del 5-31% de los casos pediátricos el diagnóstico puede ser casual al detectar el edema de papila en una revisión oftalmológica de rutina (esto ocurre sobre todo en el grupo prepuberal, con predominio del sexo

Tabla 4. Causas de *pseudotumor cerebri*

HII o <i>pseudotumor cerebri</i> primario	Incluye pacientes con factores de riesgo (sexo femenino, obesidad o aumento reciente de peso, síndrome de ovario poliquístico) y pacientes pediátricos (pre- y pospuberales)
<i>Pseudotumor cerebri</i> secundario	<ul style="list-style-type: none"> • Anomalías venosas cerebrales: <ul style="list-style-type: none"> – Trombosis de senos venosos – Sd de vena cava superior – Fístulas arteriovenosas • Fármacos/exposición: <ul style="list-style-type: none"> – Tetraciclinas – Retinoides – Vitamina A – Hormona de crecimiento – Descenso de corticoides – Otros: tamoxifeno, ciclosporina, levotiroxina, danazol, fluoroquinolonas, litio, indometacina, ácido nalidixico, cimetidina, levonorgestel, nitrofurantoína, amiodarona • Condiciones médicas: <ul style="list-style-type: none"> – Endocrinológicas: hipoparatiroidismo, hipo-/hipertiroidismo, déficit vitD, enfermedad de Addison, Sd de Cushing, insuficiencia suprarrenal – Alteraciones hematológicas: anemia severa, policitemia vera, estados de hipercoagulabilidad – Enfermedad renal crónica – Enfermedad pulmonar obstructiva crónica – Síndrome Apnea Obstructiva Sueño/ Hipercapnia – Enfermedades autoinmunes: lupus eritematoso sistémico, Behçet, Crohn, Guillain-Barré – Enfermedades infecciosas: Lyme, varicela – Síndromes: Down, Turner

masculino y sin asociarse a obesidad). Cabe mencionar que también está reconocida una variante clínica sin papiledema (HII sin papiledema), que

representa alrededor del 5% de los casos. Aunque los síntomas habitualmente tienden a evolucionar en el transcurso de semanas a meses, existen presentaciones fulminantes.

7.5. Diagnóstico

El diagnóstico de HII es de exclusión, por lo que ante su sospecha deben realizarse las exploraciones complementarias pertinentes encaminadas tanto a confirmar el diagnóstico como a excluir causas secundarias. Existen unos criterios que deben cumplirse para su diagnóstico definitivo (**Tabla 5**).

- Examen oftalmológico:
 - Fondo de ojo: el hallazgo más específico en los pacientes con HII es la presencia de papiledema, que generalmente es bi-

lateral, aunque puede ser asimétrico. El edema de la cabeza del nervio óptico es el principal predictor de pérdida visual en estos pacientes.

- Es importante, especialmente en los pacientes asintomáticos, distinguir el verdadero edema de papila del pseudopapiledema (ej.: presencia de drusas). Para esto se dispone actualmente en caso de duda de la ecografía ocular, de la angiografía fluoresceínica, así como de la de la tomografía de coherencia óptica (OCT). La OCT puede usarse también para monitorizar el progreso de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.
- Deberá realizarse siempre una valoración inicial y evolutiva de la agudeza visual y un estudio de campos visuales.

Tabla 5. Criterios diagnósticos de HII

Requeridos para el diagnóstico de HII	<ul style="list-style-type: none"> a. Papiledema b. Examen neurológico normal (excepto por el papiledema y/o parálisis VI par craneal) c. Neuroimagen (RM cerebral con contraste) normal salvo por los signos indirectos de HTIC d. Composición normal del LCR e. Presión de apertura del LCR elevada: >25 cmH₂O en adultos y >28 cmH₂O en niños >8 años no sedados ni obesos (si no >25 cmH₂O, y en <8 años >20 cmH₂O)
Diagnóstico de HII sin papiledema	<ul style="list-style-type: none"> • Sin papiledema: el paciente debe cumplir los criterios B-E más parálisis uni- o bilateral del VI par craneal • Sin papiledema, sin parálisis del VI par: si cumplen al menos 3 de los siguientes criterios de neuroimagen (signos indirectos de HTIC): <ul style="list-style-type: none"> – Silla turca vacía – Aplanamiento de la cara posterior de los globos oculares – Aumento de los espacios periópticos, con o sin tortuosidad del nervio óptico – Estenosis del seno transversal
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico definitivo de HII • Diagnóstico probable de HII 	<ul style="list-style-type: none"> • Si se cumplen los criterios A-E • Si el paciente cumple con los criterios A-D, pero la presión de apertura del LCR es menor a lo esperado

- Otro hallazgo que podemos encontrar en la valoración oftalmológica es la parálisis del VI par craneal, tanto uni- como bilateral, causante de la diplopía habitualmente. Es el único hallazgo patológico que podemos encontrar en la exploración neurológica, no debiendo existir por definición ninguna otra focalidad.
- Neuroimagen: la exploración radiológica de elección es la RM cerebral (con contraste y sin), acompañada de estudio venográfico en los casos de elevada sospecha. La neuroimagen se realiza para descartar causas secundarias de HTIC y en la HII debe ser normal (aunque pueda mostrar signos indirectos de aumento de la PIC) (ver detalle en Tabla 5).
- Punción lumbar: el estudio del LCR nos permitirá descartar causas secundarias (su composición debe ser normal) y la determinación por manometría de una presión de salida elevada nos dará el diagnóstico de confirmación (ver detalle en Tabla 5). La punción se realizará en decúbito lateral y preferiblemente sin sedación. En casos muy seleccionados de duda diagnóstica, puede estar indicada la monitorización prolongada (24-48 h) de la PIC mediante transductor intracraneal.
- El tratamiento farmacológico de elección son los inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida o topiramato), asociado o no a los diuréticos de asa. Se aconseja la monitorización de electrolitos y equilibrio ácido-base en estos pacientes, ya que pueden precisar suplementación con bicarbonato sódico o potasio.
- La dosis de acetazolamida varía de 15-25 mg/kg/día (dividida en 2 o 3 dosis) en los niños de menor edad (aunque se han reportado dosis de hasta 100 mg/kg/día). Los niños postpuberales se tratan habitualmente con dosis de adulto, iniciando con 250 mg 2 veces al día, con una dosis máxima habitualmente tolerable de 1-2 g/día (descritas dosis de hasta 4 g/día).
- La dosis de topiramato varía de 0,5-3 mg/kg/día (dividida en 1 o 2 dosis) con una dosis máxima de 100-200 mg/día. El efecto profiláctico para el control de la cefalea supone un beneficio añadido en aquellos pacientes en los que se asocia a migraña o cefalea tensional. Asimismo, uno de sus efectos secundarios, la pérdida de peso, puede ser beneficioso en aquellos pacientes con HII que asocian obesidad.

7.6. Tratamiento

El objetivo del tratamiento es, por una parte, aliviar la sintomatología, y, por otra parte, prevenir la principal complicación: el deterioro visual ocasionado por la atrofia óptica que puede producirse en casos de curso prolongado.

- Se recomienda la pérdida de peso en el caso de pacientes obesos, así como mantener una dieta con cierta restricción de sodio.
- La dosis de furosemida varía de 1-2 mg/kg/día (dividida en 2 o 3 dosis).
- El uso de corticosteroides está indicado en aquellos casos con compromiso visual severo en el momento del diagnóstico. Se usan ciclos cortos de prednisona o metilprednisolona asociados a la acetazolamida, ya que parece mejoran los resultados. No obstante, debe evitarse el tratamiento

prolongado con corticoides, puesto que su empleo de forma crónica también se asocia al desarrollo de HII.

- La cirugía (fenestración de la vaina del nervio óptico o derivación del LCR mediante válvula de derivación ventriculoperitoneal o lumboperitoneal) se reserva para pacientes en los que persiste la clínica a pesar del tratamiento médico, cuando este no es tolerado y en casos de deterioro visual rápido que no responde a medidas farmacológicas. La práctica de punciones lumbares evacuadoras seriadas está desaconsejada y únicamente se acepta su realización en casos fulminantes sin respuesta al tratamiento médico en espera de la cirugía.

7.7. Pronóstico

El papiledema es el predictor más importante de la pérdida visual en estos pacientes. Aproximadamente entre un 10 y un 20% tendrán deterioro visual permanente a pesar de la normalización de la PIC y la resolución del papiledema, y hasta un 20% recaerá en los 3 años siguientes al diagnóstico. Es importante tener en cuenta que la recaída puede ocurrir incluso cuando los pacientes todavía están recibiendo el tratamiento. Todo esto hace necesario un estrecho seguimiento multidisciplinar de estos pacientes por un equipo compuesto por neurólogos y oftalmólogos, así como neurocirujanos cuando esté indicado.

BIBLIOGRAFÍA

- Aylward SC, Reem RE. Pediatric Intracranial Hypertension. *Pediatr Neurol.* 2017;66:32-43.
- Cleves-Bayon C. Idiopathic Intracranial Hypertension in Children and Adolescents: An Update. *Headache.* 2018;58:485-93.
- Freeman WD. Management of Intracranial Pressure. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2015;21(5 Neurocritical Care):1299-323.
- Gaier ED, Heidary G. Pediatric Idiopathic Intracranial Hypertension. *Semin Neurol.* 2019;39: 704-10.
- Mollan SP, Davies B, Silver NC, Shaw S, Mallucci LC, Wakerley BR, *et al.* Idiopathic intracranial hypertension: consensus guidelines on management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89:1088-100.
- Míguez Navarro MC, Chacón Pascual A. Síndrome Hipertensivo Endocraneal. En: Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (SEUP), ed. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Urgencias de Pediatría*, 3.ª ed. Madrid: AEP; 2019. p. 105-18.
- Standridge SM. Idiopathic intracranial hypertension in children: a review and algorithm. *Pediatr Neurol.* 2010;43:377-90.
- Thurtell MJ. Idiopathic Intracranial Hypertension. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2019;25(5, Neuro-Ophthalmology):1289-309.
- Verdú A. *Manual de Neurología Infantil*. 2.ª ed. Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2014.

Hidrocefalia en Pediatría

Marina Moreno Mendieta⁽¹⁾, Noemí Núñez Enamorado⁽²⁾

⁽¹⁾Hospital Universitario de Torrejón

⁽²⁾Hospital Universitario 12 de Octubre

Moreno Mendieta M, Núñez Enamorado N. Hidrocefalia en Pediatría. Protoc diagn ter pediatr. 2022;1:145-150.



1. INTRODUCCIÓN

La hidrocefalia consiste en el acúmulo excesivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) en los ventrículos cerebrales y/o el espacio subaracnoideo, con la consecuente dilatación ventricular y, casi siempre, aumento de la presión intracraneal.

Es la patología neuroquirúrgica más frecuente en la edad pediátrica. Su prevalencia estimada es de 0,5-0,8 casos/1000 nacidos vivos.

2. FISIOLÓGÍA DEL LCR

La mayor parte del LCR se produce en los plexos coroideos, en los ventrículos laterales (500 ml/día en adultos aproximadamente). El LCR sale de los ventrículos laterales por los agujeros de Monro hacia el tercer ventrículo. Pasa por el acueducto de Silvio para llegar al IV ventrículo, del que sale a través de los agujeros de Luschka y Magendie hacia la cisterna magna. Desde aquí el LCR va a las cisternas de la base y llega hasta la convexidad craneal. La mayor parte se reabsorbe a nivel de los senos venosos duros, en las vellosidades aracnoideas.

3. CLASIFICACIÓN Y ETIOLOGÍA

Existen numerosas formas de clasificar la hidrocefalia, con gran variedad de términos que pueden inducir a confusión. Una forma práctica de clasificarlas es según la patogenia, en obstructivas o no obstructivas.

3.1. Según el mecanismo patológico

- **Obstructiva** (no comunicante): es la forma más común en niños. Se refiere al acúmulo excesivo de LCR por una obstrucción al flujo de LCR en el sistema ventricular. Según el lugar de la obstrucción, veremos la dilatación de uno o varios ventrículos.
 - Univentricular: obstrucción en uno de los agujeros de Monro.
 - Biventricular: obstrucción de los dos agujeros de Monro.
 - Triventricular: obstrucción en el acueducto de Silvio.
 - Tetraventricular: obstrucción de agujeros de Luschka y Magendie.

- **No obstructiva** (comunicante).
 - Arreabsortiva: se refiere al acúmulo de LCR por escasa absorción en el espacio subaracnoideo. Puede ocurrir en contexto de infecciones (meningitis) o de hemorragias.
 - Hipersecretora: por hiperproducción de LCR (papiloma de plexos coroideos); es excepcional.
 - *Ex vacuo*: el tamaño de los ventrículos y del espacio subaracnoideo aumenta en el contexto de una atrofia cerebral. En estos casos el perímetro cefálico será normal o bajo. No suele asociar aumento de la presión intracraneal.

3.2. Según el momento de aparición

- **Congénita**: la causa más frecuente en este grupo es el mielomeningocele.
 - Defectos del tubo neural (mielomeningocele, encefalocele).
 - Estenosis acueducto Silvio.
 - Causas genéticas:
 - No sindrómicas: la más frecuente es la hidrocefalia ligada al X. Habitualmente asocia estenosis del acueducto.
 - Sindrómicas.
 - Malformaciones de SNC (Chiari, Dandy Walker...).
 - Infecciones intrauterinas (rubeola, citomegalovirus, Zika...).

- **Adquirida**: en este grupo la causa más frecuente es la hemorrágica.
 - Posthemorrágica (en espacio subaracnoideo o en sistema ventricular): es frecuente la hidrocefalia secundaria hemorragia intraventricular del prematuro.
 - Tumores de SNC, especialmente de fosa posterior.
 - Infecciones de SNC.

3.3. Hidrocefalia externa benigna (o aumento benigno del espacio subaracnoideo)

Se caracteriza por un aumento del espacio subaracnoideo, sobre todo a nivel frontal, con tamaño ventricular normal. No se trata de una verdadera hidrocefalia.

Se sospecha por aumento del perímetro cefálico en el primer año de vida, sin otros hallazgos. Habitualmente remite espontáneamente y no suele requerir intervención. La etiología es desconocida y se asume que puede ser una forma de alteración en la reabsorción del LCR. En ocasiones se observa en contexto de macrocrania familiar, por lo que siempre estará indicada la medición del perímetro cefálico de los progenitores.

En la resonancia magnética (RM) cerebral se puede establecer el diagnóstico diferencial con los higromas subdurales bilaterales mediante el signo de las venas corticales. En la hidrocefalia externa se pueden ver venas que atraviesan el espacio subaracnoideo desde la corteza hacia la duramadre. En los higromas, sin embargo, no es posible verlas por colapso del espacio subaracnoideo.

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas dependen principalmente de la edad de presentación y de la velocidad en la instauración:

- En los lactantes, antes del cierre de las suturas craneales, la forma más frecuente de presentación es el aumento excesivo del perímetro cefálico. También pueden aparecer irritabilidad o vómitos.
- En niños mayores, la cefalea es un síntoma frecuente. Tiende a ocurrir por la mañana y puede asociar náuseas y vómitos. También podrían observarse cambios de comportamiento o incluso letargia.

Otros hallazgos sugerentes en la exploración física serían:

- Macrocefalia, dehiscencia de suturas o prominencia frontal (*frontal bossing*), si la instauración es progresiva. En casos de instauración aguda, fontanela anterior abombada.
- Diplopia (frecuentemente por afectación del VI par craneal). Otras alteraciones de la mirada, como nistagmo o incapacidad para la supravisión ocular (según las estructuras afectadas).
- Papiledema (menos probable en lactantes con suturas abiertas).
- Espasticidad sobre todo de miembros inferiores.
- Pubertad precoz.
- Otros: signos de disrafismo, alteraciones fenotípicas asociadas a síndromes (síndrome de Apert, acondroplasia...).

5. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

5.1. Pruebas de imagen

En los pacientes en que se sospeche hidrocefalia por la anamnesis y la exploración física resulta imprescindible la realización de una prueba de imagen. La RM cerebral es la técnica de elección. Sin embargo, según la edad del paciente, la prueba de evaluación inicial es diferente:

- En neonatos y lactantes, con fontanela anterior abierta, la evaluación inicial se hará mediante ecografía transfontanelar. Es una técnica accesible, de bajo coste, que no radia al paciente ni requiere sedación. Sin embargo, al ser dependiente del examinador y no valorar bien la fosa posterior, habitualmente se completa el estudio mediante RM cerebral.
- En niños mayores, con frecuencia, se realiza inicialmente un TC craneal por tratarse de una prueba accesible, rápida y que no precisa sedación. Además, la presencia de edema transependimario en el TC (halo hipodenso periventricular) puede permitirnos distinguir una hidrocefalia aguda. Posteriormente, se ampliará el estudio con una RM cerebral.

5.2. Punción lumbar

En casos de hidrocefalia obstructiva, la realización de punción lumbar está contraindicada por el riesgo de herniación.

En algunos casos de hidrocefalia no obstructiva puede ser útil para medir la presión intracraneal o para realizar estudios de LCR (p. ej., si se sospecha meningitis crónica).

6. TRATAMIENTO

La hidrocefalia habitualmente es un trastorno progresivo, que requiere intervención precoz. Sin tratamiento conduce al deterioro neurológico del paciente.

Además del tratamiento etiológico en los casos en que sea posible (p. ej., tumor cerebral reseccable), el tratamiento estándar de la hidrocefalia son las derivaciones ventriculares. En algunos casos está indicada la realización de ventriculostomía endoscópica del tercer ventrículo.

Las punciones lumbares periódicas no están recomendadas como tratamiento temporal en pacientes con hidrocefalia rápidamente progresiva.

6.1. Derivaciones (*shunts*) de LCR

Consiste en la colocación de un catéter que conduce el exceso de LCR desde los ventrículos laterales al peritoneo (derivación ventriculoperitoneal, DVP) o a la aurícula derecha (derivación ventriculoatrial, DVA), donde es absorbido. De este modo se supera el punto de obstrucción mecánica o el trastorno de obstrucción/absorción funcional.

Las complicaciones que pueden presentar los pacientes portadores de derivaciones de LCR son:

- **Infección:** es una complicación frecuente (5-15% de los procedimientos), especialmente en los 6 primeros meses. Debe considerarse en niños portadores de estos dispositivos con fiebre persistente, sobre todo si presentan sintomatología neurológica asociada.

El tratamiento antibiótico con frecuencia es insuficiente para controlar la infección del *shunt*. En la mayoría de casos es necesario retirar el sistema, colocando un drenaje ventricular transitorio hasta la resolución del cuadro.

- **Drenaje insuficiente por fallo mecánico:** es una complicación frecuente, especialmente en el primer año tras la implantación del catéter (25-40%). En la mayoría de casos, se debe a una obstrucción a nivel del catéter proximal.

La clínica de fracaso valvular agudo es secundaria al aumento de presión intracraneal. La aparición de crisis epilépticas o descontrol de las mismas en un paciente epiléptico portador de válvula obliga a descartar malfunción del sistema.

En la evaluación de estos pacientes se realizará un estudio radiológico que incluya radiografía simple del trayecto valvular para detectar posible desconexión o migración del sistema. Además, se debe comparar el tamaño ventricular con estudios previos mediante ecografía transfontanelar, cuando sea posible, o TAC craneal. La exploración del reservorio valvular (capacidad de bombeo y relleno) por parte del neurocirujano también puede aportar información adicional.

El tratamiento en estos casos consiste en el recambio del trayecto del sistema no funcionante.

- **Sobredrenaje:** en este caso, la clínica es secundaria a la baja presión de LCR, manifestándose como cefalea que empeora en posición erguida. Puede asociar náuseas,

vómitos u otros signos de focalidad neurológica.

En las pruebas de imagen se encontrará disminución del tamaño ventricular. El tratamiento consiste en cambiar la presión de apertura de la válvula de drenaje o colocar un dispositivo antisifón.

En estos pacientes ocasionalmente se puede producir obstrucción del catéter proximal por el epéndimo, que se impacta en el catéter ventricular, conduciendo a una situación de drenaje insuficiente.

El síndrome de los ventrículos en hendidura (*slit ventricles*) se observa en pacientes con sobredrenaje con episodios repetidos de colapso del sistema ventricular. Los pacientes presentan episodios intermitentes de clínica relacionada con aumentos de la presión intracraneal. Las pruebas de imagen muestran ventrículos pequeños. En estos casos es preciso recambiar el sistema de derivación.

6.2. Ventriculostomía endoscópica III ventrículo

Consiste en la apertura de un orificio en el suelo del tercer ventrículo para permitir el flujo de LCR a la cisterna prepontina. La tasa de éxito de esta técnica varía entre 30-70%. Se puede utilizar en pacientes con hidrocefalia obstructiva, aunque, en casos de fracaso de esta técnica, se colocará sistema de drenaje.

Algunos autores lo consideran el tratamiento de elección en casos de estenosis de acueducto, aunque aproximadamente el 20% de los pacientes necesitarán colocación de válvula de drenaje.

Debido a la alta frecuencia de fracaso de la ventriculostomía se ha intentado combinar con la cauterización simultánea de plexos coroideos. Sin embargo, en nuestro medio, no se han encontrado diferencias significativas en la tasa de efectividad.

7. PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con hidrocefalia varía ampliamente según su etiología, la presencia de otros problemas asociados y la aparición de complicaciones relacionadas con el tratamiento.

La supervivencia de los pacientes con hidrocefalia, si no reciben tratamiento, es muy pobre (el 80% de los pacientes fallecen antes de la edad adulta). Con tratamiento, sin embargo, la supervivencia alcanza hasta el 95%.

Hasta el 30% de los pacientes pueden desarrollar epilepsia. La incidencia de crisis varía según la etiología de la hidrocefalia. La presencia de crisis epilépticas se asocia a peor pronóstico cognitivo.

BIBLIOGRAFÍA

- Beuriat PA, Puget S, Cinalli G, Blauwblomme T, Beccaria K, Zerah M, Sainte-Rose C. Hydrocephalus treatment in children: long-term outcome in 975 consecutive patients. *J Neurosurg Pediatr.* 2017;20:10-8.
- Flannery AM, Mitchell L. Pediatric hydrocephalus: systematic literature review and evidence-based guidelines. Part 1: Introduction and methodology. *J Neurosurg Pediatr.* 2014;14:3-7.

- Holwerda JC, van Lindert EJ, Buis DR, Hoving EW. Dutch Pediatric Neurosurgery Study Group. Surgical intervention for hydrocephalus in infancy; etiology, age and treatment data in a Dutch cohort. *Childs Nerv Syst.* 2020;36:577-82.
- Kahle KT, Kulkarni AV, Limbrick DD Jr, Warf BC. Hydrocephalus in children. *Lancet.* 2016;387:788-99.
- Limbrick DD Jr, Baird LC, Klimo P Jr, Riva-Cambrin J, Flannery AM. Pediatric Hydrocephalus Systematic Review and Evidence-Based Guidelines Task Force. Pediatric hydrocephalus: systematic literature review and evidence-based guidelines. Part 4: Cerebrospinal fluid shunt or endoscopic third ventriculostomy for the treatment of hydrocephalus in children. *J Neurosurg Pediatr.* 2014;14:30-4.
- Wright Z, Larrew TW, Eskandari R. Pediatric Hydrocephalus: Current State of Diagnosis and Treatment. *Pediatr Rev.* 2016;37:478-90.

Tumores cerebrales infantiles, semiología neurológica y diagnóstico

Eduardo López Laso⁽¹⁾, María Elena Mateos González⁽²⁾

⁽¹⁾ Unidad de Neurología Pediátrica, Unidad de Gestión Clínica de Pediatría y sus Especialidades, Hospital Universitario Reina Sofía, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC) y CIBERER, España

⁽²⁾ Unidad de Oncología Pediátrica, Unidad de Gestión Clínica de Pediatría y sus Especialidades, Hospital Universitario Reina Sofía, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), España

López Laso E, Mateos González ME. Tumores cerebrales infantiles, semiología neurológica y diagnóstico. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:151-158.



1. INTRODUCCIÓN

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) son las neoplasias más frecuentes en la infancia tras las leucemias y, globalmente, constituyen la primera causa de muerte por cáncer en la infancia.

Su incidencia se sitúa entre 1 y 3 por 100 000 menores de 19 años (5,4 por 100 000 cuando se incluyen los tumores benignos). Los tumores supratentoriales son más frecuentes en niños menores de 3 años y en mayores de 10, mientras que los infratentoriales son más frecuentes entre los 4 y 10 años (45-60% de los tumores cerebrales de los niños se localizan en la fosa posterior). Los niños más pequeños tienen con más frecuencia tumores de origen embrionario, mientras que los de origen glial predominan en los más mayores.

La patogénesis de la mayoría de los tumores cerebrales infantiles es desconocida. Se deben a síndromes genéticos hasta un 8% de los cánceres en la infancia y adolescencia. La

exposición a radiaciones ionizantes es el único factor de riesgo ambiental asociado de manera consistente al desarrollo de tumores cerebrales en la infancia.

La clasificación de los tumores del SNC de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2007, basada en aspectos puramente histológicos, ha sido reemplazada por la clasificación de 2016, que incorpora además parámetros moleculares y genéticos. Estos avances han sido posibles gracias a estudios de genómica de alta resolución, epigenética y transcriptómica. Estos avances han posibilitado el desarrollo de terapias dirigidas a dianas moleculares específicas, especialmente relevante en los gliomas, y la asignación más precisa de grupos de riesgo en el caso de los meduloblastomas y ependimomas.

2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La sintomatología va a depender de la edad, de la localización del tumor, de si existe o no edema cerebral peritumoral acompañante y

de la posible existencia de una obstrucción a la circulación del líquido cefalorraquídeo (LCR) que conduzca a una hidrocefalia e hipertensión intracraneal (HTIC).

Los síntomas y signos más frecuentes son los derivados del aumento de la presión intracraneal (PIC), déficits neurológicos focales y epilepsia. Generalmente, la aparición de la sintomatología se acompaña de signos neurológicos anormales en la exploración clínica, aunque en los casos en que un tumor se presenta con crisis epilépticas (CE) es menos frecuente que la exploración sea anormal. Es importante estar atentos a la progresividad de la sintomatología; la mayoría de los casos se diagnostican en los primeros 3-6 meses desde el inicio de los síntomas, aunque puede demorarse especialmente en los casos que se presentan con CE o trastornos endocrinológicos. El tiempo hasta el diagnóstico se reduce en tumores de mayor agresividad y a menor edad del paciente.

2.1. Síntomas y signos

- Cefalea: constituye el síntoma más frecuente (50% de los niños la presentan antes del diagnóstico). Puede ser leve e intermitente, y responder a analgésicos. La cefalea persistente, que despierta o presente al despertar, es signo característico de HTIC. Es común que se acompañe de vómitos, repetidos, con mayor frecuencia por la mañana.
- Problemas de aprendizaje y del comportamiento (irritabilidad, letargia) son las formas de presentación en alrededor de un 10% de los casos cada una.
- CE: son la forma de presentación en el 10-15% de los niños. Suelen ser CE focales mo-

toras y focales con alteración de conciencia. Son la manifestación más frecuente en algunos tipos de tumores, como astrocitomas de bajo grado y oligodendrogliomas de los hemisferios cerebrales.

- Signos anormales en la exploración: los más frecuentes son alteraciones de los pares craneales (incluyendo parálisis del VI par, uni- o bilateral, como signo no localizador debido a HTIC), papiledema y signos cerebelosos (cada uno de ellos en alrededor del 50% de los casos), seguidos de signos de vías largas.
- Otras alteraciones características en la edad pediátrica son: macrocefalia, generalmente en lactantes, debida a HTIC; problemas de crecimiento (tanto de escasa ganancia de talla como de peso) y otros trastornos endocrinológicos, el más frecuente, la diabetes insípida.
- Otras formas habituales de presentación son las alteraciones visuales, además de diplopía por afectación del VI par, disminución de la agudeza visual asociada o no a déficits campimétricos (descritas estas dos últimas hasta en la mitad de los pacientes) y laterocolis o tortícolis asociado o no a rigidez de nuca en tumores de fosa posterior.
- Otros signos no localizadores:
 - Debidos a HTIC, aparte de la parálisis del VI par, afectación de los nervios craneales III (generalmente con midriasis unilateral exclusivamente), IV, V y VII, como consecuencia de la compresión de las fibras nerviosas contra estructuras óseas por la HTIC. Son más frecuentes en los tumores de fosa posterior.

- Ataxia, puede también aparecer en lesiones frontales.
- En <2 años, aparte de macrocefalia, retraso en la adquisición de hitos del desarrollo o pérdida de estos y alteraciones del comportamiento como irritabilidad. Otras formas de presentación: hemorragia intracraneal, náuseas, vómitos y fallo de medro, cuya forma más extrema es el síndrome diencefálico de emaciación.

2.2. Síntomas y signos en función de la localización del tumor (sin incluir los derivados de HTIC)

- Tumores supratentoriales: CE, signos neurológicos focales (el más frecuente, hemiplejía), alteraciones visuales, cognitivas y del comportamiento.
- Tumores cerebelosos: ataxia, movimientos oculares anormales, vértigo, estrabismo, rigidez de nuca, laterocolis o tortícolis, pérdida de peso, debilidad motora focal, síntomas auditivos.
- Tumores de troncoencéfalo: ataxia, parálisis de pares craneales, signos piramidales, debilidad motora focal, parálisis facial, estrabismo, movimientos oculares anormales, problemas de aprendizaje y de comportamiento, vómitos intratables, fallo de medro.
- Tumores diencefálicos y centrales (ependimarios): movimientos oculares anormales y estrabismo, disminución de agudeza visual, diabetes insípida, ataxia, atrofia óptica, problemas de aprendizaje (problemas visuales, de memoria, alteraciones de funciones eje-

cutivas y de coordinación motora fina), trastornos del comportamiento, alteración del nivel de conciencia, déficits campimétricos, CE, déficits motores focales, retraso del desarrollo psicomotor, talla baja, pérdida de peso, vértigo, síntomas auditivos.

- Tumores de la médula espinal: dolor de espalda (>50% de los casos), escoliosis y otras deformidades espinales (30% de los casos), trastorno de la marcha o de la coordinación (40%), debilidad motora focal, paraplejía, cuadriplejía, debilidad de miembros superiores, trastorno esfinteriano (20%), laterocolis o tortícolis, alteraciones sensitivas, disfagia, cambios en la voz (estos últimos en lesiones de la unión cervicobulbar, en ocasiones asociado a anomalías del patrón respiratorio, vómitos y cuadriplejía).

3. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Ante la sospecha de un tumor cerebral, la prueba de elección es el estudio de resonancia magnética (RMN) craneal pre- y poscontraste, incluyendo secuencias FLAIR y de difusión, junto al estudio de RMN espinal. La diseminación leptomeningea es frecuente en niños por lo que debe realizarse un despistaje del neuroeje completo al diagnóstico.
- El rendimiento de la RMN se sitúa muy por encima de la tomografía axial computarizada (TAC), excepto para la visualización de calcificaciones intracraneales. La TAC sigue siendo la prueba de imagen más utilizada en situaciones de urgencia debido a que tiene la ventaja de no necesitar una anestesia

general en pacientes no colaboradores, pero tiene a su vez los inconvenientes derivados de la exposición a radiación ionizante. Si no es posible disponer de RMN, la TAC debe hacerse pre- y postinyección de contraste yodado, salvo en situaciones de alergia al contraste, puesto que el estudio podría resultar falsamente negativo si no se administra el mismo.

- Para el diagnóstico diferencial de las lesiones puede ser de mucha utilidad conocer si existe restricción a la difusión. Su presencia abogaría por un tumor con elevada densidad celular como el meduloblastoma u otro tumor de origen embrionario.
- El estudio mediante RM espectroscópica permite conocer algunas características bioquímicas de la lesión.
- Los estudios de tomografía de emisión de positrones (PET), combinados con RMN o TAC valoran funcionalmente el metabolismo de los tumores malignos.
- El estudio del LCR no es generalmente esencial, salvo para aquellos tumores que pueden presentar diseminación leptomenígea, en cuyo caso la citología es esencial para el estadiaje y ante la posibilidad de una enfermedad hematológica. El estudio de marcadores bioquímicos en LCR se utiliza en la valoración de los tumores de células germinales (gonadotropina coriónica humana y alfafetoproteína). La realización de una punción lumbar ante la sospecha clínica de una masa intracraneal debe realizarse siempre tras un estudio de neuroimagen y teniendo en cuenta las posibles contraindicaciones de esta técnica.

4. CLAVES DIAGNÓSTICAS DE LOS PRINCIPALES TUMORES CEREBRALES EN LA EDAD PEDIÁTRICA

4.1. Meduloblastoma

El meduloblastoma (MB) es el tumor maligno más frecuente de la infancia. Es el segundo de los tumores de fosa posterior tras el astrocitoma cerebeloso. Su pico de incidencia es bifásico: 3-4 años y 8-9 años, y predomina en el género masculino.

Suelen originarse en la región del vermis cerebeloso, en el techo del IV ventrículo y crecen hacia la luz del IV ventrículo y el dorso del vermis, produciendo hidrocefalia.

Las metástasis por diseminación a través del LCR son frecuentes. La presentación característica es con síntomas y signos de HTIC y ataxia de pocas semanas de evolución. Puede no haberse desarrollado papiledema en el momento de la presentación. La diseminación metastásica puede ocasionar dolor radicular y/o paraplejía. Puede dar lugar a múltiples neuropatías craneales.

En los estudios de RMN, el MB se caracteriza por ser un tumor sólido, de línea media, redondeado, hipointenso en T2 y con gran avidez homogénea por el gadolinio. Puede tener pequeñas áreas quísticas, hemorragias o calcificaciones.

La nueva clasificación de la OMS de 2016, basada en características moleculares e histológicas, reconoce 4 grupos moleculares: *wingless* o WNT, *sonic hedgehog* (SHH), grupo 3 y grupo 4. Estos grupos a su vez se dividen hasta constituir 12 subgrupos con un comportamiento biológico distinto. El subtipo de MB WNT se asocia con el síndrome de Turcot. La supervi-

vencia de este tipo de MB es superior al 95% a los 5 años. Los MB de los grupos 3 y 4 presentan metástasis con frecuencia. El MB SHH se asocia al síndrome de Gorlin.

4.2. Gliomas

Constituyen alrededor del 40% de los tumores del SNC de la infancia.

- **Gliomas de alto grado:** el 20% de los gliomas infantiles son de alto grado. Representan de un 7 al 11% de los tumores cerebrales primarios en la edad pediátrica. Su incidencia es mayor en síndromes con predisposición al desarrollo de tumores como Li Fraumeni. Incluyen el astrocitoma anaplásico (AA) grado III de la OMS y el glioblastoma multiforme (GBM) grado IV de la OMS. La forma más frecuente de presentación es con cefalea, hallazgos neurológicos focales y cambios de la personalidad. En un tercio de los casos se presentan con CE. La captación de contraste es común en GBM, pero puede estar ausente en los AA.
- **Gliomas de troncoencéfalo:** la presentación de los tumores de troncoencéfalo suele incluir una combinación de ataxia, neuropatías craneales y signos de vías largas. Los síntomas de HTIC generalmente son tardíos y puede no haber papiledema. Los vómitos son frecuentes. La irritabilidad y las alteraciones emocionales son comunes. Los tumores de lámina cuadrigémina o periacueductales producen hidrocefalia o síndrome de Parinaud.

El glioma difuso de la línea media se localiza de manera habitual en el puente. Son tumores grado IV de la OMS. En RMN son tumores

grandes, de márgenes imprecisos, que expanden el puente y que característicamente se realzan poco o nada con gadolinio. Tienen muy mal pronóstico. Los tumores situados en el bulbo y mesencéfalo son, con frecuencia, lesiones de bajo grado con componente exofítico. Su pronóstico es mejor.

- **Gliomas de bajo grado:** los gliomas de bajo grado son los tumores del SNC más comunes en los niños (40% de todos los tumores del SNC en menores de 18 años). Incluyen: el astrocitoma pilocítico (AP), que constituye el tipo más frecuente, el astrocitoma pilomixóide, el astrocitoma de células gigantes subependimario (ACGSE), el xantastrocitoma pilocítico y el astrocitoma difuso. Todos ellos son grado I de la OMS, salvo el último que es grado II. La mayoría aparecen de forma esporádica, aunque el AP se asocia a la neurofibromatosis tipo I (NF1) y el ACGSE a la esclerosis tuberosa. La clínica depende de la localización. La mayoría se encuentran en el cerebelo. El síndrome diencefálico hipermetabólico de Rusell es característico de los tumores de localización hipotalámica, cursa con emaciación y fallo de medro a pesar de una ingesta calórica adecuada. Este síndrome también se puede originar por tumores de fosa posterior y craneofaringiomas. El AP muestra un crecimiento lento y suele localizarse en los hemisferios cerebelosos. Son tumores bien definidos con componente quístico. Rara vez son infiltrantes. Los quistes pueden ser levemente hiperintensos con respecto al LCR en secuencias T1 y FLAIR. Se realzan intensamente con el gadolinio. El 10% pueden presentar diseminación leptomeningea.
- **Gliomas de la vía óptica:** representan el 4-8% de los tumores del SNC pediátricos. Aparecen

especialmente en niños pequeños y son de lento crecimiento. La mayoría de los gliomas de la vía óptica son esporádicos, pero hasta un tercio se observan en pacientes que tienen una NF1. Este tumor afecta al 20% de pacientes pediátricos con NF1. A pesar de ello no se recomienda el cribado sistemático en esta población si no hay síntomas, ya que exhiben un comportamiento menos agresivo a pesar de presentarse a edades más precoces. Tanto en el contexto de NF1 como en pacientes sin esta enfermedad se han descrito regresiones espontáneas. Son AP, pueden afectar al nervio óptico (de forma uni- o bilateral, son prequiasmáticos el 26-36%), al quiasma, así como al tracto y radiaciones ópticas (64-74% en estas localizaciones) con o sin extensión al III ventrículo. La presentación depende de la localización. Las lesiones anteriores al quiasma se presentan con proptosis y pérdida progresiva de visión monocular en unos meses. En la exploración podemos encontrar papiledema o atrofia óptica. En niños con lesiones del quiasma o más posteriores se presentan con disminución de agudeza visual asimétrica o unilateral. En menores de 2 años se acompaña de nistagmo pendular adquirido, en ocasiones monocular. Los defectos de campos visuales habitualmente son asimétricos e irregulares. El tumor puede extenderse al hipotálamo y dar lugar a hidrocefalia con o sin disfunción hipotálamo-hipofisaria. En estos casos, con frecuencia de presentación temprana, puede haber macrocefalia y movimientos oculares desconjugados, y el tumor puede haber crecido mucho.

En los estudios de RMN la densidad del tejido tumoral puede ser similar a la del tejido cerebral y tras la inyección de contraste suele producirse un realce homogéneo.

4.3. Ependimomas

Los ependimomas son el tercer tumor por frecuencia y suponen el 15% de los tumores de fosa posterior. El 60% de los casos se presentan en menores de 5 años. En la mayoría de los niños se localizan en fosa posterior, sin embargo, en la adolescencia tienden a presentarse en los hemisferios cerebrales, no siendo rara la asociación a sangrado tumoral en estos casos. Son tumores sólidos que se sitúan en línea media, ocupando el IV ventrículo, obstruyéndolo, y tienen tendencia a extenderse por los recessos laterales hacia la cisterna cerebelo-pontina y el canal espinal cervical. Pueden metastatizar por el LCR. Las manifestaciones más frecuentes son síntomas/signos de HTIC y déficits focales. Las parálisis de nervios craneales, la rigidez de nuca y el tortícolis también son frecuentes.

4.4. Craneofaringioma

Constituye el 5-10% de los tumores cerebrales infantiles y el 50% de los tumores de línea media. Se pueden presentar a cualquier edad. Es un tumor epitelial benigno de lento crecimiento, originado en los remanentes celulares de la bolsa embrionaria de Rathke en el área supraselar adyacente al quiasma óptico. Por la localización suele presentarse con trastornos visuales uni- o bilaterales como hemianopsia bitemporal, nistagmo, papiledema y atrofia óptica, y con problemas endocrinológicos. , visuales a. Los pacientes habitualmente son diagnosticados meses después de su presentación por las anomalías endocrinológicas como déficit de crecimiento, disfunción sexual, amenorrea, hipotiroidismo o diabetes insípida. Con frecuencia producen HTIC por hidrocefalia. No es infrecuente encontrar, además,

somnolencia, apatía y cambios de humor. Las lesiones suelen ser grandes en el momento del diagnóstico con calcificaciones en la región supraselar o infra- y supraselar y la presencia de uno o varios quistes, que pueden comprimir el III ventrículo.

4.5. Tumores de los plexos coroideos

Los tumores de los plexos coroideos se presentan con hidrocefalia y un aspecto característico de coliflor intraventricular en la neuroimagen. En RMN son hiperintensos en T2 y se realzan de manera homogénea. Suponen el 3-4% de los tumores intracraneales pediátricos, siendo más frecuentes en menores de 1 año. En lactantes, la hidrocefalia generalmente se desarrolla rápidamente. El 50% se localizan en los ventrículos laterales, el 40% en el cuarto ventrículo y el 5% en el tercer ventrículo. En el 5% restante de los casos, afectan a varios ventrículos. Histológicamente se dividen en: papilomas benignos bien diferenciados (grado I de la OMS), atípicos (grado II), o carcinomas agresivos (grado III). Los carcinomas de plexos coroideos son el 40% de los tumores de plexos coroideos y aparecen con más frecuencia en pacientes con síndrome de Li Fraumeni.

4.6. Tumores de células germinales

Constituyen el 3% de los tumores cerebrales infantiles. Los tumores de células germinales son los tumores más frecuentes de la región pineal. Suelen localizarse en la región pineal y/o supraselar. Se dividen en germinomas (50-60% de los tumores de células germinales intracraneales), y tumores de células germinales no germinomas (carcinoma embrionario, tumor del seno endodérmico, coriocarcinoma, teratoma maduro e inmaduro, y mixto). Los

teratomas son más frecuentes en el período neonatal, mientras que los tumores malignos son más frecuentes en los adolescentes. Los tumores localizados en la glándula pineal suelen producir hidrocefalia obstructiva o anomalías neurooftalmológicas por daño tectal. El síndrome de Parinaud parcial o completo puede estar presente en hasta el 50% de los localizados en la glándula pineal. Son frecuentes la poliuria, la polidipsia y la pubertad precoz. En ocasiones producen ataxia y déficits focales. El diagnóstico puede demorarse si se presentan con una clínica más solapada como empeoramiento del rendimiento académico, cambios de comportamiento y endocrinopatías.

La imagen típica de los germinomas es la de una masa redondeada en la región pineal de densidad ligeramente superior a la del cerebro. Los no germinomas son masas más heterogéneas con frecuente componente quístico. La presencia sincrónica de tumor en regiones pineal y supraselar sugiere germinoma. La determinación de marcadores tumorales, con elevación de la alfafetoproteína y/o betaHCG en el LCR y/o sangre, pueden ser diagnósticos y evitan la necesidad de biopsiar. En otros casos, el examen histológico suele ser necesario para confirmar el diagnóstico.

4.7. Oligodendrogliomas

Representan el 20% de los tumores supratentoriales. Son tumores de crecimiento lento. Tienen una importante tendencia a calcificar. La mayoría se localizan en el lóbulo frontal y se presentan con CE. En RMN son hipointensos en T1 e hiperintensos en T2. Menos del 25% se realzan con gadolinio. El pronóstico generalmente es bueno, incluso en pacientes con resección parcial, pues permanecen estables

por largos períodos. Hay oligodendrogliomas malignos, de mal pronóstico.

4.8. Tumores embrionarios supratentoriales

Comprenden el 3% de los tumores del SNC en la infancia. Son los denominados en la clasificación previa de la OMS tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET). Se consideran tumores de grado IV, pobremente diferenciados. Progresan rápidamente y tienen mal pronóstico.

4.9. Tumor rabdoide/teratoide atípico (TRTA)

Constituyen el 1-2% de los tumores pediátricos del SNC y el 10-20% en menores de 3 años. Afectan a lactantes y niños pequeños. Tienen muy mal pronóstico. Se localizan en la línea media, supratentorial o cerca del ángulo cerebelopontino. La sintomatología suele ser de HTIC de corta evolución. En RMN se realzan con gadolinio de manera heterogénea debido a la presencia de quistes y focos de hemorragia. Suelen presentar diseminación leptomenígea. Debido a que son comunes las mutaciones en la línea germinal, se recomienda estudio y consejo genético a estas familias.

BIBLIOGRAFÍA

- D'Arco F, Khan F, Mankad K, Ganau M, Caro-Dominguez P, Bisdas S. Differential diagnosis of posterior fossa tumours in children: new insights. *Pediatr Radiol.* 2018;48:1955-63.
- Jaimes C, Poussaint TY. Primary Neoplasms of the Pediatric Brain. *Radiol Clin North Am.* 2019;57:1163-75.
- Pardo Romaguera E, Muñoz López A, Valero Poveda S, Porta Cebolla S, Barreda Reines MS, Fernández-Delgado R, Peris Bonet R. Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2018. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Valencia: Universitat de València, 2019 (edición preliminar).
- Toescu SM, James G, Phipps K, Jeelani O, Thompson D, Hayward R, Aquilina K. Intracranial Neoplasms in the First Year of Life: Results of a Third Cohort of Patients from a Single Institution. *Neurosurgery.* 2019;84:636-46.
- Udaka YT, Packer RJ. Pediatric Brain Tumors. *Neuro Clin.* 2018 Aug;36:533-56.

Ictus pediátrico

Pedro de Castro de Castro⁽¹⁾, Rogelio Simón de las Heras⁽²⁾

⁽¹⁾ Sección de Neuropediatría. Hospital Gregorio Marañón

⁽²⁾ Sección de Neurología Infantil. Hospital 12 de Octubre

De Castro de Castro P, Simón de las Heras R. Ictus pediátrico. Protoc diagn ter pediatr. 2022;1:159-167.



1. INTRODUCCIÓN

Los ictus pueden ser **isquémicos** o **hemorrágicos**. El ictus isquémico se debe a una falta de flujo sanguíneo en una zona del cerebro y puede ser secundario a una obstrucción arterial o a una trombosis de las venas o senos venosos encefálicos.

Según la edad de aparición, el ictus isquémico se clasifica en:

- **Ictus arterial neonatal o perinatal:** si se produce y se diagnostica entre la semana 20 de gestación y los 28 días de vida postnatal.
- **Ictus arterial postnatal:** si ocurre después de los 28 días de vida.
- **Ictus isquémico presumiblemente perinatal:** es aquel que se detecta en niños mayores de 28 días, usualmente por una asimetría motora, y en las pruebas de imagen se observa un infarto antiguo, probablemente acaecido en el período pre- o perinatal.

La incidencia del ictus infantil oscila entre 1,8 y 4 casos por 100 000 niños, similar a la de los tumores cerebrales infantiles. Produce secuelas

en un 60-85% de los casos, de ahí su relevancia. La incidencia de ictus pediátrico es mucho mayor en el período neonatal o perinatal (17-63 casos por 100 000 niños) que en cualquier otro período de la infancia.

2. ICTUS ISQUÉMICO

2.1. Ictus arterial isquémico postnatal (IAI)

- **ETIOLOGÍA.** Las etiologías y los factores de riesgo son mucho más numerosos que en adultos, destacando las cardiopatías y las vasculopatías.
 - **Cardiopatías:** las cardiopatías congénitas y las adquiridas pueden ser fuente de ictus isquémicos embólicos de forma espontánea y tras intervenciones o cateterismos. Las arritmias pueden favorecer su aparición. La existencia de un foramen oval permeable como causa favorecedora de ictus es controvertida. Pueden producirse por formación de trombos en cavidades cardíacas izquierdas o bien en el sistema venoso o cavidades derechas con posterior embolia paradójica en la que, a través de un *shunt* derecha-izquierda,

pasan trombos directamente a las arterias cerebrales obviando el paso por la circulación pulmonar.

– Vasculopatías:

- **Arteriopatía focal inflamatoria:** llamada anteriormente arteriopatía focal transitoria, es la más frecuente en niños previamente sanos. Se trata de una estenosis o irregularidad focal y unilateral de una gran arteria de la circulación anterior (carótida interna distal y/o sus ramas proximales) de origen presumiblemente infeccioso. La causa más frecuente es la varicela (arteriopatía pos-varicelosa) que puede haber ocurrido incluso varios meses antes.
 - **Arteriopatías inflamatorias propiamente dichas:** en muchas ocasiones están en relación con enfermedades sistémicas como lupus eritematoso diseminado, arteritis de Takayasu, arteritis de Wegener, panarteritis nodosa, arteritis por deficiencia de deaminasa 2 y otras enfermedades reumatológicas.
 - **Angeítis o vasculitis primaria del SNC:** puede tener un debut ictal y una imagen similar a arteriopatía focal inflamatoria, pero cuando progresa puede añadirse clínica difusa como cefaleas y síntomas cognitivos/conductuales.
 - **Disección arterial:** se produce por un desgarramiento de la íntima arterial con subsecuente depósito plaquetario y activación de la cascada de la coagulación. Pueden desarrollarse aneurismas asociados. Localización extracraneal afectando a las arterias del cuello o intracraneal (más frecuente en niños que en adultos). La disección con frecuencia ocurre tras traumatismos cervicales-cefálicos incluso aparentemente banales.
 - **Enfermedad y síndrome de moyamoya:** se produce por una oclusión de la zona distal de la arteria carótida interna o de la zona proximal de la arteria cerebral media. En general es bilateral, aunque en ocasiones puede ser unilateral, sobre todo en estadios iniciales. Puede ser primaria (enfermedad) o secundaria a otras entidades (síndrome).
 - **Ciertas enfermedades metabólicas y genéticas:** entre ellas el síndrome de PHACE, la enfermedad de Fabry, homocistinuria y enfermedades mitocondriales.
- **Drepanocitosis.** La presencia de hemoglobina falciforme (HbS) en los eritrocitos determina la aparición de aumento de viscosidad sanguínea y hemólisis, favoreciendo la oclusión vascular y la aparición de ictus. Aunque siguen siendo una fuente significativa de ictus infantiles, su incidencia disminuyó tras la instauración generalizada de un protocolo de medición periódica del flujo sanguíneo cerebral en los pacientes, con Doppler transcraneal.
- **Trombofilias.** No está bien comprobado si un estado trombofílico puede provocar por sí mismo un ictus pediátrico, pero puede ser importante como factor predisponente en niños con otros factores de riesgo como arteriopatía cerebral o cardiopatía. Por lo tanto, se deben estudiar siempre la trombofilia genética

y adquirida: factor V de Leiden, G20210 del factor II (gen de la protrombina), homocisteína (y si está alterada la enzima metiltetrahidrofolato reductasa MTHFR), antitrombina, proteína C y proteína S, resistencia a la proteína C activada, anticuerpos antifosfolípidos.

- **CLÍNICA.** La forma de presentación del ictus arterial isquémico puede variar según la edad del paciente: En los niños mayores suelen cursar con déficit neurológico focal, sobre todo motor con paresia de un miembro o un hemicuerpo, al igual que en los adultos, mientras que en los niños menores de un año es más inespecífica, siendo frecuente que debuten con crisis epilépticas o disminución del nivel de conciencia. La clínica además depende del *territorio vascular afectado*. Así, cuando se afecta la circulación anterior (70-90% de los casos), los pacientes suelen presentar hemiparesia con o sin afasia, mientras que la afectación de la circulación posterior produce sintomatología de tronco cerebral o cerebelo habitualmente asociada a un déficit motor contralateral.

Las *crisis convulsivas* en el ictus infantil son más frecuentes que en adultos, siendo la forma de comienzo en el 21% de los casos, sobre todo en los niños más pequeños.

Para evaluar rápidamente el grado de afectación y también con fines pronósticos debe realizarse una exploración neurológica completa. En adultos, la escala de ictus del National Institute of Health Stroke Score (NIHSS) es eficaz en la valoración del estado neurológico inicial de los pacientes con ictus y se correlaciona bien con el volumen del infarto y con el pronóstico a largo plazo. Existe

una escala adaptada para niños (PedNIHSS) validada en inglés. La página web <http://fibhulp.trainingcampus.net> describe su uso en la práctica.

- **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. “STROKE MIMICS”.** Existen entidades difíciles de diferenciar clínicamente del ictus inicialmente, los llamados “stroke mimics”. En adultos, cuando existe una patología cerebral aguda (“brain attack”), el diagnóstico final es un ictus en casi el 75% de los casos. En cambio, en los “brain attacks” infantiles solamente se confirma el ictus entre el 10 y 30% de los casos. Por lo tanto, estas entidades hay que tenerlas muy presentes por su frecuencia y porque bastantes de ellas son patologías neurológicas graves que requieren un diagnóstico y tratamiento urgente. Entre ellos están: migraña hemipléjica, parálisis de Todd, encefalomielitis diseminada aguda (ADEM), leucoencefalopatía posterior reversible (PRES), hemiplejía alternante, tumores cerebrales, infecciones del SNC, *stroke like* en enfermedades mitocondriales, hipoglucemias, cuadros psicógenos e intoxicaciones.
- **DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO.** Debido al diagnóstico diferencial tan amplio y a que a veces la clínica no es tan sugestiva como en el adulto, es necesaria la confirmación radiológica para establecer el diagnóstico certero de ictus arterial isquémico. La RM cerebral con angioRM de arterias cerebrales/cervicales es la técnica de elección, dado que en las primeras horas la TAC puede ser normal
- **TRATAMIENTO**
 - **Tratamiento hiperagudo.** Deben establecerse de forma urgente y sistemática

medidas de protección cerebral que mejoran el pronóstico del ictus. Son medidas básicas de vigilancia, monitorización y corrección, si es necesario, de la glucemia, temperatura, saturación de oxígeno, tensión arterial, volemia, hemoglobinemia y crisis epilépticas si existen.

En las últimas décadas se han realizado múltiples ensayos clínicos que han demostrado el beneficio de las terapias dirigidas a la reperfusión cerebral urgente en el ictus arterial isquémico. Esencialmente se usan fármacos trombolíticos por vía intravenosa y/o procedimientos de neurointervencionismo urgente como la trombectomía mecánica, en la que se desobstruye la arteria ocluida con diferentes dispositivos mecánicos. Estas terapias tienen unas indicaciones y contraindicaciones estrictas y un periodo de tiempo corto en el que pueden ser eficaces al que se denomina ventana terapéutica. Se trata en esencia de salvar el área cerebral de penumbra isquémica que no está irreversiblemente lesionada. La ventana terapéutica ha ido ampliándose con el conocimiento que han aportado los diferentes estudios y con la disposición urgente de técnicas de imagen que permiten determinar en tiempo real la presencia de parénquima cerebral rescatable.

La disposición de estas terapias ha revolucionado el manejo del ictus, desarrollándose el “código ictus”, unidades de ictus, equipos de ictus y de neurointervencionismo de guardia las 24 horas del día. Se trata de reconocer rápidamente los síntomas de ictus y trasladar al paciente lo antes posible al centro donde pueda recibir la terapia adecuada de forma inmediata, por que “tiempo es cerebro”.

También se ha desarrollado el código ictus pediátrico aprovechando la organización y el conocimiento generado con el manejo del ictus en adultos.

Desafortunadamente no hay ningún ensayo clínico sobre terapias de revascularización cerebral urgente que haya incluido pacientes pediátricos y, por tanto, la seguridad y eficacia del tratamiento en esta edad no se conocen y no se puede establecer una indicación formal. Sin embargo, hay experiencia de uso en niños descrita en series de casos retrospectivas, por lo que en diferentes guías terapéuticas del ictus los expertos concluyen que en población pediátrica puede considerarse de forma individualizada su uso fuera de indicación en unidades con experiencia en ictus pediátrico.

En cualquier caso, incorporar a los niños al sistema asistencial del código ictus es absolutamente necesario porque la valoración urgente del niño con posible ictus permite el diagnóstico inmediato, el diagnóstico diferencial de patologías que simulan ictus y que pueden requerir un tratamiento específico y, de confirmarse el diagnóstico de ictus, siempre se aplicarán medidas de vigilancia intensiva y de protección cerebral, un plan de investigación etiológica y un análisis individualizado de la pertinencia de las terapias urgentes de revascularización cerebral.

– **Tratamiento posterior.** Como prevención secundaria suele iniciarse tratamiento antiagregante y menos habitualmente anticoagulación, si no hay contraindicaciones, hasta conocer la causa del ictus. Una vez conocida, se valorará continuar con antiagregación o anticoagulación. En

casos de embolias cardíacas, disección arterial cervical o anomalías protrombóticas, la indicación sería anticoagular; en las vasculopatías en general se prefiere la antiagregación. Una excepción a este planteamiento son los ictus secundarios a drepanocitosis. En estos casos está indicada la hidratación intravenosa y la exanguinotransfusión hasta conseguir un nivel de HbS menor de 30% y, cuando se pueda, trasplante de médula ósea.

– **Tratamiento etiológico.** Dependerá de la causa que ha originado el ictus. Corticoides y/o inmunosupresores en el caso de vasculitis, etc.

2.2. Ictus arterial isquémico neonatal

- **ETIOLOGÍA.** Existen **factores neonatales**, como deshidratación, infección, hipoglucemias, cardiopatías congénitas y procedimientos quirúrgicos cardíacos, ECMO, catéteres venosos; **factores fetales**, como trombofilia congénita, transfusión gemelo-gemelo y feto-materna, trombosis placentaria, *abruptio* placentario, asfixia y encefalopatía hipóxico-isquémica, policitemia, traumatismos y **factores maternos** como consumo de drogas, preeclampsia, corioamionitis, tratamiento infertilidad, oligoamnios, rotura prematura de membranas, trombofilia, enfermedades autoinmunes.
- **CLÍNICA.** En el 50% de los neonatos el ictus se manifiesta por la aparición de crisis convulsivas focales contralaterales. En ocasiones son generalizadas. Con menor frecuencia hay otros síntomas, como cambios de coloración, hipotonía, sutil asimetría motora o letargia.

- **DIAGNÓSTICO.** Inicialmente suele realizarse ecografía en la que los infartos recientes pueden no detectarse, pero la técnica de elección es la resonancia magnética cerebral.
- **TRATAMIENTO.** Dado que a esta edad es muy infrecuente la recurrencia, no se recomienda ni antiagregación ni anticoagulación, a menos que exista una clara evidencia de origen tromboembólico o el enfermo tenga cardiopatía congénita, embolias múltiples o exista un factor protrombótico asociado a otros factores de riesgo (cardiopatía congénita o deshidratación).

2.3. Trombosis de venas y senos venosos cerebrales

- **ETIOLOGÍA. Factores de riesgo.** Son diferentes en neonatos, niños y adultos. En los niños los más frecuentes son las infecciones, fundamentalmente otomastoideas, seguidos de infecciones focales como sinusitis, celulitis orbitaria e infecciones del sistema nervioso central. Otros factores importantes son la deshidratación, la anemia, las enfermedades autoinmunes, cardiopatías congénitas, síndrome antifosfolípido, neoplasias, procesos hematológicos y traumatismos.
- Los factores trombofílicos, al igual que ocurren en los IAI, parecen ser factores favorecedores de aparición de una TSV, pero su papel exacto en la actualidad no está bien determinado.
- **CLÍNICA.** Se pueden combinar diferentes síntomas y signos clínicos: hipertensión intracraneal con cefaleas, náuseas, vómitos, papiledema; crisis epilépticas; alteración del nivel o contenido de la conciencia y déficits focales

(hemiparesia, hemianestesia, alteración del lenguaje, ataxia...). El curso puede ser agudo o subagudo, y más raramente crónico.

- **DIAGNÓSTICO.** En niños pequeños y lactantes puede hacerse una ecografía cerebral, aunque la sensibilidad es limitada. La TAC cerebral con contraste y, mejor aún, la RM cerebral con angioRM en secuencia venosa son de elección.

En todos los pacientes con hipertensión intracraneal supuestamente idiopática hay que realizar RM con venografía para descartar trombosis venosa.

- **TRATAMIENTO**

1. Medidas generales similares a las del ictus arterial isquémico. En pacientes en coma o ventilados mecánicamente se recomienda monitorización electroencefalográfica, dada la frecuencia de crisis epilépticas, que de otro modo no se verían.

En caso de hipertensión intracraneal crónica se utiliza acetazolamida. Si se produjese deterioro visual, habría que realizar punciones lumbares evacuadoras, derivación lumboperitoneal o incluso fenestración del nervio óptico.

2. Tratamiento antitrombótico: el tratamiento de base es la anticoagulación, incluso en los casos en los que hay hemorragia asociada, ya que fenómeno primario es la propia trombosis. Alternativamente alguna guía recomienda, en el caso de que exista hemorragia relevante, diferir la anticoagulación y hacer un control de RM en 5-7 días y, en el caso de que la lesión progrese, anticoagular entonces.

La medicación que se emplea en primer lugar es heparina no fraccionada o de bajo peso molecular, seguida de anticoagulación oral.

La recurrencia ocurre en los 6 primeros meses en el 70% de los casos. Por ello la duración del tratamiento es variable, en general entre 3 y 6 meses, pero es necesario estudiar cada caso individualmente. Cuando el riesgo de recidiva es menor (edad menor de 2 años, factor desencadenante resuelto como foco ORL, recanalización del seno y ausencia de factor trombofílico hereditario), entonces el tratamiento se limita a 3 meses. Si la trombosis de senos ocurre en un niño mayor de 2 años, tiene un factor crónico desencadenante, el seno no se ha recanalizado o tiene algún factor trombofílico, se continúa el tratamiento 6 meses. Si hay duda, se valoran otros factores tales como si se ha recanalizado el trombo o permanece el riesgo de trombosis.

- **TROMBOSIS DE SENOS VENOSOS EN NEONATOS.** Con frecuencia se asocian a parto distócico, asfixia perinatal o infección. Otros factores predisponentes son la deshidratación y las cardiopatías congénitas.

La clínica más frecuente es la aparición de crisis epilépticas o letargia. A veces se asocian otros síntomas como irritabilidad, agitación motora o fiebre.

Las TSV neonatales, si no se asocian a infarto venoso, pueden no dar síntomas y detectarse incidentalmente con ecografía transfontanelar realizada por otro motivo.

El diagnóstico de elección es la RM cerebral con venografía. El tratamiento es similar

a los niños mayores con anticoagulación. En el caso de hemorragia relevante asociada se puede optar por tratar o esperar 5-7 días, repetir la resonancia magnética y, si se observa progresión, iniciar tratamiento durante 6 semanas. Si no se ha recanalizado el tratamiento puede continuar 6 semanas más (en total 3 meses con anticoagulación).

3. ICTUS HEMORRÁGICOS

Podemos considerar dos grandes tipos de ictus hemorrágico (IH):

- **Hemorragia intraparenquimatosa:** debido a la ruptura de estructuras vasculares, venosas o arteriales, produciendo un hematoma que lesiona el tejido cerebral adyacente y daña la barrera hematoencefálica produciendo edema e hipertensión intracraneal.
- **Hemorragia subaracnoidea:** las arterias cerebrales que forman el polígono de Willis y sus principales ramas residen en el espacio subaracnoideo y su ruptura produce salida de la sangre al espacio subaracnoideo. Esto determina la aparición de un vasoespasmo que puede conllevar una isquemia posterior. También puede desarrollarse hidrocefalia por obstrucción de los agujeros de salida del IV ventrículo o de las vellosidades aracnoideas.

3.1. Etiología

A. Causas estructurales

- **Malformaciones vasculares:** son las más frecuentes (65% de los casos). Se clasifican en:
 - Malformaciones arteriovenosas (MAV): son colecciones anormales de vasos sanguíneos

displásicos que unen la vascularización arterial con la venosa sin parénquima cerebral interpuesto. Constituyen el 30-55% de las hemorragias intracraneales y suelen debutar con síntomas de hipertensión intracraneal y/o patología focal o de tronco cerebral de manera aguda. En los neonatos puede debutar con insuficiencia cardíaca como ocurre en los casos de malformación arteriovenosa de la vena de Galeno (también llamada aneurisma de la vena de Galeno). Suelen ser esporádicas, pero si son múltiples hay que sospechar formas familiares. El riesgo anual de recurrencia de sangrado a los 5 años oscila entre el 7 y 25%.

- Malformaciones cavernomatosas cerebrales: son lesiones bien definidas formadas por conglomerados de sinusoides endoteliales con múltiples calcificaciones y trombos en distintos estadios, con escaso tejido conjuntivo alrededor. Como las arterias aferentes y venas de drenaje son de calibre normal, los sangrados son menos importantes que en las MAV. Pueden ser esporádicos o familiares, y únicos o múltiples. La clínica más frecuente son las crisis epilépticas y las cefaleas. Pueden debutar con déficits focales o generalizados, pero en el 40% son hallazgos incidentales. El riesgo de resangrado aumenta si ha habido un sangrado previo, la localización es profunda y el sexo es femenino. En las formas familiares se han descrito 3 genes CCM1 localizados en 7q, CCM2 en 7p y CCM3 en 3q.
- Malformaciones venosas del desarrollo y telangiectasias capilares: raramente producen sangrado y suelen ser hallazgos incidentales. Cuando sangran es que suele haber un cavernoma asociado.

– **Aneurismas:** son dilataciones globulosas de la pared arterial. Constituyen la segunda causa de hemorragia intracraneal en niños, tras la MAV. En los adultos la clínica es la de una hemorragia subaracnoidea, pero en niños la sintomatología es más variable: déficit focal en el 45%, cefalea aislada en el 33-45% o como hemorragia subaracnoidea en el 27-32%.

Existen múltiples enfermedades en las que hay mayor incidencia de aneurismas cerebrales (coartación de aorta, displasia fibromuscular, poliquistosis renal autosómica dominante, enfermedad de Ehlers-Danlos tipo IV, pseudoxantoma elástico, enfermedad de Marfan, síndrome de Klippel-Trénaunay y la esclerosis tuberosa), pero la aparición de aneurismas suele ocurrir en la edad adulta.

- **Otras causas estructurales:** tumores cerebrales, disección arterial y enfermedad o síndrome de moyamoya; pueden asociarse a hemorragias intracraneales.

B. Causas médicas

Las causas médicas más frecuentes que pueden favorecer la aparición de una hemorragia intracraneal son la drepanocitosis, las coagulopatías (hemofilia, déficit de vitamina K, trombopenia, tratamientos anticoagulantes), la leucemia y la oxigenación por membrana extracorpórea.

C. Causa desconocida

3.2. Clínica

Los síntomas más frecuentes son los secundarios a hipertensión intracraneal brusca con

cefaleas, vómitos y alteración del nivel de conciencia. Dependiendo de la localización pueden aparecer síntomas y signos focales (hemiplejía, hemihipoestesia, crisis epilépticas, síndrome cerebeloso y alteración del campo visual). A veces la sintomatología es de comienzo subagudo, lo cual dificulta y retrasa el diagnóstico.

3.3. Diagnóstico

Inicialmente debe hacerse un TAC craneal urgente que diagnostica la hemorragia de forma rápida. Posteriormente se completa con una RM y angioRM con fases arterial y venosa que identifica el origen del sangrado en el 61-95% de los casos. Si no se identifica será necesario realizar una angiografía convencional.

Debe realizarse hemograma y bioquímica, con función renal y hepática, estudio de la coagulación y, dependiendo de los casos, hipercoagulabilidad, perfil lipídico, estudios de vasculitis, metabólicos, etc.

3.4. Tratamiento del ictus hemorrágico

En primer lugar, deben ingresar en UCI pediátrica con medidas de protección cerebral y establecer una monitorización clínica y bioquímica. En etiologías médicas se tratará la causa.

En casos que precisen ventilación mecánica debe controlarse la PaCO₂, porque su aumento favorece la hiperemia y elevación de la PIC y su disminución la isquemia cerebral por vasoconstricción cerebral.

Inicialmente la hipertensión arterial debe considerarse una respuesta fisiológica al aumento de la PIC y no se trata. Si persiste, se considerará con neurocirugía y UCIP su tratamiento, sope-

sando el riesgo de disminución de la presión de perfusión versus el de incrementar el sangrado si no se trata.

Para el manejo de la PIC es necesario su monitorización. Si está elevada se utilizarán las medidas habituales, como elevación de la cabeza a 30°, sedación profunda, uso de relajantes musculares, suero salino hipertónico o manitol, control de la PaCO₂. En casos graves se valorará el coma barbitúrico y la craniectomía descompresiva.

El tratamiento neuroquirúrgico urgente irá encaminado a poner un drenaje si hay hidrocefalia o evacuar quirúrgicamente el hematoma para aliviar la compresión. Esta técnica es controvertida porque puede aumentar el sangrado y es arriesgado en algunas localizaciones. Puede estar indicada en hemorragias de fosa posterior con compresión cerebelosa o de tronco y en algún caso de hematomas supratentoriales grandes, signos de herniación cerebral inminente o una PIC muy alta.

BIBLIOGRAFÍA

- Castro de Castro P, Vázquez López M. Ictus en la infancia. Barcelona. Viguera eds. 2012.
- Ganesan V, Kirkham F. Stroke and cerebrovascular disease in children. London. Mac Keith Press. 2011.
- Guerrero WR, Dandapat S, Ortega-Gutierrez S. Hemorrhagic Cerebrovascular Pathology in the Pediatric Population. *Front Neurol.* 2020;11:1055.
- Mallick AA, Ganesan V, Kirkham FJ, Fallon P, Hedderly T, McShane T, *et al.* Childhood arterial ischaemic stroke incidence, presenting features, and risk factors: a prospective population-based study. *Lancet Neurol.* 2014;13:35-43.
- Medley TL, Miteff C, Andrews I, Ware T, Cheung M, Monagle P, *et al.* Australian Clinical Consensus Guideline: The diagnosis and acute management of childhood stroke. *Int J Stroke.* 2019;14:94-106.
- Monagle P, Chan A, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Gottl U, *et al.* Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141:S737-801.
- Roach ES, Golomb MR, Adams R, Biller J, Daniels S, Devere G, *et al.* Management of stroke in infants and children. A scientific statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2019;50:e51-e96.
- Stroke in childhood: Clinical guideline for diagnosis, management and rehabilitation (2017). Royal College of Paediatrics and Child Health. <http://www.rcpch.ac.uk/stroke-guideline> (Accessed on January 18, 2021).
- Sun LR, Harrar D, Drocton G, Castillo-Pinto C, Felling R, Carpenter JL, *et al.* Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: Considerations in Children. *Stroke.* 2020;51:3174-81.

Abordaje y clasificación de las enfermedades neuromusculares

Joaquín Alejandro Fernández-Ramos⁽¹⁾, Marcos Madruga Garrido⁽²⁾

⁽¹⁾ Servicio de Neuropediatría. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

⁽²⁾ Sección de Neuropediatría. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Fernández-Ramos JA, Madruga Garrido M. Abordaje y clasificación de las enfermedades neuromusculares. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:169-178.



1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neuromusculares (ENM) son aquellas que afectan a alguno de los constituyentes de la **unidad motora**. La unidad motora está integrada por la motoneurona, desde el cuerpo en el asta anterior de la médula al axón en el nervio periférico, la unión neuromuscular y las fibras musculares que inerva. Este concepto clásico de las ENM es **anatómico** y tiene como propósito separar la patología central de la periférica.

Agrupamos enfermedades comunes como la parálisis facial periférica y otras consideradas **raras**, pero están habitualmente presentes, en mayor o menor grado, en la práctica habitual de cualquier pediatra por lo que debe conocerlas.

Pueden ser de presentación aguda, aunque habitualmente son enfermedades **crónicas** y de curso estable o progresivas. Según su etiología pueden ser de base **genética o adquirida**:

- ENM de **base genética**: son patología de curso crónico, salvo excepciones como la neuropatía con susceptibilidad a la pará-

lisis por presión o algunas miopatías metabólicas.

- ENM **adquiridas**: con frecuencia puede presentarse con carácter agudo o subagudo como el síndrome de Guillain-Barré o la miositis viral. Hay formas crónicas como las neuropatías debidas a quimioterápicos.

2. ABORDAJE DE LAS ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

La orientación clínica de las enfermedades neuromusculares en la infancia supone un importante reto diagnóstico para el pediatra general y para el neuropediatra.

Para el enfoque inicial de este tipo de patología es fundamental la sospecha clínica, que debe estar sustentada en una exhaustiva anamnesis y una detallada y completa exploración física.

En los últimos años, el apoyo de videgrabaciones caseras ha permitido identificar síntomas y signos que pueden ser difíciles de explorar en consulta, o bien que tienen un carácter in-

termitente o fluctuante y no presentes en el momento de la exploración.

El presente capítulo no pretende dar un listado de síntomas y signos específicos de cada una de las enfermedades neuromusculares, ni de las más prevalentes, sino proporcionar claves al pediatra que lo ayuden a enfocar al paciente con sospecha de este tipo de enfermedades.

2.1. Anamnesis

Se recomienda hacer una historia clínica detallada, preguntando por el **principal motivo de consulta** sin olvidar hacer un repaso por **otros signos** directos o indirectos de afectación del **sistema nervioso periférico**, incluyendo datos como mialgias (dolor muscular), calambres (espasmos o contracturas musculares dolorosos), miotonías (dificultad para relajar musculatura), contracturas articulares, trastornos de la marcha, limitación para subir escaleras o levantarse del suelo, caídas frecuentes o parestesias entre otros.

Por otro lado, debemos recordar que algunas enfermedades neuromusculares pueden asociar sintomatología de afectación del **sistema nervioso central** (déficit intelectual, trastornos en la socialización o el lenguaje, trastornos por déficit atencional e hiperactividad o epilepsia) como pueden ser la distrofia muscular de Duchenne (DMD), distrofia miotónica de Steinert o algunas distrofias musculares congénitas.

Debe de recogerse información de posible afectación de **otros órganos** que pudieran verse afectados en algunas enfermedades neuromusculares. Así, por ejemplo, la existencia de estreñimiento en el botulismo, miocardiopatía en algunas distrofias musculares o una tubulo-

patía, diarrea o anemia en miopatías mitocondriales pueden ayudar a enfocar el diagnóstico.

Otro aspecto importante es la recogida de **datos de familiares**. La presencia de síntomas similares en familiares podrá orientar el patrón de herencia de la enfermedad que se sospeche. Se pondrá especial énfasis en la existencia de consanguinidad (enfermedades recesivas), problemas similares de varones enfermos en la rama materna (enfermedades ligadas al cromosoma X) o manifestaciones menores o sutiles de la enfermedad en ascendentes directos (búsqueda de fenómeno de anticipación).

Por último, será de gran importancia la recogida de **antecedentes personales** del paciente. La disminución de movimientos fetales o polihidramnios pueden orientar a procesos neuromusculares. Igualmente, problemas en la fase expulsiva del parto podrían traducir debilidad del neonato, así como dificultades respiratorias al nacer, poca movilidad o dificultades en la deglución desde los primeros meses de vida. Es necesario recoger datos de hitos del desarrollo, en especial los motores, pues nos van a orientar la posibilidad de algún problema neuromuscular desde etapas tempranas. De igual forma debemos recoger cualquier otra patología previa que pudiera estar asociada a enfermedades neuromusculares (arritmias o intolerancia a la glucosa en la distrofia miotónica de Steinert, alteraciones cutáneas en dermatomiositis, hipertermia maligna en miopatías o ingesta de fármacos en miopatías o neuropatías tóxicas).

2.2. Exploración física

El examen físico del paciente pediátrico debe comenzar desde la entrada de este en la consulta y detallarse durante la entrevista clíni-

ca, observando el tipo de marcha si camina, preferencia de uso de manos, asimetrías faciales, ptosis, etc. Es fundamental observar al paciente con la menor ropa posible respetando la intimidad del niño, especialmente en adolescentes.

La exploración, en lo posible, debe ser ordenada para evitar olvidar determinadas exploraciones que pudieran dar datos orientativos de la enfermedad, y ha de ser además detallada y completa. Se debe realizar una **exploración global**, con la inspección, palpación, percusión y auscultación de diferentes órganos y sistemas, incluyendo la piel, presencia de dismorfias, auscultación cardiopulmonar, palpación abdominal, examen oftalmológico y otorrinolaringológico. A la exploración general debe de seguirse una **exploración neurológica** detallada incluyendo aspectos cognitivos, pares craneales, signos cerebelosos, trofismo, fuerza y tono, sensibilidad, reflejos osteotendinosos y marcha, así como exploración de hitos del desarrollo psicomotor (control cefálico, sedestación, deambulación autónoma, uso de manos, lenguaje, socialización...). Por último, debemos realizar una exploración más exhaustiva y específica **dirigida a los síntomas** que suponen el motivo de consulta o la sospecha inicial del pediatra tras la anamnesis dirigida, sin olvidar exploración de fatigabilidad, miotonías, contracturas, fasciculaciones, signos de Gowers o signos de posible origen funcional o psicógeno del cuadro. En la exploración es importante la búsqueda o reconocimiento de determinados **signos clínicos “guía”** que pudieran orientar el origen del cuadro clínico. Así, unas pupilas hipo- o arreactivas (“perezosas”) pudieran orientar a botulismo, una fatigabilidad a un cuadro miasteniforme, fasciculaciones linguales a una atrofia muscular espinal (AME), una

hipertrofia gemelar a una DMD o una miotonía a la distrofia miotónica de Steinert o un síndrome miotónico congénito.

Uno de los aspectos que se considera más importante en la exploración es conocer la interpretación del hallazgo de un signo clínico, ya que una inadecuada interpretación puede conllevar un error diagnóstico o un inadecuado tratamiento o asesoramiento genético. Así es importante conocer, por ejemplo, que un signo de Romberg positivo orienta a alteración en sistema vestibular o en vías sensitivas y no a cerebelo, o una maniobra de Gowers a una debilidad en musculatura proximal de miembros inferiores.

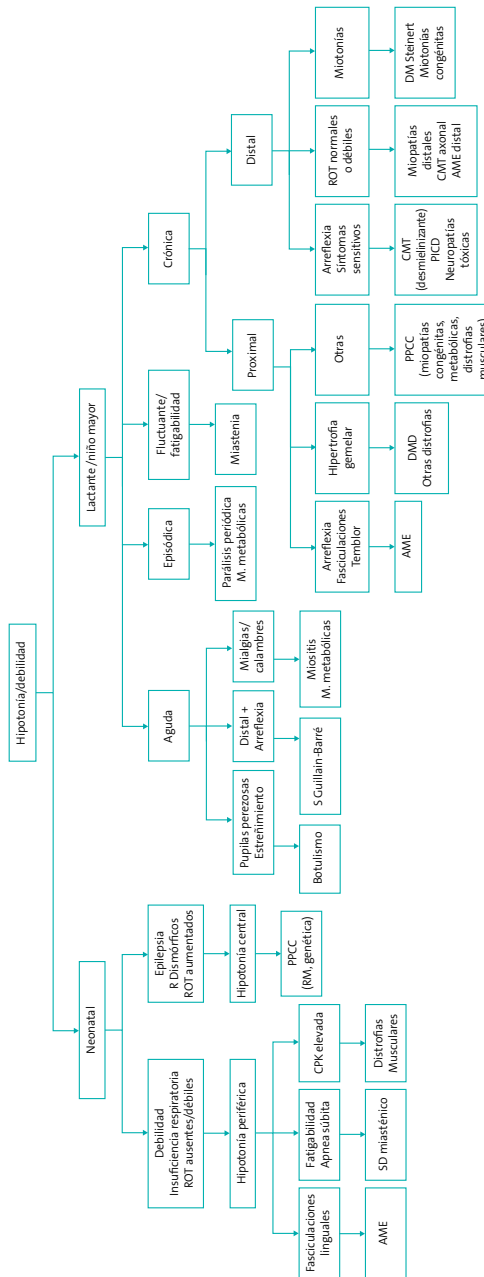
3. APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

Una vez completada la anamnesis y la exploración física, el pediatra debe integrar toda la información e interpretarla para la búsqueda del origen de los síntomas. Con ello se puede realizar un **diagnóstico semiológico** (descripción del conjunto de síntomas y signos clínicos en el contexto adecuado) y una primera **aproximación anatómica**, intentando identificar qué área o áreas del sistema nervioso periférico están alteradas. Ver **Figura 1**.

El diagnóstico semiológico debe ser lo más completo posible, a la vez que específico, intentando incorporar signos clínicos que guíen de manera clara hacia el origen anatómico del trastorno y, posiblemente, al diagnóstico final. Ver **Tabla 1** para ejemplo de signos guía.

Algunos de los signos guías orientadores de las enfermedades neuromusculares se resumen en la **Tabla 2**.

Figura 1. Aproximación diagnóstica



AME: atrofia muscular espinal; **PPCC:** pruebas complementarias; **RM:** resonancia magnética; **DMD:** distrofia muscular de Duchenne; **ROT:** reflejos osteotendinosos; **CMT:** Charcot-Marie-Tooth; **PICD:** polineuropatía inflamatoria crónica desmielinizante; **DM:** distrofia miotónica

Tabla 1. Ejemplo de diagnóstico semiológico, signos guía y diagnóstico anatómico

Diagnóstico semiológico	Varón de 4 años con episodios de ptosis palpebral y debilidad generalizada de presentación subaguda, y con claro empeoramiento en las tardes o tras ejercicios intensos
Signos guía	Ptosis palpebral y la fluctuación clínica
Diagnóstico anatómico	Trastorno de la unión neuromuscular

Entre los síntomas y signos que deben incorporarse al diagnóstico semiológico se recomienda incluir, además de los signos orientadores y datos clínicos de familiares recogidos por anamnesis e incluso exploración de estos familiares, los siguientes:

En anamnesis:

- Edad del paciente. Aunque hay enfermedades que pueden manifestarse a diferentes edades en diferentes formas, como AME o síndromes miasténicos, hay otras cuyo inicio va estar en un rango limitado, como por ejemplo la DMD, que se suele presentar entre los 2-3 años de vida.
- Hipotonía. En los casos de hipotonía, en especial en el lactante, la inclusión de otros datos clínicos va a ayudar a orientar el origen central o periférico de la hipotonía, que no siempre es sencillo. Ver **Tabla 3**.
- Forma de presentación. Con frecuencia las formas de presentación agudas/subagudas van a ser adquiridas, y las formas crónicas suelen tener un origen genético. Si la presentación es fluctuante, pensar en síndromes miasténicos y si es episódica, en me-

tabólicas o bien en canalopatías (parálisis periódica).

- Factores precipitantes. Preguntar por desencadenantes como el ejercicio en miastenias o en procesos metabólicos, dieta rica en hidratos de carbono o potasio en parálisis periódicas o historia reciente de enfermedades como cuadros catarrales o diarreicos en el síndrome de Guillain-Barré o en enfermedades metabólicas.
- Dolor u otros síntomas sensitivos y distribución.

En la exploración:

- Distribución de la debilidad. Cuando la debilidad es proximal, debemos inclinarnos a pensar en miopatías en general (distrofias, metabólicas, miopatías congénitas) y enfermedades del asta anterior como AME. Si es distal, debemos pensar en neuropatías (adquiridas y hereditarias) y en algunas miopatías distales o atrofas musculares espinales distales (no relacionadas con el gen *SMN1*) y si la afectación incluye ojos, en forma de ptosis u oftalmoparesia, en cuadros miasténicos, mitocondriales o miopatías congénitas. Por último, si apreciamos asimetría debemos pensar en distrofia facioescapulo-humeral (FSHD) o bien en lesiones adquiridas de nervios periféricos.
- Hipotonía. El hallazgo en la exploración de otros signos clínicos igualmente va a ayudar a orientar el origen central o periférico de la hipotonía. Ver **Tabla 3**.
- Trofismo. Ante cuadros de hipertrofias musculares debemos pensar en distrofias (DMD,

Tabla 2. Signos orientadores de las enfermedades neuromusculares

Signo clínico "guía"	Opción diagnóstica	Otras	Otras
Arreflexia	AME	Neuropatías	Miopatías
Arritmias	Distrofia miotónica de Steinert	Distrofia muscular Emyr-Dreifuss	
Calambres	Distrofias musculares	Miopatías metabólicas	
Cardiomiopatía	Enfermedad de Pompe	DMD	Otras
Contracturas codos	Distrofia muscular Emyr-Dreifuss	Miopatías congénitas	
Debilidad distal	Neuropatías	Miopatías distales	AME distales
Debilidad facial	Distrofia miotónica de Steinert	Miopatías congénitas	Miastenia <i>gravis</i> , FSHD
Debilidad proximal	Miopatías	AME	Pompe, miopatía TK2
Escápula alada	FSHD		
Estreñimiento severo	Botulismo		
Fasciculaciones linguales	AME	Neuropatías, enfermedad de Pompe	
Hepatoesplenomegalia	Pompe (forma infantil precoz)		
Hiperlaxitud articular	Distal: distrofias musculares de Ulrich o Bethlem	Miopatías congénitas	
Hipertrofia muscular	Distrofias (DMD y otras)	Miotonías congénitas	
Hipotrofias distales	Neuropatías		
Lesiones violáceas piel	Dermatomiositis		
Luxación congénita cadera	Miopatías congénitas		
Macroglosia	Enfermedad de Pompe	DMD	
Malformaciones cerebrales / oculares	Distrofias musculares congénitas		
Miotonías	Distrofia miotónica de Steinert	Síndrome miotónico congénito	
Oftalmoparesia	Síndromes miasténicos	Enfermedades mitocondriales	Miopatías congénitas
Pies cavos	Neuropatías crónicas	Atrofias musculares espinales distales	
Ptos palpebral	Síndromes miasténicos	Enfermedades mitocondriales	Miopatías congénitas, distrofia orofaríngea
Pupilas perezosas	Botulismo		
Queloides	Distrofia muscular de Ulrich		
Respiración paradójica	AME		
Rigidez espinal	Déficit selenoproteína	Distrofia Muscular de Ulrich	
Temblor distal manos	AME		

sarcoglicanopatías), aunque también en síndromes miotónicos, y ante hipotrofias de predominio distal, en neuropatías crónicas (Charcot-Marie-Tooth o CMT).

- Reflejos osteotendinosos. La ausencia completa de reflejos osteotendinosos debe llevarnos a pensar en AME o neuropatías. Si están disminuidos o incluso normales, pen-

Tabla 3. Manifestaciones clínicas de hipotonía central y periférica

Hipotonía central
Historia de agresión cerebral, crisis epilépticas, signos dismórficos, pobre interacción, micro-/macrocefalia, movimientos espontáneos normales, reflejos osteotendinosos normales o exaltados, persistencia de reflejos primitivos, organomegalia
Hipotonía periférica
Disminución de movimientos fetales, nivel de alerta y respuesta a estímulos adecuada, debilidad con escasos movimientos espontáneos, reflejos osteotendinosos ausentes o disminuidos, fasciculaciones, atrofia muscular, pérdida de sensibilidad

sar en miopatías. En estos casos, si el cuadro es progresivo, pueden desaparecer de forma completa con el tiempo. En cuadros miasténicos los reflejos osteotendinosos pueden permanecer conservados.

La **Figura 1** propone un resumen de la orientación clínica de las enfermedades neuromusculares desde las características clínicas habituales.

Una vez orientado el cuadro clínico con el diagnóstico semiológico y habiendo realizado la aproximación anatómica, el pediatra debe plantearse el **diagnóstico diferencial**, y es solo en este momento cuando debe plantearse la realización de **pruebas complementarias** que ayuden en el diagnóstico final del paciente.

3.1. Pruebas complementarias

De todos los exámenes complementarios se recomienda comenzar con el análisis de creatina-fosfoquinasa (CPK) que puede realizarse de forma ambulatoria por el pediatra.

Tabla 4. Grupos diagnósticos de las ENM

Territorio afecto	Patología de base genética	Patología adquirida
Médula	Enfermedades de la motoneurona	Inmunomediada Infecciosa Tumoral Traumática
Nervio	Neuropatías sensitivo-motoras crónicas Neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión Ataxias hereditarias (sensitivas)	Síndrome de Guillain-Barré Polineuropatía inflamatoria crónica desmielinizante (PICD) Neuropatías tóxicas Neuropatías metabólicas
Unión neuromuscular	Síndromes miasténicos congénitos	Infeccioso (botulismo) Inmunomediado (miastenia <i>gravis</i>)
Músculo	Distrofias musculares Distrofias musculares congénitas Miopatías metabólicas Miopatías congénitas Miopatías distales Otras miopatías Síndromes miotónicos	Infecciosas Inflamatorias Tóxicas Metabólicas
Otros	Cardiomiopatías hereditarias Paraplejias hereditarias Canalopatías musculares Otras enfermedades neuromusculares	Neuromiopatía del paciente crítico

En ocasiones, cuando se pide un perfil bioquímico, no se incluye el análisis de CPK, y en casos de distrofia muscular puede aparecer una marcada hipertransaminasemia, lo que, en ausencia del valor de CPK y si no se tiene la sospecha clínica, puede hacer pensar en un cuadro hepático y retrasar el diagnóstico meses o años.

La CPK suele ser normal en miopatías congénitas, síndromes miasténicos y neuropatías, leve o moderadamente elevada en atrofia muscular espinal y algunas distrofias musculares, muy elevada en algunas distrofias musculares (DMD) y variable en miopatías metabólicas. Hay que tener en cuenta que inyecciones intramusculares, realización de ejercicio intenso o de un electromiograma pueden elevar de forma transitoria la CPK y confundir al clínico en la interpretación de los resultados.

El resto de pruebas que se suelen pedir para el diagnóstico etiológico suelen ser solicitadas por los equipos de neuropediatría y entre ellas se incluyen: test de isquemia, ENG/EMG, RM cerebral o muscular, estudios metabólicos, biopsia muscular y estudios genéticos. Serán comentadas en los capítulos correspondientes.

4. CLASIFICACIÓN

Respecto a las ENM de base **genética**, las clasificaciones que se han ido desarrollando han variado siguiendo los avances médicos genéticos a través de la secuenciación masiva. No obstante, el fenotipo clínico sigue siendo el pilar donde se asientan las clasificaciones junto con otros criterios como el patrón de herencia, la anatomía patológica y otros criterios biológicos/inmunológicos y genéticos. Las clasificaciones de las ENM **adquiridas** dependen de

aspectos clínicos como su carácter temporal, sus características electrofisiológicas (p. ej., neuropatías axonales o desmielinizantes) o criterios histopatológicos como en las miopatías inflamatorias. La mayoría de las clasificaciones de las ENM son mixtas, apoyándose en varios de estos criterios para su organización.

Tras la formación de un grupo de trabajo sobre ENM por la Federación Mundial de Neurología, en 1968 se publicó una Clasificación de ENM que asienta los pilares de las clasificaciones vigentes. Actualmente, la World Muscle Society publica anualmente una tabla de genes relacionados con ENM (versión online: www.musclegenetable.fr) en la que se describen todas las enfermedades de base genética conocidas hasta la fecha, añadiendo nuevos genes y fenotipos. Las clasificaciones y los criterios diagnósticos que se emplean en las ENM adquiridas se apoyan en el progreso en las herramientas complementarias como la descripción de anticuerpos. Los grupos diagnósticos de las ENM se describen en la **Tabla 4**.

A continuación, describimos las clasificaciones más empleadas actualmente por territorio afecto y etiología, de base genética y adquiridas.

4.1. Patología medular

- **Enfermedades de la motoneurona:** se clasifican con base en el fenotipo clínico y el origen genético. Así se agrupan: *atrofia muscular espinal ligada al gen SMN1*. Es la entidad más frecuente de este grupo y se subclasifica, según la presentación clínica, en: tipo I (en su historia natural no alcanzan sedestación), tipo II (no alcanzan marcha autónoma) o tipo III (marcha autónoma con debilidad). Otras: *atrofias musculares distales, esclero-*

sis lateral amiotrófica, síndrome de Kennedy, Brown-Vialetto-Van Laere, entre otros.

- **Mielopatías adquiridas** (ver protocolo 22: Patología medular).

4.2. Patología del nervio periférico

- **Neuropatías hereditarias crónicas** (ver protocolo 21: Neuropatías hereditarias y síndrome de Guillain-Barré): Charcot-Marie-Tooth (CMT) o neuropatía sensitivo-motora hereditaria que según el patrón neurofisiológico y de herencia se divide en: *neuropatías desmielinizantes* (CMT1), que pueden ser de herencia dominante, recesivos (CMT4) o ligados a X; *neuropatías axonales* (CMT2), de herencia dominante (AD-CMT2) o recesiva (AR-CMT2); *neuropatías tipo Dejerine-Sottas* (CMT3), que son formas graves de inicio temprano; *CMT distal* o neuropatía motora hereditaria distal (dHMN); Otras neuropatías hereditarias: sensitivo-autonómicas, neuropatías axonales gigantes y otras formas complejas como mitocondriopatías.
- **Neuropatías adquiridas** (ver protocolo 21): generalmente de presentación aguda-subaguda, de diversa etiología: inmunomediadas (síndrome de Guillain-Barré, se describe con detalle en otro protocolo), tóxicas (relacionada especialmente con quimioterápicos, de carácter crónico), metabólicas (carenciales asociada a vitamina B12), neuromiopatía del paciente crítico.

4.3. Patología de la unión neuromuscular

Ver protocolo 20: Miopatías congénitas, síndromes miasténicos congénitos y miastenia *gravis*.

- **Síndromes miasténicos congénitos**: de base genética y curso crónico, según la localización del defecto proteico, pueden ser: presinápticos, sinápticos, postsinápticos, asociados a la glicosilación de las proteínas y otros.

- **Trastornos de la unión neuromuscular adquiridos**: de presentación aguda-subaguda, la manifestación cardinal es la fatigabilidad (cansancio con la actividad repetida), de etiología variada: *infeccioso* (botulismo, que cursa con succión y llanto débil, estreñimiento), *inmunomediado* (miastenia *gravis*, que puede cursar con diplopia y fatigabilidad), *síndrome de Eaton-Lambert* (asociado a procesos hematológicos, excepcional en pediatría).

4.4. Patología del músculo

- **Distrofias musculares congénitas** (ver protocolo 24: Hiperckemias y distrofias musculares): se basa en el fenotipo clínico (atendiendo a la presencia o no de discapacidad intelectual asociada a la debilidad), la determinación de CPK y el análisis de la biopsia muscular permiten guiar la sospecha diagnóstica.
- **Miopatías congénitas** (ver protocolo 20): se ordenan fundamentalmente según el análisis de la biopsia muscular: nemalínicas, desproporción del tipo de fibras, miotubulares, centronucleares, central core, multiminicore, miopatías con cuerpos de inclusión, cap miopatías, otras.
- **Distrofias musculares** (ver protocolo 24): según el fenotipo, la anatomía patológica y el patrón de herencia, se clasifican en: *distrofia muscular de Duchenne/Becker*, *de Emery-*

Dreifuss, distrofia facioescapulohumeral, distrofias de cinturas dominantes o recesivas.

- **Síndromes miotónicos:** incluye a la distrofia miotónica de Steinert, la más frecuente de las distrofias musculares de aparición en la edad adulta. En este grupo se encuentran otras formas miotónicas congénitas y las enfermedades musculares con “rippling”.
- **Miopatías metabólicas:** se agrupan en función del defecto de la vía metabólica: enfermedades del depósito de glucógeno (enfermedad de Pompe y otras), vía glicolítica o trastornos del metabolismo lipídico.
- **Otras:**
 - *Canalopatías iónicas musculares* (son parálisis periódicas, se dividen según el canal iónico alterado: cloro, sodio, calcio y potasio).
 - *Miopatías distales* (grupo genéticamente heterogéneo, fundamentalmente de inicio en edad adulta).
 - *Otras miopatías* (miscelánea de entidades muy raras, como la enfermedad de Danon o las miopatías miofibrilares).
 - *Otras ENM de base genética* (grupo muy heterogéneo que incluye diversas artrogriposis, oftalmoplejias externas progresivas, miopatías por depleción mitocondrial entre otras).
- **Miopatías adquiridas:** infecciosas (son de carácter agudo, fundamentalmente vira-

les); inflamatorias (dermatomiositis, y más propias del adulto polimiositis y miositis por cuerpos de inclusión); tóxicas (fármacos); metabólicas (asociadas a trastornos tiroideos, celiacía).

BIBLIOGRAFÍA

- Bhatt JM. The Epidemiology of Neuromuscular Diseases. *Neurol Clin.* 2016;34:999-1021.
- Benarroch I, Bonne G, Rivier F, Hamroun D. The 2021 version of the gene table of neuromuscular disorders (nuclear genome). *Neuromuscul Disord.* 2020;30:1008-48.
- Castiglione C, Bevilacqua JA, Hervias C. Enfermedades neuromusculares en el adolescente. Síntomas y signos clínicos orientadores al diagnóstico. *Rev Med Clin Condes.* 2015;26:66-73.
- Claeys KG. Congenital myopathies: an update. *Dev Med Child Neurol.* 2020;62:297-302.
- Jan MMS. Infant hypotonia. En: Jan MMS. *Manual of Child Neurology: Problem Based Approach to Common Disorders.* Ed. Bentham eBooks. Dubai, United Arab Emirates. 2012:83-6.
- Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, *et al.* SMA Care Group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord.* 2018;28:103-15.
- Quijano-Roy S, Gómez-García de la Banda M. Distrofias musculares congénitas. *Rev Med Clin Condes.* 2018;29:530-43.

Atrofia muscular espinal

María del Mar García Romero⁽¹⁾, Samuel Ignacio Pascual Pascual⁽¹⁾

⁽¹⁾ Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

García Romero MM, Pascual Pascual SI. Atrofia muscular espinal. *Protoc diagn ter pediatr.* 2002;1:179-185.



1. INTRODUCCIÓN

La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad degenerativa de origen genético, en la que se produce degeneración progresiva de las motoneuronas espinales y bulbares, que originan debilidad y atrofia muscular.

La AME se produce por la delección en homocigosis del gen *SMN1*, situado en el locus 5q13 (o de forma mucho más infrecuente por delección en un alelo y mutación en el otro, o por dos mutaciones). El gen *SMN1* codifica la proteína SMN (*Survival Motor Neuron*), que tiene un peso de 38 kDa y se encuentra tanto en el citoplasma como en el núcleo. Se le atribuyen distintas funciones, aunque aún no se comprende bien por qué es de vital importancia. Los pacientes con atrofia muscular espinal tienen al menos 1 copia del gen análogo *SMN2*, que se diferencia del gen *SMN1* en 11 nucleótidos; uno de ellos provoca que la proteína codificada por *SMN2* no incluya al exón 7. La proteína SMN sin exón 7 es más inestable que la SMN. Sin embargo, hay un 10% de proteína producida por *SMN2* que sí incluye al exón 7, siendo responsable de la supervivencia de estos pacientes. Sin ninguna copia de *SMN1* ni *SMN2*, el paciente no sobrevive, ya que la ausencia total de proteína SMN es letal. Existe una correlación entre el número de copias de *SMN2*

y la gravedad de la clínica, de forma que, a más copias de *SMN2*, la forma clínica es más leve.

La forma de herencia es autosómica recesiva, siendo la frecuencia de portadores de 1:38 a 1:70. La incidencia de la enfermedad es de 1/6.000-11.000 recién nacidos vivos. La mayor parte de los pacientes heredan la delección de sus padres, estando descritas solo un 2% de delecciones de novo y un 3-4% de mutaciones.

Existen otras formas de atrofia muscular espinal no asociadas al gen *SMN1*, también de origen genético y con degeneración de las motoneuronas del asta anterior medular, en muchos casos con otros síntomas también asociados. Son mucho más infrecuentes que la atrofia muscular espinal ligada a SMN. Dos ejemplos son el SMARD1 (AME con distrés respiratorio tipo I, asociado a mutaciones en el gen *IGHMBP2*) y la hipoplasia pontocerebelosa tipo 1 (PCH1), que combina AME con encefalopatía severa, por mutación en *VRK1*.

2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro fenotípico de la AME es en realidad un continuo de formas graves a formas leves. La división en tipos de AME se realiza por la

clínica, de manera que se clasifican según el hito motor máximo que alcancen (**Tabla 1**). Todos los pacientes con AME tienen delección de ambas copias de *SMN1* (o mutación), pero obligadamente deben tener 1 o más copias de *SMN2*, siendo el número de copias variable. A más número de copias, menor gravedad de la enfermedad. La clínica común es debilidad global de predominio proximal, tanto de tronco como de extremidades, con afectación bulbar y afectación respiratoria. A la exploración presentan arreflexia, con frecuentes fasciculaciones linguales. La musculatura extraocular está preservada y no hay afectación de la inteligencia.

2.1. Tipo I

Los pacientes con AME tipo I presentan debilidad proximal que afecta a las extremidades inferiores más que a las superiores. El hito motor máximo alcanzado es el sostén cefálico, no siendo capaces de lograr sedestación independiente. La exploración es muy llamativa, ya que presentan escaso sostén cefálico, postura en libro abierto por la gran hipotonía y arreflexia. El tórax es campaniforme y

la respiración es paradójica por la debilidad de músculos intercostales. La debilidad bulbar produce dificultades de la deglución, y la denervación produce fasciculaciones linguales. El nivel cognitivo es normal. Tienen habitualmente 2 copias de *SMN2*, pudiendo tener también 1 o 3. Las formas más graves de la enfermedad (AME tipo IA o AME tipo 0) se desarrollan ya intraútero, con clínica muy grave al nacimiento y supervivencia muy reducida (días o semanas, habitualmente). Suelen tener contracturas articulares y diplejía facial, necesitando soporte respiratorio precoz. Las formas tipo IB y IC se diagnostican en las primeras semanas o meses de vida, por lo que es fundamental que el pediatra de Atención Primaria esté familiarizado con la enfermedad, para realizar derivación urgente al especialista. La supervivencia de la enfermedad, según su historia natural, es menor a 2 años en el 68% de los casos y menor a 4 años en el 82% de los casos. Sin embargo, en este momento, existen tratamientos modificadores de la enfermedad que prolongan la supervivencia y mejoran la función motora. La efectividad de estos depende de que se inicien pronto, por lo que es fundamental un diagnóstico precoz.

Tabla 1. Clasificación de la AME

Tipo AME	Subtipo	Nombre propio	Edad de inicio	Supervivencia	Hito motor	Proporción del total
I	IA	Werdnig-Hoffman	Prenatal	<6 meses	Ninguno	60%
	IB		0-3 meses	<2 años	No se sientan	
	IC		3-6 meses			
II		Dubowitz	6-18 meses	70% vivos a los 25 años	Se sientan, pero no caminan	27%
III	IIIA	Kugelberg-Welander	18 meses a 3 años	Casi normal	Llegan a caminar	12%
	IIIB		>3 años			
IV			>21 años	Normal	Normal	1%

2.2. Tipo II

El inicio de los síntomas se produce entre los 6 y los 18 meses. El hito motor máximo alcanzado es la sedestación estable, no llegando a mantenerse de pie ni a deambular. Presentan debilidad progresiva de predominio proximal, hipotonía y arreflexia. A medida que crecen desarrollan deformidades esqueléticas, principalmente escoliosis, que complica la enfermedad al producir un patrón restrictivo pulmonar, contracturas articulares y luxación de caderas. El nivel cognitivo es normal o incluso por encima de la media. La supervivencia está reducida, siendo la causa de mortalidad más frecuente las complicaciones respiratorias. La supervivencia a los 25 años es del 68,5%. Tienen 2 o 3 copias de *SMN2*, excepcionalmente 4 o más.

2.3. Tipo III

El inicio de los síntomas es más tardío, a partir de los 18 meses. El hito motor máximo alcanzado es la deambulación. La función motora es muy variable en este grupo, ya que coexisten pacientes de diagnóstico muy temprano, que habitualmente pierden la marcha (forma IIIA), con pacientes de diagnóstico más tardío (forma IIIB). Presentan debilidad progresiva de predominio proximal, con bastante menor afectación respiratoria que en los tipos I y II. La esperanza de vida no varía demasiado de la media, salvo en circunstancias de mayor gravedad respiratoria. Tienen 3 o 4 copias de *SMN2*, excepcionalmente más.

2.4. Tipo IV

Es una forma tardía, del adulto, más parecida a una miopatía o neuropatía en su presentación clínica.

3. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Exploración física: la herramienta fundamental para el diagnóstico de la AME es la exploración física. Ante un lactante con hipotonía, debemos explorar los datos que nos guíen hacia una enfermedad neuromuscular, que son los casos donde tenemos que sospechar atrofia muscular espinal.

	Hipotonía de origen central	Atrofia muscular espinal
Debilidad	No	Sí
Reflejos osteotendinosos	Normales o exaltados	Ausentes
Atrofia muscular	No	Sí (puede que al inicio no sea aún evidente)
Fasciculaciones	No	Sí
Afectación del SNC (retraso en el desarrollo, epilepsia...)	Habitualmente sí	No

Estudios bioquímicos: la creatina-fosfocinasa (CPK), de origen muscular, suele estar algo elevada, de 2 a 4 veces por encima del valor normal.

Estudio electrofisiológico: muestra disminución de las amplitudes del potencial de acción motor compuesto (CMAP) con normalidad de la velocidad de conducción motora y normalidad de los potenciales sensitivos. El patrón electromiográfico es de denervación.

Biopsia muscular: muestra un patrón neurógeno con atrofia de fibras de tipo I y II, y con fibras hipertrofiadas de tipo I.

Estudio genético: la confirmación de la enfermedad se realiza mediante el estudio genético. La prueba de elección es el análisis cuantitativo de *SMN1* y *SMN2* utilizando las técnicas MLPA (*Multiplex Ligation Dependent Probe Amplification*),

qPCR (*quantitative Polymerase Chain Reaction*) o NGS (*Next Generation Sequencing*). En el 96% de los pacientes, la AME se produce por delección en homocigosis de los exones 7 y 8 del gen *SMN1*, o bien solo del exón 7. Si la clínica es compatible, pero únicamente se detecta delección en heterocigosis, debe realizarse secuenciación del *SMN1* restante para buscar mutaciones. En el caso de que no se detecte delección de ninguna de las dos copias, se deben valorar diagnósticos alternativos, ya que el diagnóstico de la AME es mucho más improbable. El consejo genético es muy importante, informando a los padres portadores de la posibilidad de tener un niño con AME en un futuro embarazo (25% en cada nuevo embarazo).

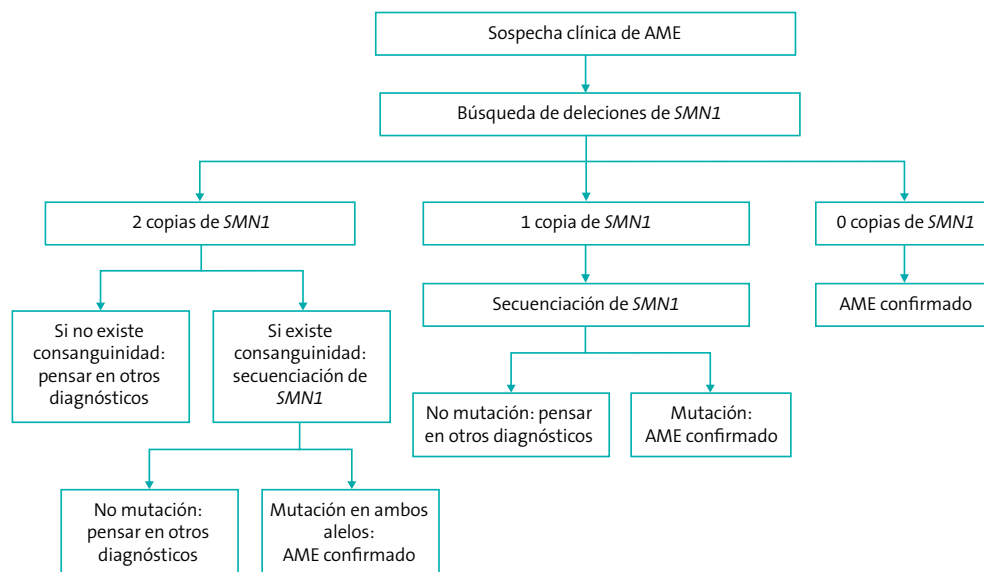
4. CLAVES DIAGNÓSTICAS

El algoritmo diagnóstico ante sospecha de AME es el siguiente (Figura 1):

Ante un lactante con hipotonía, debilidad proximal, habitualmente sin afectación facial, pero con afectación bulbar, con tórax campaniforme y respiración paradójica, se debe realizar estudio genético. No es necesario iniciar el estudio con otras pruebas complementarias si la exploración física es muy sugestiva. Las pruebas complementarias descritas previamente sí son necesarias en el diagnóstico diferencial de pacientes con AME tipo II y III, donde la clínica puede solaparse con miopatías o polineuropatías.

El diagnóstico diferencial es fundamental, se debe establecer con otras patologías de origen neuromuscular (lesiones medulares, otras formas de AME, neuropatías, patologías de la unión neuromuscular y miopatías) y con afectaciones del sistema nervioso central que generen hipotonía, como el síndrome de Prader-Willi.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico ante sospecha de AME



5. TRATAMIENTO

La mortalidad de la AME según su evolución natural es muy alta, habiendo mejorado la calidad de vida y la supervivencia gracias a dos grandes hitos: el soporte respiratorio y las terapias modificadoras de la enfermedad. Los consensos multidisciplinares de tratamiento han permitido optimizar el cuidado y seguimiento de estos pacientes. Los objetivos del tratamiento se establecen con base en la capacidad motora de los pacientes, dividiéndolos en “non sitters” (aquellos que no son capaces de sentarse), “sitters” (aquellos que sí se mantienen sentados) y “walkers” (aquellos que pueden caminar).

5.1. Tratamientos de soporte

Tratamiento rehabilitador: el objetivo es prevenir y tratar la escoliosis, la luxación de caderas y las contracturas, así como tratar la debilidad muscular.

Tratamiento ortopédico: se debe tratar la escoliosis cuando esta aparece, recomendándose el uso de corsés cuando existen más de 15-20° de angulación y valorando cirugía cuando se superan los 50°. No existe consenso en cuanto a la necesidad de cirugía de caderas cuando estas se luxan. Las contracturas se deben intervenir solo en el caso de dolor. Se deben prevenir las fracturas óseas, en general producidas por osteoporosis e hipovitaminosis D.

Tratamiento nutricional, digestivo y deglutorio: se debe asegurar una adecuada nutrición, con aportes adecuados de vitamina D y calcio. Valorar la necesidad de sonda de gastrostomía en casos de incapacidad deglutoria adecuada. Se debe tratar también el estreñimiento, frecuente en estos niños.

Tratamiento respiratorio: se recomienda valorar a los pacientes con pulsioximetría y capnografía, utilizándose medidas de soporte de la vía aérea y ventilatorias de forma precoz. Esto incluye fisioterapia respiratoria, aparatos de insuflación-exsuflación mecánicos (“tosedores”) y ventilación no invasiva. El uso de traqueostomía se puede considerar si la ventilación no invasiva no es suficiente, aunque se debe valorar en conjunto con el estado del paciente, pronóstico y calidad de vida.

Suplementos y vacunaciones: se recomienda vacunar de la gripe estacional y neumococo. Se recomienda el uso de vitamina D y calcio en casos de osteopenia, así como bifosfonatos.

5.2. Tratamientos modificadores de la enfermedad

Fármacos que no han demostrado eficacia:

Los siguientes fármacos se han probado en pacientes con AME y no han mostrado diferencias significativas entre el placebo y el fármaco: creatina, fenilbutirato, gabapentina, hormona liberadora de tirotropina, hidroxurea y la combinación de ácido valproico con l-acetil-carnitina. Los agonistas beta adrenérgicos (albuterol, salbutamol) han resultado prometedores en estudios abiertos, aunque no existen ensayos controlados con placebo. No obstante, es frecuente su uso en los pacientes con AME tipo II.

Fármacos que modifican la enfermedad:

- Nusinersen (Spinraza®): es un oligonucleótido antisentido que permite la inclusión del exón 7 del *SMN2*, generando así más cantidad de proteína funcional SMN. La administración se realiza por vía intratecal me-

diante punción lumbar (con 4 dosis de carga en 2 meses y dosis posteriores cada 4 meses), siendo muy bien tolerado, con escasos efectos adversos. Su uso está aprobado en España desde mayo de 2018. El curso de la enfermedad ha cambiado desde su aprobación, encontrando en la actualidad pacientes con AME tipo I que no solo sobreviven más allá de los 2 años esperables, sino que además llegan a mejorar su función motora, pudiendo algunos de ellos mantenerse sentados, e incluso mantenerse de pie con apoyo. Ha demostrado también mejorar la ventilación y la calidad de vida. El aumento de supervivencia de estos pacientes también ha provocado que aparezcan nuevas complicaciones que antes no se llegaban a ver, ya que los pacientes fallecían antes, como escoliosis precoces, siendo uno de los desafíos más importantes que afrontar en este momento. Los pacientes con AME tipo II y III experimentan también mejoras en la fuerza, ventilación y en la calidad de vida. El efecto es mayor en los casos en los que se inicia antes el tratamiento, por lo que el diagnóstico precoz es fundamental. Las mejoras más espectaculares se consiguen en pacientes en los que se inicia el tratamiento antes de la aparición de síntomas. En el estudio Nurture, con 25 pacientes presintomáticos tratados cada 4 meses con Nusinersen, 23 de los 25 pacientes lograron caminar de forma independiente.

- **Risdiplam (Evrysdi)[®]**: es una pequeña molécula que modula el *splicing* del pre-RNA de *SMN2*, aumentando los niveles de SMN. La posología es oral diaria, mejorando la supervivencia, función motora y respiratoria. Su uso, pendiente de aprobación en España en el momento de escribir este documento,

sí se ha aprobado por la Agencia Europea del Medicamento en pacientes presintomáticos y en pacientes con AME I, AME II y III. Se perfila como buena alternativa terapéutica en pacientes en los que la vía intratecal no es posible o es tan dificultosa que puede poner en riesgo la continuidad del tratamiento con nusinersen. No se han descrito efectos adversos relevantes.

- **Onasemnogene abeparvovec-xioi (Zolgensma[®])**: es una terapia de inclusión del gen *SMN1*, que se transporta al sistema nervioso mediante un vector viral (virus adenoasociado serotipo 9, h'AAV9). La posología es mediante una única inyección intravenosa. Ha demostrado mejoras significativas en la supervivencia, función motora y respiratoria. Su uso está aprobado en España desde 2022, en dos situaciones: pacientes presintomáticos con 2 copias de *SMN2* de hasta 6 semanas de edad; y pacientes sintomáticos, AME de tipo I, con 2 o 3 copias de *SMN2*, menores de 9 meses de edad y con un peso inferior a 13,5 kg. Tras la administración del fármaco se prevé una respuesta inmunitaria a la cápside del AAV9. Esto puede provocar un aumento de las transaminasas hepáticas. Los pacientes reciben tratamiento corticoideo por este motivo. Se debe realizar un seguimiento clínico y analítico los primeros meses para detectar posibles efectos secundarios.

En el momento de escribir este documento se están iniciando programas de cribado neonatal en distintos puntos del país, aunque aún no es universal. El cribado neonatal de esta enfermedad, que se puede hacer mediante sangre seca, al igual que el programa de detección de metabolopatías, permitirá iniciar un tratamiento

específico de forma precoz en los pacientes, siendo en estas situaciones en las que los resultados encontrados son los mejores.

5.3. Otras consideraciones

A pesar de que el curso clínico de esta enfermedad ha cambiado completamente las expectativas de supervivencia y calidad de vida, la AME continúa sin tener un tratamiento curativo. Los pacientes mejoran, pero mantienen sintomatología, en muchos casos, muy importante. Por esto se debe contemplar la posibilidad de no iniciar tratamientos en casos de especial gravedad, o no ser agresivos en los casos de episodios agudos, como infecciones respiratorias. Es necesario individualizar y valorar las posibilidades con los pacientes y sus familias, e informar de los objetivos esperables con los tratamientos disponibles.

BIBLIOGRAFÍA

- Darras BT, Markowitz JA, Monani UR, De Vivo DC. Spinal Muscular Atrophies. En: Darras BT, Jones HR Jr, Ryan MM, De Vivo DC. *Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood and Adolescence. A Clinician's approach*. Second Edition. London: Elsevier; 2015.
- Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, *et al.*, for the ENDEAR Study Group. Nusinersen versus sham control in infantile onset spinal muscular atrophy. *New Engl J Med*. 2017;377:1723-1732.
- Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, *et al.*, for the SMA Care Group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord*. 2018;28:197-207.
- Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, *et al.* Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *New Engl J Med*. 2017;377:1713-1722.
- Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol*. 2012;11:442-452.
- Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, *et al.*, for the CHERISH Study Group. Nusinersen versus sham control in later onset spinal muscular atrophy. *New Engl J Med*. 2018;378:625-635.
- Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, *et al.* for the SMA Care Group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord*. 2018; 28:103-115.
- Singh RN, Ottesen EW, Singh NN. The first orally delivered small molecule for the treatment of spinal muscular atrophy. *Neurosci Insights*. 2020; 15:1-11.

Miopatías congénitas, síndromes miasténicos congénitos y miastenia gravis

Daniel Natera de Benito⁽¹⁾, Jessica Expósito Escudero⁽¹⁾, Laura Carrera García⁽¹⁾, Carlos Ortez⁽¹⁾, Andrés Nascimento⁽¹⁾

⁽¹⁾Unidad de Enfermedades Neuromusculares. Servicio de Neurología. Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

Natera de Benito D, Expósito Escudero J, Carrera García I, Ortez C, Nascimento A. Miopatías congénitas, síndromes miasténicos congénitos y miastenia gravis. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:187-196.



1. MIOPATÍAS CONGÉNITAS

1.1. Introducción

Las miopatías congénitas (MC) son un conjunto heterogéneo de enfermedades desde el punto de vista clínico y genético, pero que tienen como común denominador la afectación primaria de la fibra muscular y, más específicamente, la alteración del aparato contráctil. La prevalencia global no se ha determinado con precisión, aunque es probable que ocurra en al menos 1/20.000 niños.

1.2. Características clínicas generales y diagnóstico

La mayoría de las MC se presentan en forma de debilidad muscular e hipotonía con debut al nacimiento o durante el primer año de vida. Es frecuente que la debilidad sea generalizada o tenga un patrón con predominio a nivel de musculatura axial, proximal y facial. La gravedad del cuadro clínico es variable, con un espectro que va desde los cuadros graves de debut neonatal con artrogriposis múltiple congénita, dificultad respiratoria y disfagia,

hasta cuadros más leves de presentación en la infancia o incluso en la edad adulta. El curso de la enfermedad suele ser relativamente estable o lentamente progresivo. Los niveles de las enzimas musculares (creatina-cinasas) son a menudo normales o están ligeramente elevados. En general no hay afectación cognitiva. La presencia de cardiomiopatía y el compromiso respiratorio pueden estar presentes en algunos casos y son datos útiles para la orientación diagnóstica. La mortalidad en los primeros años de vida es elevada en las formas graves.

El diagnóstico se basa en la clínica y en los hallazgos histopatológicos de la biopsia muscular, que permiten orientar el diagnóstico genético. La caracterización de los diferentes patrones evidenciados en la resonancia magnética muscular ha permitido incluir esta técnica como una herramienta útil dentro del proceso diagnóstico. Es frecuente la superposición de fenotipos histopatológicos y clínicos, lo que a menudo dificulta el diagnóstico y la correlación genotipo/fenotipo. A pesar de los avances de los últimos años, hoy por hoy sigue sin alcanzarse el diagnóstico en un 40-50% de los pacientes. Diferentes mutaciones en el mismo gen pueden

ocasionar patologías musculares muy distintas y mutaciones en diferentes genes pueden causar fenotipos muy similares (Figura 1).

periodo neonatal hasta la edad adulta. Es muy frecuente la debilidad facial y la afectación bulbar.

1.3. Clasificación de las miopatías congénitas

Históricamente las MC se han clasificado en cuatro grupos según la característica predominante en la biopsia muscular (Figuras 1 y 2): A) miopatía nemalínica (MN); B) miopatía con cores (MCC); C) miopatía centronuclear (MCN) y D) miopatía por desproporción congénita del tipo de fibras (MDCF).

- **Miopatías nemalínicas:** se caracterizan por la presencia de cuerpos o bastones nemalínicos. Se visualizan mediante tinción de tricrómico de Gomori o mediante microscopía electrónica. Dan lugar a un espectro clínico amplio, con presentaciones clínicas desde el

- **Miopatías centronucleares:** antes también llamada “miopatía miotubular”. Actualmente el término miopatía miotubular queda reservado para los casos producidos por mutaciones en el gen *MTM1*. La presencia de oftalmoparesia es relativamente común y puede ser útil para el enfoque diagnóstico.
- **Miopatías con cores:** tienen en común la presencia de cores (áreas circunscritas en las que existe una marcada reducción o una ausencia de la tinción para enzimas oxidativas). Según la morfología del defecto, se subdividen en miopatías con central-core (cores únicos localizados en el centro de la fibra muscular) y miopatías con multimini-

Figura 1. Genes propios y compartido con los diferentes fenotipos de miopatías congénitas

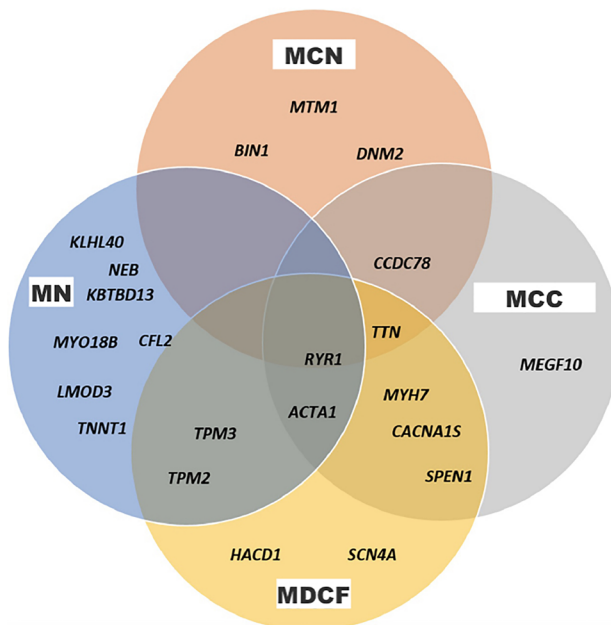
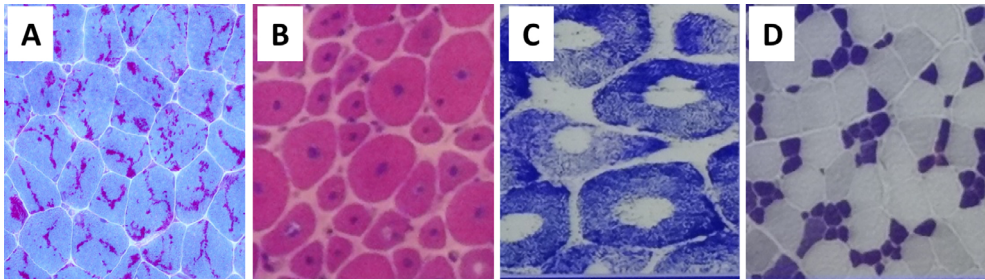


Figura 2.


core (numerosos cores de pequeño tamaño). Las miopatías con cores son el subtipo más frecuente y la mayoría son causadas por mutaciones en los genes *RYR1* y *SEPN1*.

- **Miopatías por desproporción congénita de fibras:** son aquellas en las que se observan unas fibras tipo 1 que son al menos un 35-40% más pequeñas que las de tipo 2. Las manifestaciones clínicas están más relacionadas con el gen alterado que con los hallazgos histopatológicos. Los genes que se relacionan más con este grupo de miopatías son *TPM3*, *TPM2*, *RYR1* y *ACTA*.

1.4. Tratamiento

La mayoría de las MC, con excepción de algunos tipos de comienzo muy precoz y clínica muy grave, tienen un curso clínico y un pronóstico relativamente estable. Actualmente no existe un tratamiento curativo para ninguna de las formas de MC. En algunos pacientes con MC se ha demostrado la coexistencia de una alteración a nivel de unión neuromuscular y hay casos en los que se ha descrito una buena respuesta a piridostigmina y a salbutamol. Es necesario establecer un plan específico de seguimiento para cada paciente que garantice la mejor calidad de vida posible y que incluya

cuidados de rehabilitación, cardíacos, respiratorios y deglutorios. Es recomendable alcanzar un diagnóstico genético, puesto que la causa genética de la enfermedad tiene implicaciones a nivel de pronóstico y de prevención. Por ejemplo, un seguimiento respiratorio estrecho es especialmente recomendable en pacientes con mutaciones en los genes *NEB*, *MTM1*, *ACTA1* y *SEPN1*; mientras que el seguimiento cardíaco es especialmente importante en pacientes con mutaciones en *MYH7* y *TPM2*. Una capacidad vital forzada en la espirometría menor del 60% sobre el valor predicho para la edad es de utilidad clínica para sospechar la presencia de una hipoventilación nocturna. La miocardiopatía se asocia excepcionalmente a la MC, pero debe seguirse estrechamente cuando existen mutaciones en determinados genes como *TTN* y *MYH7*. En cualquiera de los subtipos se recomienda llevar a cabo controles cardiológicos periódicos, que incluirán tanto ecocardiograma como electrocardiograma. Desde el punto de vista ortopédico debe ofrecerse una atención individualizada que incluya tratamientos conservadores o quirúrgicos de las retracciones articulares y de la escoliosis. La fisioterapia para mantener una adecuada función articular es útil, así como un ejercicio aeróbico regular. Existe un riesgo aumentado en estos pacientes de osteoporosis y fracturas, por lo que se recomienda un control

de la densidad ósea y valoración de la indicación de suplementos de calcio y vitamina D. No debemos olvidar la importancia de ofrecer métodos de comunicación aumentativo, terapia ocupacional y logopedia desde las primeras etapas. El apoyo psicológico al paciente y su familia es necesario y de utilidad para ayudar a integrar los diferentes aspectos vinculados con la asimilación del diagnóstico, la reformulación de expectativas familiares y dar ideas sobre cómo explicarle al niño su enfermedad, sus capacidades y sus limitaciones. Recientemente se han publicado resultados positivos de la terapia génica en modelos animales de miopatía miotubular, lo que ha sentado las bases para el desarrollo de ensayos en pacientes.

2. SÍNDROMES MIASTÉNICOS CONGÉNITOS

2.1. Introducción

Los síndromes miasténicos congénitos (SMC) constituyen un grupo clínicamente heterogéneo de enfermedades de causa genética. La alteración en la transmisión neuromuscular es común a todos y hay características clínicas que comparten la mayoría de los subtipos. Sin embargo, el fenotipo varía en función del gen afectado. En términos generales, los SMC se caracterizan por la presencia de fatigabilidad muscular (ocular, bulbar, cinturas...), con o sin debilidad asociada. Podemos definir **fatigabilidad** como una “disminución en la capacidad de contracción muscular de carácter transitorio o funcional, desencadenada por diversas causas, siendo la más frecuente el ejercicio físico”, mientras que la **debilidad** puede ser definida como “un estado o alteración persistente en la contracción muscular, generalmente debida a alteraciones estructurales de la membrana o del sarcómero”. En ocasiones

puede ser difícil diferenciar clínicamente una debilidad de una fatigabilidad. Es fundamental llevar a cabo un intento de diferenciación entre debilidad y fatigabilidad, ya que la orientación diagnóstica será distinta.

2.2. Características clínicas generales

El debut clínico de los SMC se produce durante el periodo neonatal o durante la infancia en la mayoría de los casos, aunque en algunos subtipos la sintomatología puede no aparecer hasta la segunda década de la vida o, incluso, hasta la edad adulta. La musculatura cardíaca y visceral se encuentra preservada. La gravedad del cuadro y el curso de la enfermedad son muy variables, desde una sintomatología leve hasta cuadros de debilidad progresiva e incapacitante. En algunos subtipos de SMC la sintomatología puede ser leve, pero con exacerbaciones agudas en forma de debilidad o dificultad respiratoria, desencadenadas frecuentemente por fiebre o infecciones.

2.3. Diagnóstico y pruebas complementarias

La sospecha de SMC se basará en tres pilares fundamentales: la clínica, la historia familiar y los estudios neurofisiológicos, que pueden ayudar a confirmar la presencia de una alteración en la unión neuromuscular. Ante una sospecha clínica de SMC (fatigabilidad, ptosis, etc.), se recomienda confeccionar un árbol genealógico extenso para poder interpretar el patrón de herencia. Posteriormente, un estudio de decremento realizado a 2-3 Hz o un estudio de fibra única pueden confirmar la presencia de defectos a nivel de la transmisión neuromuscular. El siguiente paso será el estudio genético.

- **Pruebas de laboratorio:** la creatina-cinasa (CK) puede ser normal o estar discretamente

elevada. Es muy excepcional que aumente por encima de 10 veces con respecto al valor normal, excepto en algunos SMC secundarios a defectos de la glicosilación de proteínas, como el producido por mutaciones en *GMPPB*. Los anticuerpos anti-AChR y anti-MuSK en suero serán negativos.

- **Estudios neurofisiológicos:** es recomendable la realización de estudios neurofisiológicos a todos los pacientes con una sospecha de miastenia. Es característica la existencia de un decremento en el potencial de acción (CMAP) mayor del 10% tras estimulación a bajas frecuencias (2-3 Hz). En caso de que el test de decremento sea normal en músculos proximales y distales, se recomienda valorar realizarlo en musculatura facial. El electromiograma (EMG) de fibra única evalúa de forma específica los defectos en la transmisión neuromuscular. Tiene la ventaja de ser muy sensible pero menos específico. La estimulación de un solo nervio puede desencadenar un CMAP repetitivo (la denominada “doble respuesta ante estímulo nervioso único”) en pacientes con déficit de acetilcolinesterasa por mutaciones en *COLQ* y en SMC de tipo canal lento, pero también en pacientes con sobredosificación de anticolinesterásicos. Una elevada proporción de pacientes con SMC presentan un trazado miógeno en el electromiograma.
- **Prueba terapéutica con anticolinesterásicos:** la respuesta a anticolinesterásicos puede evaluarse tras administración intravenosa de cloruro de edrofonio, un anticolinesterásico de acción rápida y escasa duración. Es más frecuente que se haga con anticolinesterásicos orales, siempre de forma controlada y con reevaluación de los posibles cambios

clínicos. El denominado “test del edrofonio” o “test del Tensilon®” es recomendable que se lleve a cabo dentro de una Unidad de Cuidados Intensivos y, en caso de no ser así, se aconseja disponer de atropina para contrarrestar los efectos secundarios que pudieran aparecer. Se obtiene el mayor nivel de mejoría clínica a los 30 minutos de la administración intravenosa del fármaco. Es necesario disponer de una variable bien definida (ptosis, debilidad de musculatura extraocular, decremento en EMG...) cuya variación pueda ser objetivada antes y después de la administración del cloruro de edrofonio.

- **Biopsia muscular:** habitualmente no muestra alteraciones específicas en los pacientes con SMC y, por tanto, no está indicada su realización. En caso de que se haya hecho, es frecuente observar cambios menores inespecíficos, como el predominio de fibras tipo I o de contracción lenta. La excepción son los SMC por mutaciones en *GFPT1*, donde aparecen típicamente agregados tubulares, y los SMC por mutaciones en *GMPPB*, donde aparecen cambios distróficos.
- **Estudios genéticos:** se recomienda hacer el estudio genético mediante panel o exoma clínico dirigido a genes asociados con SMC. Dado que puede ser difícil diferenciar clínicamente una miopatía congénita de una miastenia congénita, se recomienda que el panel o exoma dirigido incluya también los genes asociados a miopatía congénita.

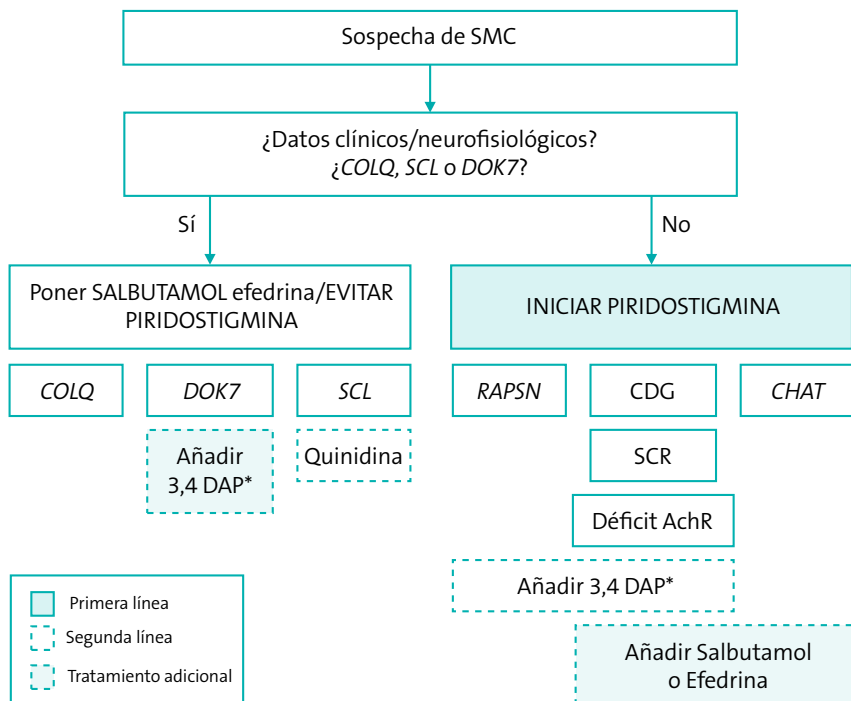
2.4. Tratamiento

El tratamiento de los SMC es sintomático. El objetivo común en todos los SMC será mejorar la transmisión neuromuscular para disminuir

el síntoma principal que es la fatigabilidad, pero los fármacos que se deben utilizar son diferentes en función del subtipo de SMC que padezca el paciente, ya que los mecanismos fisiopatológicos varían notablemente. Es recomendable alcanzar un diagnóstico genético o, al menos, una orientación antes de la instauración de un tratamiento: determinados fármacos pueden producir un gran beneficio clínico en ciertos subtipos de SMC y un gran empeoramiento en otros. En ocasiones no se dispone de una orientación diagnóstica hacia ningún defecto genético concreto ni se dispone de resultados genéticos. Cuando se dan estas circunstancias y la sintomatología clínica es incapacitante, debe ser valorada la

posibilidad de iniciar tratamiento empírico con alguno de los fármacos habitualmente usados en SMC. En estos casos es aconsejable un seguimiento estrecho del paciente con reevaluaciones frecuentes y, en algunos casos, particularmente en pacientes menores de 2 años, se debe plantear ingreso para vigilar la aparición de efectos secundarios y controlar la respuesta terapéutica. En la **figura 3** se muestra un esquema de abordaje terapéutico para pacientes sin diagnóstico genético en los que se va a iniciar tratamiento farmacológico. En pacientes con diagnóstico genético se seguirán las recomendaciones terapéuticas específicas para el subtipo de SMC que padece el paciente (**Tabla 1**).

Figura 3 Estrategia de tratamiento recomendada por Beeson *et al.*, 2014 ante una sospecha de SMC.



* Extremar precauciones

Tabla 1. Tratamiento farmacológico recomendado en los subtipos de SMC más prevalentes (modificado de Schara *et al.*, 2012)

SMC	Tratamiento recomendado	Precauciones
CHAT	Piridostigmina 4-5 mg/kg/día en 4-6 dosis diarias. Se puede asociar 3,4-DAP 1 mg/kg/día en 4 dosis diarias (máx 20 mg/día).	
COLQ	Efedrina 3 mg/kg/día en 3 dosis diarias (inicio a 1 mg/kg/día) o salbutamol.	Evitar piridostigmina
CHRNA1 CHRNB1 CHRND CHRNE	Piridostigmina 4-5 mg/kg/día en 4-6 dosis diarias. Se puede asociar 3,4-DAP 1 mg/kg/día en 4 dosis diarias (máx 20 mg/día). Se puede asociar salbutamol.	
Síndrome canal lento (SCL)	Sulfato de quinidina 15-60 mg/kg/día en 4-6 dosis diarias o fluoxetina (en adultos 80-100 mg/día).	Evitar piridostigmina
Síndrome canal rápido (SCR)	Piridostigmina 4-5 mg/kg/día en 4-6 dosis diarias. Se puede asociar 3,4-DAP 1 mg/kg/día en 4 dosis diarias (máx 20 mg/día).	Evitar fluoxetina y quinidina
RAPSN	Piridostigmina 4-5 mg/kg/día en 4-6 dosis diarias. Se puede asociar 3,4-DAP 1 mg/kg/día en 4 dosis diarias (máx 20 mg/día).	
DOK7	Efedrina 3 mg/kg/día en 3 dosis diarias (inicio a 1 mg/kg/día). o salbutamol. Se puede asociar 3,4-DAP 1 mg/kg/día en 4 dosis diarias (máx 20 mg/día).	Evitar piridostigmina
GFPT1 DPAGT1 ALG2/ALG14 GMPPB	Piridostigmina 4-5 mg/kg/día en 4-6 dosis diarias.	

3. MIASTENIA GRAVIS

3.1. Introducción

La miastenia *gravis* (MG) es una enfermedad autoinmune causada por autoanticuerpos que reducen los receptores de acetilcolina de la unión neuromuscular. Da lugar a una clínica caracterizada por la fatigabilidad y la debilidad fluctuante que predomina habitualmente en musculatura extrínseca ocular, facial y/o bulbar. La MG juvenil es aquella en la que el de-

but clínico se produce antes de los 18 años. La mayoría de las veces la MG está causada por anticuerpos antirreceptor de acetilcolina (AChR), siendo los siguientes en frecuencia los anticuerpos contra el receptor de la tirosinquinasa específico del músculo (MuSK). La hiperplasia de timo y el timoma se cree que desempeñan un papel en la patogénesis de la MG: Más del 50% de los pacientes con anticuerpos anti-AChR positivos tienen hiperplasia de timo y un 10-15% presentan un timoma. El síndrome de Lambert-Eaton es un tipo de miastenia au-

toimmune presináptica que se caracteriza por la debilidad muscular fluctuante y la disfunción autonómica. Está frecuentemente asociado al carcinoma de pulmón de células pequeñas y es muy infrecuente en niños.

3.2. Características clínicas

Al igual que en los SMC, en la MG el signo guía es la fatigabilidad. En función de los músculos afectados, las MG se clasifican clínicamente en (i) Miastenia Gravis Ocular (MGO), cuando se afectan exclusivamente los músculos extraoculares, y (ii) Miastenia Gravis Generalizada (MGG), cuando hay otros músculos esqueléticos involucrados (musculatura bulbar, facial, axial, de extremidades). La mayoría de los pacientes con MG presentarán afectación de los músculos extraoculares en algún momento del curso de su enfermedad. Puede ser difícil diferenciar una MG puramente ocular de una MGG muy leve. Cuando el paciente presenta síntomas exclusivamente oculares durante más de dos años es probable que se mantenga como una forma de MGO.

3.3. Diagnóstico y pruebas complementarias

La principal herramienta para diferenciar un SMC de una MG es la edad de debut. Las MG debutan generalmente después de los 2 años de edad y son más frecuentes en la adolescencia. Los **estudios neurofisiológicos** son de enorme utilidad para confirmar el diagnóstico de miastenia. El test de estimulación repetitiva y el EMG de fibra única son útiles tanto en MG como en SMC (ver apartado de SMC). La **determinación de anticuerpos** séricos constituye el test más específico para el diagnóstico de MG. El nivel de anticuerpos no se correlaciona con la gravedad clínica ni con la evolución del paciente.

3.4. Tratamiento

El tratamiento de las miastenias congénitas es sintomático. Existen algunas diferencias importantes relacionadas con el diagnóstico y el tratamiento de niños con MG juvenil en comparación con la MG en adultos: (i) hay que tener en cuenta la posibilidad de un SMC, (ii) las tasas de remisión espontánea son mayores, (iii) mayor susceptibilidad a largo plazo a los efectos secundarios de la inmunosupresión, (iiii) dificultades para timentomía y recambio plasmático. Hay fármacos que exacerban las manifestaciones de la enfermedad y deben ser evitados, como los bloqueantes neuromusculares, aminoglucósidos, fluoroquinolonas, macrólidos, sulfato de magnesio, quinina, penicilamina, quinidina, beta-bloqueantes o procainamida.

• Tratamiento de la MG generalizada con Ac anti-AChR:

En casos leves se recomienda piridostigmina como tratamiento de primera línea. En caso de no respuesta a piridostigmina o debut de enfermedad moderada-severa (especialmente en formas bulbares) se iniciará tratamiento con corticoides + piridostigmina. Se recomienda el uso de prednisolona oral con esquema de dosis bajas, en régimen diario o a días alternos, dependiendo de la gravedad del cuadro clínico. En casos graves se puede iniciar con dosis altas, pero debe realizarse en ámbito hospitalario. Se recomienda mantener el tratamiento hasta conseguir la estabilidad del cuadro clínico durante 3-6 meses. Una vez logrado este objetivo, se puede valorar disminuir progresivamente la corticoterapia hasta conseguir la dosis mínima efectiva. Los anticolinesterásicos se pueden mantener más tiempo, ya que sue-

len ser bien tolerados y los efectos adversos son infrecuentes.

Se recomienda iniciar tratamiento con inmunosupresores (azatioprina) cuando: (i) no se observe respuesta a corticoides tras 6-12 meses o sea necesario mantener dosis altas para controlar síntomas sin posibilidad de bajar dosis, o (ii) aparezcan efectos secundarios a los corticoides. Aunque se recomienda azatioprina como primera línea, también se han usado micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida, ciclosporina y tacrólimus.

En todos los pacientes con MGG se debe realizar estudio de imagen de timo en el momento del diagnóstico. La presencia de timoma es indicación absoluta de timectomía. Cuando no hay timoma debe plantearse timectomía si no hay control de síntomas con piridostigmina y corticoides (se debe esperar al menos un año tras el inicio de los síntomas, ya que puede haber remisión espontánea).

• Tratamiento de la MG generalizada con Ac anti-MuSK:

La tasa de respuesta a anticolinesterásicos es menor. Si los objetivos del tratamiento no se cumplen con los corticoides, se iniciará tratamiento con inmunosupresores. Azatioprina es la primera línea y rituximab la segunda. En las crisis de la MG por Ac anti-MuSK las técnicas de aféresis pueden ser más efectivas que la Ig iv. La timectomía no es aconsejable.

• Tratamiento de la MG ocular:

Los niños, en especial aquellos menores de 6 años, deben ser tratados en estrecha colabo-

ración con un oftalmólogo debido al riesgo de ambliopía. La piridostigmina es el tratamiento de primera línea, seguido de corticoides orales si no se cumplen los objetivos del tratamiento. La ptosis a menudo responde mejor que la diplopia. No existe consenso en cuanto a la efectividad de la timectomía en MG ocular, pero está indicada si hay timoma. Actualmente no se recomienda el uso de inmunosupresión o timectomía para reducir el riesgo de progresión de MG juvenil ocular a MG generalizada. Es importante manejar las expectativas de respuesta por parte de paciente y familia, evitando sobretrotar en caso de que la sintomatología no limite la actividad diaria del paciente

• Tratamiento de las crisis miasténicas:

Requieren hospitalización urgente con acceso a cuidados intensivos cuando los pacientes presenten:

- Disfunción bulbar significativa: impacto en la deglución, el habla.
- Disfunción respiratoria significativa (la hipercapnia es un signo tardío).
- Alteración de la espirometría (puede ser difícil realizar o interpretar en niños <5 años).
- Debilidad muscular progresiva de las extremidades rápidamente progresiva.

En casos graves se recomienda una **técnica de aféresis** como primera opción, ya que el inicio de acción es más rápido y puede ser más efectivo que las Ig iv, sobre todo en MG por Ac anti-MuSK. Se preferirá la inmunoadsorción, por ser más específica y dar

lugar a menos efectos adversos, cuando se detecten ac anti-MuSK o anti-AChR. En las MG seronegativas se recomienda plasmaféresis. En ambos casos se realizarán al menos 5 sesiones, las 3 primeras diarias y las 2 siguientes a días alternos. Tras esto, se revalorará respuesta y si es necesario prolongar el tratamiento. En casos leves y también cuando no sea posible o esté contraindicado el uso de técnicas de aféresis se usarán Ig iv (dosis total de 2 gramos a administrar en 2 días: 1 g/24 horas). La piridostigmina puede suspenderse si el niño está intubado y ventilado (no con ventilación no invasiva) y reiniciarse cuando se inicia la desconexión del ventilador.

• Tratamiento del síndrome de Lambert-Eaton:

No existe tratamiento curativo del LEMS y el tratamiento es fundamentalmente sintomático. El tratamiento de primera línea es la 3,4-diaminopiridina, que suele tolerarse bien y ser eficaz. Algunos estudios sugieren que la combinación de piridostigmina y 3,4-DAP tiene un efecto positivo adicional. Si el tratamiento sintomático es insuficiente, el tratamiento con prednisona o con prednisona + azatioprina puede permitir el control de la enfermedad. La plasmaféresis y la administración de Ig iv tienen un efecto a corto plazo.

BIBLIOGRAFÍA

- Gonorazky HD, Dowling JJ, Volpatti JR, *et al.* Signs and Symptoms in Congenital Myopathies. *Semin Pediatr Neurol.* 2019;29:3-11.
- Jungbluth H, Muntoni F. Therapeutic Aspects in Congenital Myopathies. *Semin Pediatr Neurol.* 2019;29:71-82.
- Munot P, Robb SA, Niks EH, *et al.* 242nd ENMC International Workshop: Diagnosis and management of juvenile myasthenia gravis Hoofddorp, the Netherlands, 1-3 March 2019. *Neuromuscul Disord.* 2020;30(3):254-264.
- Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, *et al.* International consensus guidance for management of myasthenia gravis: 2020 update. *Neurology.* 2020. Epub ahead of print.
- Natera de Benito D, Ortez C, Carrera García I, *et al.* Diagnóstico y tratamiento de las miopatías congénitas. *Medicina (B Aires).* 2019;79 Suppl 3:82-86.
- Natera de Benito D, Töpf A, Vilchez JJ, *et al.* Molecular characterization of congenital myasthenic syndromes in Spain. *Neuromuscul Disord.* 2017;27(12):1087-1098.
- Natera de Benito D, Ortez C, Jou C, *et al.* The phenotype and genotype of congenital myopathies based on a large pediatric cohort. *Ped Neurology.* 2020. Epub ahead of print.
- Rodríguez Cruz PM, Palace J, Beeson D. Congenital myasthenic syndromes and the neuromuscular junction. *Curr Opin Neurol.* 2014;27(5):566-75.
- Schara U, Della Marina A, Abicht A. Congenital myasthenic syndromes: current diagnostic and therapeutic approaches. *Neuropediatrics.* 2012;43(4):184-93.
- Vanhaesebrouck AE, Beeson D. The congenital myasthenic syndromes: expanding genetic and phenotypic spectrums and refining treatment strategies. *Curr Opin Neurol.* 2019;32(5):696-703.

Neuropatías hereditarias y síndrome de Guillain-Barré

Laura Carrera García⁽¹⁾, Jéscica María Expósito Escudero⁽¹⁾, Daniel Natera de Benito⁽¹⁾, Carlos Ortez⁽¹⁾,
Andrés Nascimento⁽¹⁾

⁽¹⁾Unidad de Enfermedades Neuromusculares. Servicio de Neurología. Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

Carrera García I, Expósito Escudero JM, Natera de Benito D, Ortez C, Nascimento A. Neuropatías hereditarias y síndrome de Guillain-Barré. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:197-205.



1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades que afectan al nervio periférico pueden incluir alteración en nervios motores, sensitivos y/o autonómicos. Se han descrito varios mecanismos fisiopatológicos que dan lugar, en último término, a una alteración a nivel de la mielina o del axón.

Desde el punto de vista etiológico, las neuropatías se pueden clasificar en dos grandes grupos: **neuropatías hereditarias** y **neuropatías adquiridas**, entre las que podremos incluir las de base inmunológica/inflamatoria, las causadas por traumatismos, infecciones, secundarias a tóxicos y enfermedades sistémicas (diabetes), entre otras.

Hablaremos específicamente por su frecuencia de las neuropatías hereditarias y del síndrome de Guillain-Barré.

2. NEUROPATÍAS HEREDITARIAS

2.1. Introducción

Las formas hereditarias de neuropatías periféricas incluyen la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT), también llamada neuropatía hereditaria

sensitivo-motora hereditaria (NHSM), la neuropatía hereditaria sensitivo-autonómica (NHTSA), las neuropatías hereditarias motoras (NHM) y las neuropatías de fibras pequeñas (NFP).

El CMT es la neuropatía hereditaria más común con una prevalencia estimada de 1 en 2.500. Constituye una entidad genéticamente heterogénea con más de 80 genes identificados que codifican diferentes proteínas implicadas en numerosas funciones (formación, compactación y mantenimiento de mielina, conservación del cuerpo neuronal y del axón, formación del citoesqueleto, transporte axonal y la dinámica mitocondrial). El subtipo CMT1A, debido a duplicaciones en el gen *PMP22*, es el más frecuente y representa aproximadamente el 60% de los que tienen un diagnóstico genético. Lo siguen en frecuencia el CMT ligado al cromosoma X (CMTX) y CMT2A.

2.2. Clasificación

La clasificación histórica de CMT ha sido modificada con el paso de los años y se basa en la velocidad de conducción (VC), patrón de herencia, edad de inicio de síntomas y gen específico relacionado (**Tabla 1**). Hoy en día, la correlación fenotipo-

Tabla 1. Clasificación tipos de Charcot-Marie-Tooth

Desmielinizante	Axonal		Intermedio
AD CMT1	AR CMT2		AD CMT-DI
Tipo CMT/Gen	Tipo CMT/Gen		Tipo CMT/Gen
CMT1A <i>PMP22</i>	CMT2A <i>MFN2</i>	CMT2M <i>DNM2</i>	CMTDIA Desconocido
CMT1B <i>MPZ</i>	CMT2B <i>RAB7</i>	CMT2N <i>AARS</i>	CMTDIB <i>DNM2</i>
CMT1C <i>LITAF</i>	CMT2C <i>TRPV4</i>	CMT2O <i>DYNC1H1</i>	CMTDIC <i>YARS</i>
CMT1D <i>EGR2</i>	CMT2D <i>GARS</i>	CMT2P <i>LRSAM1</i>	CMTDID <i>MPZ</i>
CMT1E <i>PMP22</i>	CMT2E <i>NEFL</i>	CMT2Q <i>DHTKD1</i>	CMTDIE <i>IFN2</i>
CMT1F <i>NEFL</i>	CMT2F <i>HSPB1 (HSP27)</i>		CMTDIF <i>GNB4</i>
CMT1 <i>FBLN5</i>	CMT2G Desconocido		AR CMT-RI
	CMT2H/2K <i>GDAP1</i>		CMTRIA <i>GDAP1</i>
	CMT 2I/2J <i>MPZ</i>		CMTRIB <i>KARS</i>
	CMT2L <i>HSPB8 (HSP22)</i>		CMTRIC <i>PLEKHG5</i>
			CMTRID <i>COX6A1</i>
AR CMT4	AR CMT2		CMTX ligado X
Tipo CMT/Gen	Tipo CMT/Gen		Tipo CMT/Gen
CMT4A <i>GDAP1</i>	AR CMT 2A <i>LMNA</i>		CMTX1 <i>GJB1</i>
CMT4B-1 <i>MTMR2</i>	AR CMT 2B <i>MED25 (ACID1)</i>		CMTX2 Desconocido
CMT4B-2 <i>MTMR13(SBF2)</i>	AR-CMT 2C <i>NEFL</i>		CMTX3 Desconocido
CMT4C <i>SH3TC2</i>	AR CMT2D <i>GDAP1</i>		CMTX4 <i>AIFM1</i>
CMT4D <i>NDRG1</i>	AR CMT2E <i>LRSAM1</i>		CMTX5 <i>PRPS1</i>
CMT4E <i>EGR2</i>			CMTX6 <i>PDK3</i>
CMT4F <i>PRX</i>			
CMT4G <i>HK1</i>			
CMT4H <i>FGD4</i>			
CMT4J <i>FIG4</i>			
DEJERINE-SOTTAS: CMT3			
Patrón herencia heterogéneo <i>PMP22, MPZ, ERG2, PRX</i>			

AD: autosómico dominante. **AR:** autosómico recesivo.

genotipo tiene cada vez mayor importancia, por eso se está implementando el uso de una nueva clasificación basada en el patrón de herencia (AD, AR, XL, mitocondrial, esporádica); VC tipo axonal (Ax), desmielinizante (De) o intermedia (In); la descripción del fenotipo y el nombre del gen o genes implicados. Por ejemplo, el CMT1A causado por duplicaciones en el gen *PMP22* pasaría a denominarse AD-CMTde-*PMP22dup*.

2.3. Manifestaciones clínicas

Comienzan en las dos primeras décadas de la vida, los signos motores suelen ser los más relevantes. Inicialmente aparece debilidad distal con pies planos-valgos, hipo/arreflexia y posteriormente desarrollo de los signos clásicos: atrofia de la musculatura intrínseca del pie, que conlleva deformidades del mismo

con formación de pie cavo (**Figura 1**), dedos en garra, marcha en *stepage* o equina y debilidad de la musculatura extensora de la mano. En las fases más avanzadas puede haber un compromiso de la función respiratoria y de la musculatura proximal de las extremidades. Dependiendo del gen responsable, el curso clínico de la enfermedad y su gravedad será variable, aunque generalmente es lentamente progresivo.

Existen fenotipos graves, cuyas manifestaciones aparecen antes de los 2 años de vida, caracterizados por ataxia, arreflexia, hipotonía, retraso en la adquisición de hitos motores y debilidad proximal. Los avances en el conocimiento permiten detectar cada vez más fenotipos relativamente homogéneos y reconocibles, asociados con alteraciones genéticas concretas.

2.4. Pruebas complementarias

Estudios neurográficos: constituyen la principal prueba diagnóstica para confirmar la presencia de neuropatía y clasificarla en axonal, desmielinizante o intermedia. Según la velocidad de conducción (VC) hablaremos de CMT en:

- **Rango desmielinizante** que incluirá una VC < 38 m/s, latencias distales alargadas y potenciales musculares evocados (PME) de aspecto disgregado y duración aumentada. Los pacientes con estas características y una herencia dominante se considerarán como afectados de CMT1, mientras que los de herencia recesiva se considerarán como CMT4.
- **Rango axonal** con VC > 40 m/s, latencias distales normales y PME de reducido voltaje. Los pacientes con estas características se considerarán afectados por CMT2 y podrán

Figura 1. Pie cavo



ser catalogados según el tipo de herencia como dominantes o recesivos.

- **Rango intermedio:** VC con valores intermedios entre 35 y 45 m/s. Dentro de este grupo, la entidad más relevante la constituye el CMTX1, que asocia una herencia ligada al cromosoma X.

El electromiograma permitirá detectar signos de denervación y afectación neuroaxonal y complementará la fisiopatología de la neuropatía.

Estudios genéticos: la orientación del estudio genético se basará en las características clínicas, neurofisiológicas y patrón de herencia. En las formas desmielinizantes, dado que el CMT por duplicación de *PMP22* supone el 70% de los casos, se recomienda que el primer estudio genético sea un MLPA de *PMP22*. En el resto de casos, se recomienda estudio simultáneo de genes asociados a neuropatías hereditarias mediante panel de genes o *whole-exome sequencing* (WES), según disponibilidad.

La **biopsia de nervio** se realizará de forma excepcional en pacientes pediátricos.

2.5. Aproximación diagnóstica

Para llegar al diagnóstico es fundamental hacer una buena historia clínica presentando especial atención a los **antecedentes familiares**, **exploración física** y completar el abordaje con la realización de **estudios neurográficos** en el paciente y, en ocasiones, a los familiares.

Dentro de los subtipos de CMT más destacados se encuentran:

- **CMT1A:** es la causa más frecuente de CMT. Se debe a la duplicación del gen *PMP22* de herencia autosómica dominante que causa un daño en la estabilización y compactación de la mielina, originando una neuropatía sensitivo-motora desmielinizante. En general, su progresión es más lenta en comparación con otras formas de CMT, con mayor afectación de extremidades inferiores que superiores. La mayoría de los pacientes permanecen ambulantes durante toda su vida, aunque existe variabilidad en progresión. Mutaciones puntuales en *PMP22* se expresan en formas clínicas más graves, englobándose dentro del síndrome de Dejerine-Sottas. La delección *PMP22* es responsable de la neuropatía hereditaria sensible a la presión (NHSP), que cursa con episodios de parálisis desencadenadas por la compresión sobre los puntos nerviosos anatómicamente más expuestos.
- **CMT2A:** se caracteriza por presentar una neuropatía axonal secundaria a mutaciones en el gen mitofusina *MFN2* relacionado con la fusión mitocondrial. Herencia autosómica dominante en la mayoría de los casos. Es la principal causa de CMT2 y presenta un fenotipo clínico muy amplio. Puede acompañar-

se de hipoacusia neurosensorial, atrofia óptica y, en algunos casos, atrofia de cerebelo, paraparesia espástica (signos piramidales, hipertonía, hiperreflexia) y déficit cognitivo.

- **CMTX1:** se caracteriza por una neuropatía con VC en rango intermedio, un patrón de herencia dominante ligado a X y es debido a mutaciones en *GJB1* que codifica para la proteína conexina 32. Es la causa más frecuente de CMT ligado al X. Los hombres presentan una clínica más grave que las mujeres, pudiendo iniciarse ya en la infancia o adolescencia con manifestaciones sistémicas como sordera, cataratas, déficit cognitivo y afectación intermitente de la sustancia blanca del sistema nervioso central.
- **Enfermedad de Dejerine-Sottas** (previamente denominada CMT3): forma rara y grave de neuropatía caracterizada por hipomielinización congénita, VC muy reducidas (<12 m/s) e inicio a edad muy precoz. Algunos de los genes relacionados son *PMP22* (mutación puntual), *MPZ*, *ERG2*, *PRX*; con herencia heterogénea.

Debemos plantear el diagnóstico diferencial de CMT con trastornos que cursen con neuropatía asociada como enfermedades sistémicas-degenerativas, enfermedades metabólicas (enfermedad Refsum, Krabe...), otros tipos de neuropatía hereditaria, miopatías distales, paraparesia espástica hereditaria y trastornos adquiridos (**Tabla 2**).

2.6. Tratamiento

Actualmente no hay una terapia curativa para el CMT y el tratamiento es fundamentalmente sintomático. La fisioterapia y el uso de férulas anti-equino constituyen los pilares del tratamiento.

Tabla 2. Diagnóstico diferencial Charcot-Marie-Tooth

Diagnóstico diferencial CMT
Enfermedades sistémicas: Diabetes mellitus, hipotiroidismo, neuropatía del enfermo crítico, neuropatía urémica, amiloidosis, VIH, deficiencias de vitaminas (B12, E, tiamina), enfermedad de Lyme, paraneoplasia, gammapatía monoclonal
Tóxicos: alcohol, metales pesados, quimioterapia (Vincristina) y otros fármacos
Otras neuropatías hereditarias: NHM, NHSA, NFP Porfiria Enfermedades metabólicas: Krabbe, Refsum, leucodistrofia metacromática, adrenoleucodistrofia, enfermedades mitocondriales (NARP, MNGIE) Ataxias hereditarias: ataxia de Friedreich Paraparesia espástica hereditaria
Autoinmune: síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica
Ambientales: exposición al frío, vibración o hipoxemia
Miopatías distales

NHM: neuropatía hereditaria motora; **NHSA:** neuropatía hereditaria sensitivo-autonómica (NHSa); **NFP:** neuropatías de fibras pequeñas; **NARP:** neuropatía sensitivo-motora, ataxia y retinopatía pigmentaria; **MNGIE:** *mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy*.

Las correcciones quirúrgicas pueden practicarse inicialmente si se precisa a nivel de tendones y partes blandas, siendo mínimamente invasivos. Intervenciones más agresivas se realizarán al final de la pubertad, valorando previamente la agresividad de la intervención frente al beneficio esperado.

3. SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

3.1. Introducción

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es una polineuropatía aguda adquirida inmunomediada que se caracteriza por una debilidad simétrica,

rápidamente progresiva, de comienzo distal en extremidades inferiores y avance proximal. Es la causa más común de parálisis flácida aguda en niños sanos, con una incidencia anual de 0,34 a 1,34 casos/100.000 personas menores de 18 años.

En 2/3 de los casos está presente el antecedente de infección respiratoria o gastrointestinal las 2-3 semanas previas. Se cree que estas infecciones suponen el *trigger* que producirá la respuesta inmune y con ello, el daño en los nervios periféricos (mielina y/o axón), produciendo como resultado final una polineuropatía aguda. La infección por *Campylobacter jejuni* es la más comúnmente identificada (30%). Otras infecciones precipitantes incluyen citomegalovirus, virus Epstein-Barr, *Mycoplasma pneumoniae*, infecciones *influenza-like* y VIH.

3.2. Manifestaciones clínicas

La debilidad de inicio distal en pies y rápidamente progresiva ascendente es la característica clínica principal del SGB. Esta puede ascender en horas o días, llegando a afectar los brazos y en casos graves la musculatura respiratoria. Los síntomas sensitivos como dolor, parestesias, irritabilidad refleja del nervio, etc., pueden estar presentes. En niños menores de 6 años predomina al inicio el dolor (en espalda y piernas) y el rechazo de la marcha. Exploración física: debilidad simétrica con disminución o ausencia de reflejos y alteración de la marcha. La disfunción autonómica ocurre en la mitad de los casos y puede incluir: arritmias, hipotensión ortostática, hipertensión, íleo paralítico, globo vesical y alteración en la sudoración. Muchas veces, síntomas precoces atípicos dificultan el diagnóstico.

Más del 90% de los pacientes llegan al máximo de afectación entre las 2 y 4 semanas del debut. Seguido de una fase de meseta (desde días hasta varias semanas o meses) que se continúa con una fase de recuperación generalmente mucho más lenta. Para poder establecer el grado de disfunción de estos pacientes se ha utilizado la escala de clasificación clínica de Paradiso modificada por Hughes (**Figura 2**).

En los casos en los cuales la afectación se prolongue más allá de las 4 semanas continuando su progreso hasta pasadas 8 semanas, nos encontraremos ante una polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (*chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*, CIDP). Esta división temporal puede ser confusa y en ocasiones solo la evolución del paciente puede clarificar si estamos ante una CIDP. La CIDP es rara en edad pediátrica.

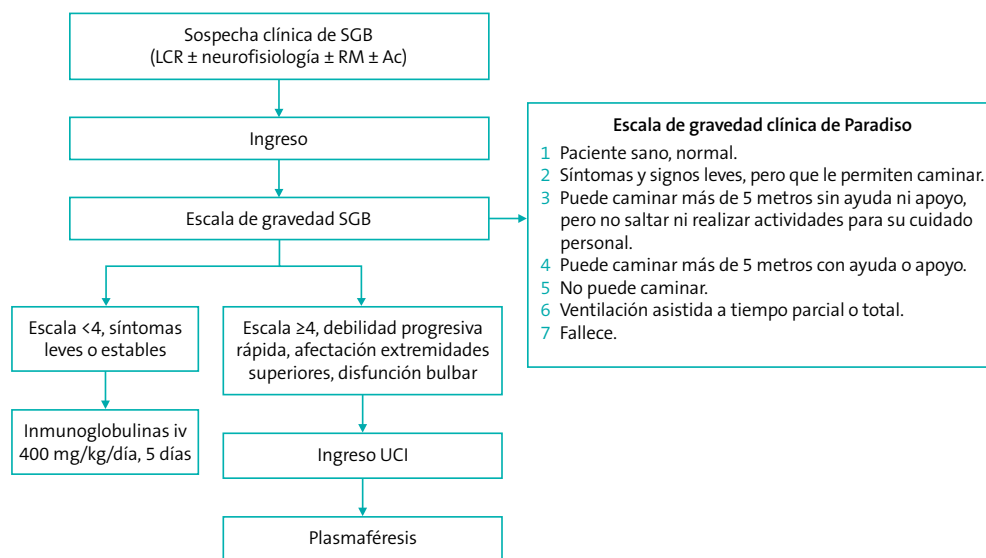
3.3. Pruebas complementarias

No hay ningún estudio complementario que pueda confirmar o descartar el diagnóstico, sobre todo al inicio del cuadro. El diagnóstico se basará en la historia clínica y la exploración física apoyándonos en estudios de líquido cefalorraquídeo (LCR), electrofisiológicos, de imagen, anticuerpos y la exclusión de diagnósticos alternativos (**Tabla 3**). En ningún caso la realización de estudios debe retrasar el inicio del tratamiento.

LCR: suele revelar una disociación albumino citológica con elevación de proteínas (>45 mg/dl) y recuento celular normal. Este hallazgo está presente en el 50-66% de los pacientes en la primera semana de los síntomas.

Estudios neurofisiológicos: útiles en el diagnóstico de casos clínicamente difíciles, se trata

Figura 2. Algoritmo de tratamiento y escala de clasificación clínica de Paradiso



RM: resonancia magnética medular; **Ac:** anticuerpos antigangliósido.

Tabla 3. Criterios diagnósticos SGB

Criterios necesarios para el diagnóstico	
<ul style="list-style-type: none"> • Debilidad motora progresiva de más de un miembro. • Arreflexia o hiporreflexia marcada. 	
Criterios que avalan firmemente el diagnóstico	
<ul style="list-style-type: none"> • Progresión a lo largo de días o semanas. • Relativa simetría. • Pérdida leve de la sensibilidad. • Comienzo con dolor o malestar de una extremidad. • Compromiso de nervios craneanos. • Comienzo de la recuperación a las 2-4 semanas de detenerse la progresión. • Trastorno funcional autonómico. • Ausencia de fiebre al comienzo de la evolución. • Aumento del nivel de proteínas en el LCR una semana después de la aparición de los síntomas. • Electrodiagnóstico anormal con conducción más lenta u ondas F prolongadas. 	
Criterios que hacen dudar del diagnóstico:	Criterios que excluyen el diagnóstico:
<ul style="list-style-type: none"> • Nivel sensitivo. • Asimetría marcada y persistente. • Disfunción vesical o intestinal persistente. • Más de 50 células/mm³ en el LCR. • Presencia de PMN en LCR. • Niveles sensitivos agudos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico de botulismo, miastenia, poliomielitis o neuropatía tóxica. • Metabolismo anormal de las porfirinas. • Difteria reciente. • Síndrome sensitivo puro sin debilidad.

de la prueba más sensible y específica para el diagnóstico de SGB y establece la fisiopatología del cuadro. Las formas desmielinizantes pueden mostrar bloqueos motores, enlentecimiento de la VC motora y sensitiva, dispersión temporal y prolongación de latencias distales. Las formas axonales muestran disminución de la amplitud motora, con VC normales. También se debe incluir el estudio de ondas F dentro de las exploraciones a realizar. En fases precoces, la valoración mediante estudio neurofisiológico puede ser normal y no excluye el diagnóstico de SGB.

Resonancia magnética medular con contraste: de utilidad en casos dudosos o para descartar otras patologías. Durante las primeras semanas

se puede observar un realce de las raíces nerviosas que puede ser difuso, localizado en la raíz anterior del nervio o en la raíz dorsal. La sensibilidad es de más del 90%, pero puede verse en otras patologías (radiculopatía relacionada con VIH, infección por CMV, CIDP, aracnoiditis, sarcoidosis y ciertas enfermedades metabólicas).

Anticuerpos antigangliósidos séricos: se detectan aproximadamente en el 50% del total de los casos, aunque son más frecuentes en algunos subtipos.

Otros estudios analíticos: serologías o cultivos para investigar el germen relacionado (*Campylobacter jejuni*, CMV, VEB, *Haemophilus*).

3.4. Clasificación del SGB

Distinguimos diferentes subtipos de SGB:

- Poliradiculopatía aguda inflamatoria desmielinizante (*acute inflammatory demyelinating polyneuropathy*, AIDP): es el más común (85-90% de los casos) y cursa con clínica clásica de parálisis ascendente.
- Neuropatía axonal motora aguda (*acute motor axonal neuropathy*, AMAN): afectación exclusiva de los nervios motores. Los síntomas son similares a la AIDP, pero evoluciona con más frecuencia a fallo respiratorio precisando ventilación asistida.
- Neuropatía axonal motor-sensitiva aguda (*acute motor sensory axonal neuropathy*, AMSAN): lesiones axonales con afectación de fibras motoras y sensitivas. Presentan más síntomas sensitivos. Curso clínico más prolongado y severo, raro en niños.
- Síndrome de Miller Fisher (MFS): se caracteriza por la tríada de oftalmoplejía externa, ataxia y debilidad muscular con arreflexia. Se relaciona con mayor frecuencia con la presencia de anticuerpos anti-GQ1b.
- Otros subtipos: encefalitis de Bickerstaff, debilidad faringocervicobraquial, polineuritis craneal, pandisautonomía aguda, SGB puramente sensitivo, parálisis del VI par y radiculopatía lumbar bilateral.

3.5. Tratamiento

Todo paciente con sospecha de SGB deberá ingresar en un hospital para confirmar diagnóstico y monitorización. Los pacientes leves

pueden ser manejados en una planta general y los más afectados en una UCI (criterios UCI: cuadriparesia flácida, debilidad rápidamente progresiva, reducción de la capacidad vital (<20 ml/kg), parálisis bulbar e inestabilidad autonómica significativa). La hospitalización se debe mantener hasta que la enfermedad esté claramente estabilizada o en fase de recuperación.

Las principales terapias son las inmunoglobulinas (IVIG) y la plasmaféresis (**Figura 2**). Ambas han demostrado similar eficacia. Recientemente se ha descrito la utilidad de otras técnicas como la inmuoadsorción. Los glucocorticoides no han demostrado beneficios. El inicio precoz de tratamiento está relacionado con una mejor respuesta.

Inmunoglobulinas: se cree que actúan suprimiendo la respuesta inflamatoria e inmunitaria. La dosis total de tratamiento es de 2 g/kg, que se puede administrar con dosis de 1 g/kg/día durante 2 días o 400 mg/kg/día durante 5 días. Algunos estudios describen un mayor riesgo de recaída con el uso de pautas de 2 días. Normalmente se administra un solo ciclo de inmunoglobulinas. Algunos estudios publicados sugieren la administración de un segundo ciclo en casos con escasa mejoría.

Técnicas de recambio plasmático:

- Plasmaféresis: se basa en la retirada de los anticuerpos circulantes que producen el daño nervioso. Debido al coste, riesgo y molestias al paciente no se usa en pacientes ambulatorios con síntomas leves o estables y se priorizará el tratamiento con IVIG. Se debe tener en cuenta que tras el tratamiento los niveles de inmunoglobulinas pueden

bajar hasta un 30-40%. Las complicaciones dependen de la condición del paciente, el número de recambios, el fluido de reemplazo y el acceso venoso.

- Inmunoadsorción: esta técnica se basa en la extracción de sangre completa y su paso por un filtro absorbiendo distintos factores humorales de forma selectiva, sobre todo inmunoglobulinas G. Una vez completado este proceso, la sangre filtrada se devuelve al paciente. No está disponible por el momento en todos los hospitales.

BIBLIOGRAFÍA

- Baets J, Deconinck T, De Vriendt E, *et al.* Genetic spectrum of hereditary neuropathies with onset in the first year of life. *Brain*. 2011;134(Pt 9):2664-76.
- Eggermann K, Gess B, Häusler M, *et al.* Hereditary Neuropathies. Clinical presentation and genetic panel diagnosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(6):91-97.
- Korinthenberg R, Trollmann R, Felderhoff-Müser U, *et al.* Diagnosis and treatment of Guillain-Barré Syndrome in childhood and adolescence: An evidence- and consensus-based guideline. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020;25:5-16.
- Kuwabara S, Yuki N. Axonal Guillain-Barré syndrome: concepts and controversies. *Lancet Neurol*. 2013;12(12):1180-8.
- Laurá M, Pipis M, Rossor AM, Reilly MM. Charcot-Marie-Tooth disease and related disorders: an evolving landscape. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(5):641-650.
- Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, *et al.* Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(11):671-683.
- Magy I, Mathis S, Le Masson G, *et al.* Updating the classification of inherited neuropathies: Results of an international survey. *Neurology*. 2018. 6;90(10):e870-e876.
- Thomas D Bird. Charcot-Marie-Tooth (CMT) Hereditary Neuropathy Overview. Synonyms: Distal Hereditary Motor Neuropathy (dHMN), Hereditary Motor/Sensory Neuropathy (HMSN). Gene reviews. Last Revision 2020 May.
- Van den Bergh PYK, Piéret F, Woodard JL, *et al.* Guillain-Barré syndrome subtype diagnosis: A prospective multicentric European study. *Muscle Nerve*. 2018 Jan.
- Verboon C, van Doorn PA, Jacobs BC. Treatment dilemmas in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(4):346-352.

Patología medular

Diana Ghandour Fabre⁽¹⁾, Ana Camacho Salas⁽²⁾

⁽¹⁾Sección de Neurología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Infanta Elena. Valdemoro

⁽²⁾Sección de Neurología Infantil. Servicio de Neurología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Ghandour Fabre D, Camacho Salas A. Patología medular. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:207-216.



1. INTRODUCCIÓN

La patología medular de presentación aguda es una emergencia neuropediátrica y por ello es fundamental conocer las posibles etiologías y realizar una historia clínica y una exploración física detalladas. Ante lesiones medulares encontramos cuadros de debilidad parcial o completa de las piernas (paraparesia/paraplejía) y de debilidad parcial o completa de los cuatro miembros (tetraparesia/tetraplejía).

Según la velocidad de instauración de la sintomatología se distinguen mielopatías agudas y subagudas o crónicas. Las mielopatías agudas, en ausencia de causa traumática, son debidas a compresión medular y mielitis; y las mielopatías subagudas o crónicas son frecuentemente secundarias a malformaciones congénitas y tumores. En cuanto a las causas traumáticas, cabe destacar los partos con presentación de nalgas e hiperextensión cefálica mayor del 90%, ya que tienen un riesgo superior al 70% de lesión medular a nivel cervical inferior y dorsal superior, y los traumatismos por accidentes, por lo que es importante recordar que todo niño involucrado en un politraumatismo presenta una lesión medular hasta que se descarte esta posibilidad.

2. RECUERDO ANATÓMICO

La médula espinal se encuentra dentro del saco dural. Es una estructura tubular que se localiza entre el agujero magno y el cono medular, situado inicialmente en niveles inferiores, y que va ascendiendo hasta alcanzar, en torno a los 12 años, la posición adulta en L1. Está cubierta por las meninges (duramadre, aracnoides y pia madre). Las raíces ventrales emergen del surco anterolateral, con la 2.ª motoneurona en el asta anterior, y las posteriores llegan a la médula en el surco posterolateral, con el soma en el ganglio raquídeo. Presenta dos engrosamientos en relación con la inervación de los miembros: a nivel C5-T1 (inervación de miembros superiores) y T9-L2 (miembros inferiores y pelvis). Está dividida en 31 segmentos: 8 cervicales, 12 torácicos, 5 lumbares, 5 sacros y 1 segmento coccígeo, a partir de los cuales surgen los nervios espinales, tras la unión de ambas raíces. Así, se conoce como *miotoma* al conjunto de músculos inervados por un mismo nervio espinal, y como *dermatoma* al área de piel inervado por un mismo nervio espinal. Cabe destacar los siguientes dermatomas con valor localizador: D5 mamila, D10 ombligo y L1 ingle. Desde el cono medular, se extiende el *filum terminalis*, uniéndose al primer segmento coccígeo.

En la médula, la sustancia gris se encuentra central, con una distribución en forma de H (en las astas posteriores reciben aferencias sensitivas de las raíces posteriores, las anteriores contienen neuronas motoras y las laterales contienen núcleos autonómicos e interneuronas). La sustancia blanca se sitúa en la periferia, formando los haces espinotalámicos, corticoespinales y posteriores. Sus fibras presentan una distribución somatotópica, distribuyéndose de lateral a medial información sacra, lumbar, torácica y cervical en los haces espinotalámicos y corticoespinales, y una distribución de medial a lateral información sacra, lumbar, torácica y cervical en los cordones posteriores (Figura 1).

- Haz corticoespinal o piramidal (HCE). Es un tracto descendente, compuesto por los axones que provienen de las primeras motoneuronas de la corteza motora primaria (50%), la corteza premotora, el área motora suplementaria y la corteza sensitiva. En la pirámide se decusan el 75-90% de las fibras, componiendo el HCE lateral; el 10-25% no decusado forma el HCE anterior, que se decusa en el mismo segmento medular sobre el que actúan (Figura 2).
- Haz espinotalámico (HET). Es un tracto ascendente que transporta información sobre el dolor, la temperatura y el tacto grosero. Llega a la médula por la raíz posterior, en el asta posterior realiza sinapsis y esta segunda neurona se decusa en el mismo nivel, formando el HET (Figura 3).
- Cordón posterior (CP). Es un tracto ascendente que transporta información sobre propiocepción, sensibilidad vibratoria y tacto fino. Se divide en tracto medial o *gracilis* (lleva información sobre la región inferior

del tronco y las extremidades inferiores) y el lateral o *cuneatus* (sensibilidad de las extremidades superiores y de la región superior del tronco). Sus fibras proceden del ganglio de la raíz dorsal y ascienden ipsilateralmente hasta que hacen sinapsis en los núcleos grácil y cuneiforme, situados en la parte inferior del bulbo raquídeo, donde decusan (Figura 4).

3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

A continuación se define la sintomatología presente en las lesiones medulares y se describen los principales síndromes medulares agudos (Tabla 1), por ser su identificación precoz de vital importancia para un adecuado manejo:

- *Signos de primera y segunda motoneurona*. Si se lesiona el haz piramidal (corteza, tronco encefálico o médula) aparecerán signos de primera motoneurona: espasticidad, tono muscular mantenido, reflejos osteotendinosos (ROT) aumentados, signo de Babinski, debilidad mayor en extensión en miembros superiores y en flexión en inferiores, y ausencia de fasciculaciones. En cambio, en lesiones situadas en el asta anterior o posterior (raíces, nervios espinales o plexos) los signos serán de segunda motoneurona: parálisis flácida de los segmentos implicados, atrofia muscular, ROT abolidos, ausencia de signo de Babinski y presencia de fasciculaciones. Las lesiones en el cono medular producen manifestaciones mixtas.
- *Signos sensitivos*. Las lesiones medulares presentan alteración de la sensibilidad termoalgésica (contralateral) y propioceptiva (ipsilateral) por debajo del nivel lesional. La

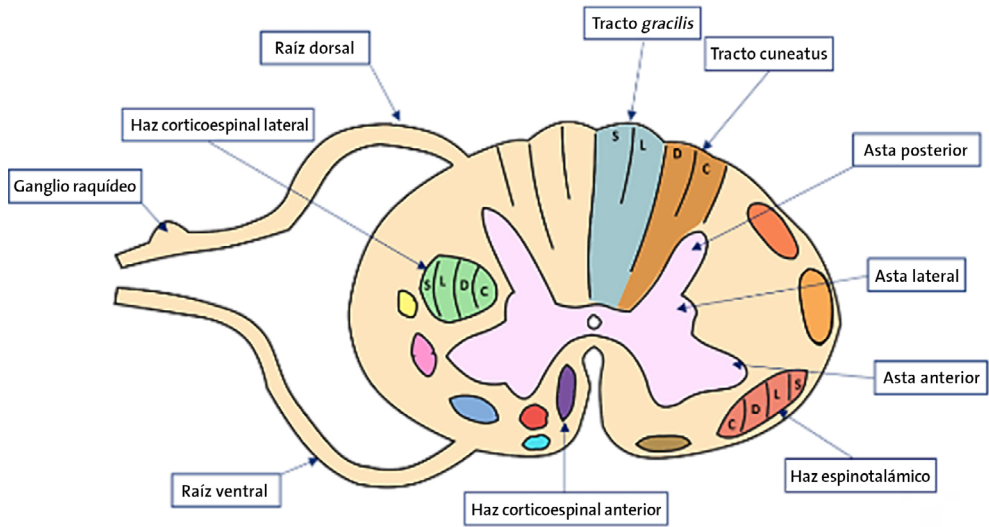
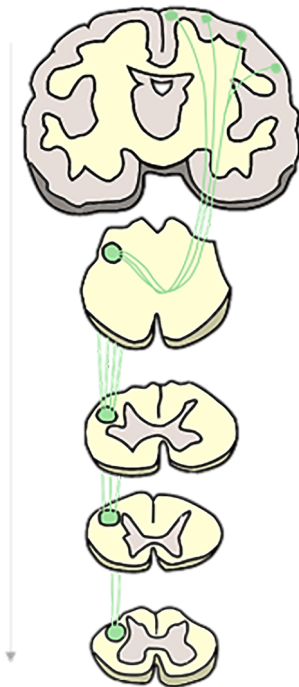
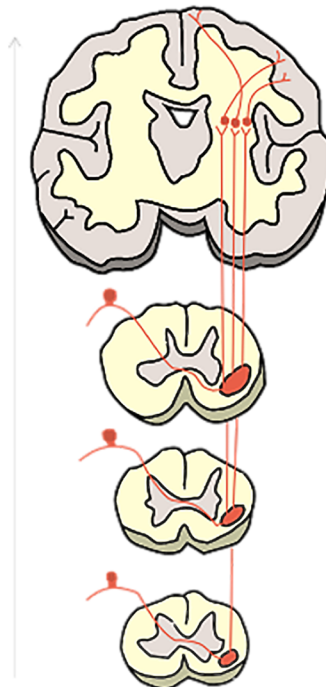
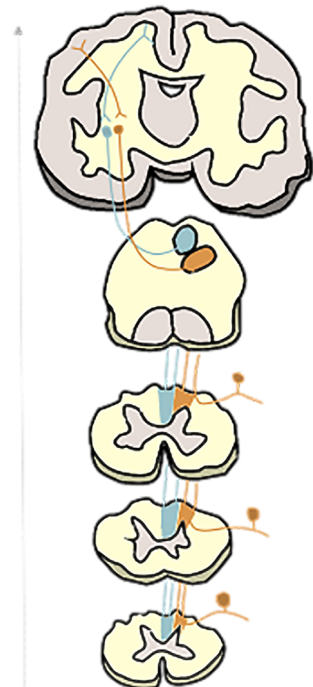
Figura 1. Corte transversal médula

Figura 2. Haz corticoespinal

Figura 3. Haz espinotalámico

Figura 4. Cordones posteriores


Tabla 1. Síndrome medular agudo. Presentación clínica y causas.

Tipo	Localización de la lesión	Tractos involucrados	Clínica	Causas
Completo	Sección medular completa	Todos	Disfunción motora, sensorial y autonómica debajo de la lesión	Traumatismo Inflamación
Central				
• Pequeña	• Comisura anterior	• Cerca canal medular	• Déficit sensorial disociado: pérdida de dolor y temperatura, vibración y posición preservados	Siringomielia, tumor intramedular, traumatismo (hiperextensión cervical)
• Amplia	• HET, HCE, fibras autonómicas y astas anteriores	• Lesión central amplia	• Afectación motora y autonómica por debajo de la lesión	
Anterior	Astas anteriores, HCE, HET y autonómicos	Dos tercios anteriores de la médula	• Debilidad aguda flácida bilateral, pérdida de sensibilidad termoalgésica y control de esfínteres. Disfunción autonómica. • Propiocepción preservada	Oclusión arteria espinal anterior
Posterior	• Ambos CP • Lesiones anchas: HCE y fibras autonómicas	Tercio dorsal de la médula	• Pérdida bilateral de tacto fino y de las sensibilidades vibratoria y propioceptiva • Ataxia sensitiva (Romberg +)	Déficit vitamina B ₁₂ o cobre, desmielinizante, tabes dorsal, VIH, metástasis epidural
Síndrome de Brown-Séquard o hemisección medular	• Ipsilateral: HCE y CP • Contralateral: HET	Hemimédula	Déficit motor e hipoestesia posicional y vibratoria ipsilateral junto a hipoestesia tactoalgésica contralateral	Desmielinizante, compresión, traumatismo
Cono medular	Segmentos lumbosacros de la médula, salida fibras autonómicas	Secciones medulares entre vértebras T12 y L2	Disfunción esfinteriana precoz (vejiga o recto), pérdida sensorial en silla de montar, paraparesia	Inflamación, herniación discal, traumatismo, tumores
Cola de caballo	Lesiones que comprimen o afectan a las raíces nerviosas de la cauda equina	Raíces nerviosas lumbosacras	Parálisis flácida asimétrica de miembros inferiores, pérdida sensorial en la distribución de las raíces afectas, disfunción vesical y arreflexia	Herniación discal, aracnoiditis, tumor, estenosis de canal
Afectación de haz o cordón aislado	Haz piramidal o cordón posterior		Déficit motor o hipoestesia posicional y vibratoria	Déficit vitamina B ₁₂ , mielopatía desmielinizante

HET: tracto espinotalámico, s-tractos espinotalámicos); **HCE:** tracto corticoespinal, s-tractos corticoespinales; **CP:** tracto posterior, s- tractos posteriores.

sensibilidad algésica es la más útil para localizar la lesión.

- *Afectación esfinteriana y sexual.* La afectación medular puede causar problemas de

almacenamiento y vaciado de vejiga, desarrollando secundariamente hidronefrosis, insuficiencia renal, infecciones urinarias de repetición y disreflexia autonómica, e incontinencia fecal, asociando ileo paralíti-

co, *ulcus* gástrico, hemorroides y disreflexia autonómica.

- Shock *medular*. Es una situación transitoria de ausencia de función medular tras una lesión medular aguda y grave, caracterizada por parálisis flácida, arreflexia y anestesia por debajo de la lesión. La recuperación se identifica por reaparición de ROT y aumento de tono o espasticidad, y se inicia en torno a la tercera semana de evolución.
- Shock *neurogénico*. Consiste en hipotensión y tendencia a la bradicardia, secundarias a una lesión del sistema simpático paravertebral torácico. Es importante tenerla en cuenta en niños que han sufrido un politraumatismo y presentan hipotensión con mala respuesta a expansiones de volumen.

4. ETIOLOGÍA

La cronología en la aparición de las manifestaciones clínicas ayuda a establecer la causa de la lesión y la urgencia en su abordaje diagnóstico y terapéutico. Así, las mielopatías se dividen en:

- *Agudas*. El déficit se instaura en minutos u horas y, generalmente, se inicia con una fase de *shock* medular.
- *Subagudas*. El déficit se instaura en días. También pueden presentarse con una fase de *shock* medular.
- *Crónicas*. El déficit se instaura en semanas o meses.

Las principales causas de mielopatía en función de su cronología de aparición se exponen a continuación.

4.1. Mielopatías agudas

4.1.1. Inflammatorias

Ver **Tabla 2** para el diagnóstico diferencial.

Definición de mielitis transversa aguda idiopática (MTA). Es un síndrome medular inmunomediado que se manifiesta con síntomas motores, sensitivos y disautonómicos de instauración relativamente abrupta. Se asocia a dolor hasta en el 60% de los casos. El término *transversa* no hace referencia a la extensión, sino a la alteración sensitiva en banda que se produce por el nivel sensitivo. Predomina en niñas, con picos de incidencia de 0-2 años y 5-17 años. Supone el 20% de todos los síndromes desmielinizantes en Pediatría. Suele estar precedida por una infección banal 3 semanas antes, y en otras ocasiones por traumatismos leves, vacunas o reacciones alérgicas. Para realizar el diagnóstico diferencial de sus causas es imprescindible realizar una RM cerebral, estudiar BOC e índice de IgG en LCR, así como determinar anticuerpos específicos. Actualmente se pueden determinar los anticuerpos antiaquaporina (AQP4) y antiglicoproteína de la mielina de los oligodendrocitos (MOG). La identificación de nuevos anticuerpos en el futuro podría modificar la clasificación nosológica actual.

- **Desmielinizantes**

- **Encefalomielitis aguda diseminada (EMAD)**. Es una enfermedad desmielinizante monofásica y multifocal típica de niños y adultos jóvenes. Suele estar precedida de un cuadro infeccioso banal y

Tabla 2. Claves diagnósticas de las principales mielitis agudas inflamatorias.

	EMAD	EM	NMOSD	PFA
Infección vírica previa	+++	+	+	++
Evolución neurológica	Días/Semanas	Crónica	Aguda/Crónica	Horas/Días
Clínica:				
• Déficit motor	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Siempre
• Déficit sensitivo	Frecuente	Frecuente	Presente	Mínimo
• Disfunción esfinteriana	Frecuente	No frecuente	Presente	Posible
• Encefalopatía	Sí	No	No	No
LCR				
• Leucocitos	+ / ++	+	++	++
• Proteínas	Normal a ↑	Normal	Normal a ↑	Normal a ↑
• BOC	- / +	90%	15%	-
• Índice IgG	Elevado	60% elevado	No elevado	-
Suero				
• Anti-MOG	+		+	-
• Anti-AQP4			+	-
RM				
• Espinal	Lesiones amplias y confluyentes de SB	< 2 segmentos, periféricos, haces P y L	> 3 segm./l. periféricas	Lesión extensa de SG y edema (precoz)
• Cerebral	Lesiones amplias y confluyentes de SB y GB	SB periventricular, yuxtacortical, infratentorial	60% NO, HT y TE	TE (puente)
EMG/ENG anomalías	No	No	No	Presentes

EMAD: encefalomiélitis aguda diseminada; **EM:** esclerosis múltiple; **NMOSD:** trastorno del espectro neuromielitis óptica; **PFA:** parálisis flácida aguda; **TE:** troncoencéfalo; **HT:** hipotálamo; **SG:** sustancia gris; **GB:** ganglios de la base; **SB:** sustancia blanca; **NO:** nervio óptico; **L:** lesión; **Segm:** segmentos.

ser multifocal. Siempre se acompaña de encefalopatía. Excepcionalmente puede ser multifásica (2 episodios de EMAD separados al menos 3 meses), pero con 3 o más episodios hay que replantear el diagnóstico. De hecho, en el seguimiento posterior, el 25% de los pacientes cumple criterios de EM.

– **Esclerosis múltiple (EM).** Se caracteriza por episodios inflamatorios recurrentes del sistema nervioso central (SNC). Menos del 5% de los pacientes debutan en

la infancia y en el 10% el primer brote es una MTA. La lesión medular se extiende menos de 2 segmentos vertebrales. La mielopatía suele ser incompleta, lo que se traduce en sintomatología asimétrica. En la fase aguda, las lesiones en la RM captan contraste en forma de anillo, nódulo o salpicada. Ante una primera lesión medular, la existencia de 2 o más lesiones cerebrales en la RM cerebral implica un riesgo del 88% de evolución a EM en los siguientes 20 años, mientras que si la neuroimagen es normal, el riesgo disminuye a un 19%.

– *Trastorno del espectro neuromielitis óptica (Neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)*. Es una enfermedad inflamatoria recurrente del SNC que afecta especialmente a los nervios ópticos y a la médula espinal, así como a otras áreas cerebrales (hipotálamo, área postrema y sustancia gris periacueductal). El 3-5% de los casos debuta en la infancia y el 30-50% lo hace con una MTA. La lesión se extiende más de 3 segmentos vertebrales, aunque puede haber mielitis extensa (EMAD) y, hasta en el 15%, EM. Está ampliamente asociada con otras enfermedades autoinmunes. Aunque el biomarcador clásico de la NMOSD han sido los anti-AQP4 en suero, en la infancia hay una alta prevalencia de detección de anti-MOG (NMOSD-like). Los casos seronegativos se diagnostican mediante criterios clínicos y de neuroimagen.

– *Síndromes asociados a anticuerpos anti-MOG*. El 50% se producen tras una infección vírica. Las manifestaciones clínicas en niños abarcan EMAD, neuritis óptica, mielitis aguda y NMOSD-like. Solo el 9% están asociados a otras enfermedades autoinmunes. La persistencia de anti-MOG en suero se relaciona con el riesgo de recurrencia.

• **Infecciosas**

– *Parálisis flácida aguda (PFA)*. Es la afectación del asta anterior de la médula a los 3-5 días de una infección viral. Por la similitud con la poliomielitis también se habla de *polio-like*. Puede asociar rigidez de cuello y dolor antes o junto con la aparición de la debilidad y la arreflexia. Suele

tener un inicio asimétrico y es posible la implicación del troncoencéfalo (pares craneales, función bulbar), sin afectación de funciones superiores. Desde 2014, se ha visto incrementada su incidencia debido a la infección por los enterovirus D68 y A71. El mecanismo patogénico es infeccioso e inflamatorio.

– *Mielitis infecciosa aguda por virus, bacterias, hongos o parásitos*. Se asocia a meningismo, fiebre y, en ocasiones, *rash* cutáneo específico (Lyme, herpes zóster, *rash* vesiculoso peribucal y palmo plantar del enterovirus 71). Es importante conocer los patógenos endémicos de cada zona, la inmunocompetencia del paciente y el ambiente epidémico familiar. El LCR es inflamatorio (pleocitosis con neutrofilia, elevación de proteínas e hipoglucorraquia). La identificación del agente causal mediante PCR es el método más sensible para su diagnóstico.

• **Asociadas a enfermedad sistémica**

Como lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Sjögren, síndrome antifosfolípido, sarcoidosis o enfermedad de Beçhet. Son poco frecuentes en niños, pero estas enfermedades pueden debutar con afectación del SNC, por lo que se deben tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de las mielitis antes de considerarlas idiopáticas. Para su diagnóstico deben cumplir unos criterios clínico-analíticos específicos.

• **Idiopáticas**

Suponen la causa más frecuente, una vez descartadas el resto de las entidades.

4.1.2. No inflamatorias

• **Traumatismo medular (ver shock medular)**

En este apartado cabe destacar el concepto de SCIWORA (*Spinal Cord Injury Without Radiographic Abnormality*). Es una lesión medular traumática sin anomalías radiológicas. Es un tipo de lesión casi exclusiva de los niños, por ser mayor en ellos la movilidad de la columna y el nivel de unión del continente osteoligamentoso.

• **Vascular**

La vascularización medular depende de la arteria espinal anterior y dos arterias espinales posteriores y sus ramas penetrantes. Las alteraciones en la vascularización presentan imágenes similares a las mielitis. Pueden ser lesiones hemorrágicas o isquémicas y arteriales o venosas:

- Isquemia medular. Es poco frecuente en niños. El infarto de la arteria espinal anterior produce un síndrome medular anterior devastador, en el que la sintomatología evoluciona en minutos. Otra causa de isquemia medular es la vasculitis.
- Malformaciones vasculares (malformación arteriovenosa, fístulas arteriovenosas durales, cavernomas y telangiectasias capilares). Pueden presentar un curso agudo, subagudo o intermitente.
- Embolismo fibrocartilaginoso. Se debe a la embolización del núcleo pulposo del disco intervertebral que obstruye el flujo vascular. Se desencadena por traumatismos y esfuerzos.

- Hemorragia medular. Secundaria a una rotura vascular, aunque en ocasiones se debe a un infarto venoso hemorrágico.

4.2. Mielopatías subagudas/crónicas

• **Compresión medular**

- *Extrínseca*. Tumores (sarcoma de Ewing, neuroblastoma y linfoma de Hodgkin), hematomas epidurales, abscesos espinales y malformaciones.

– *Intrínseca*

- Tumores intramedulares y extramedulares intradurales (gliomas, neurofibromas y meningiomas). La persistencia de captación de gadolinio meses después de tratar una mielitis debe hacer sospechar una neoplasia.
- Malformaciones medulares (disrafismo espinal).

• **Enfermedades degenerativas genéticas**

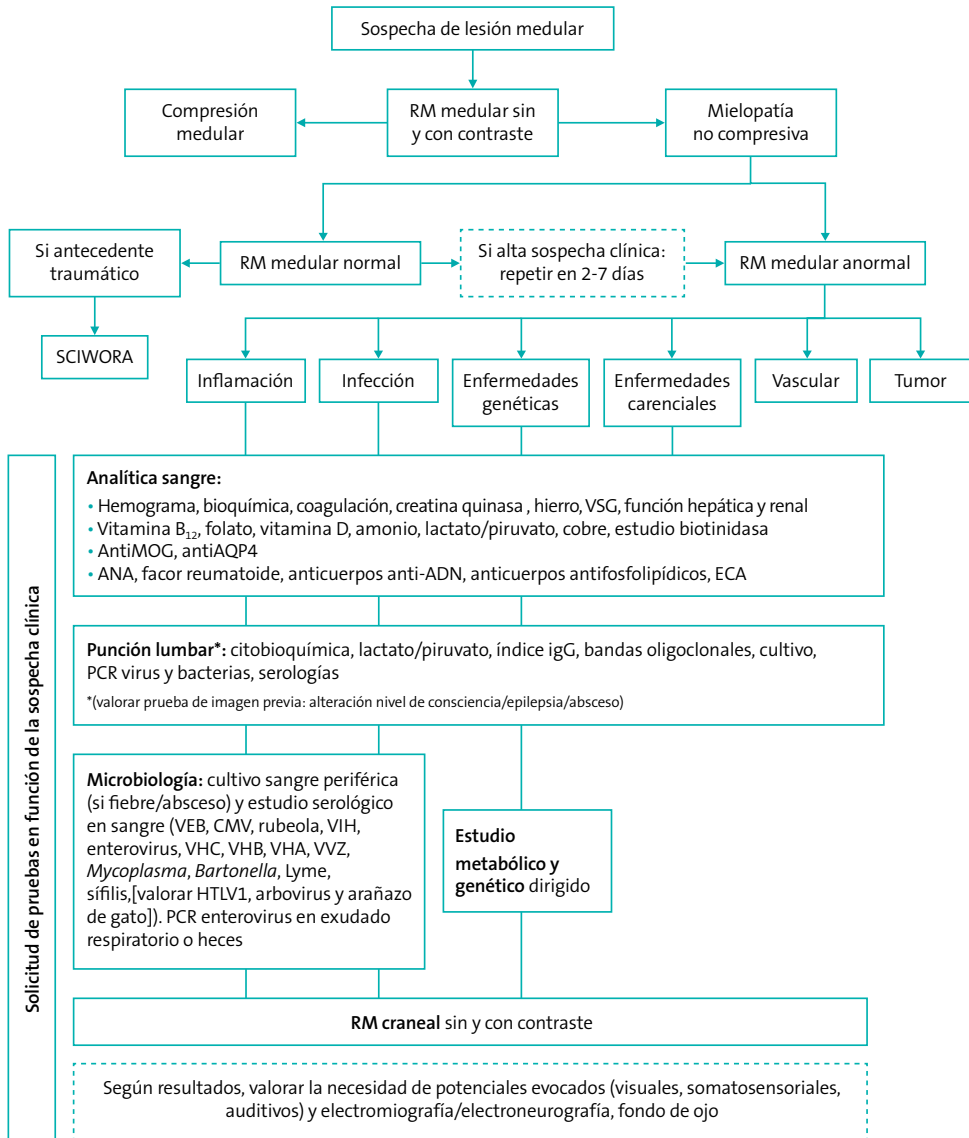
Paraplejía espástica familiar (aislada o asociada a otros trastornos neurológicos) y ataxia de Friedreich (aunque la mielopatía está enmascarada por el resto de las manifestaciones de la enfermedad).

• **Errores innatos del metabolismo**

Enfermedades lisosomales, peroxisomales, mitocondriales y deficiencia de biotinidasa, entre otros.

• **Trastornos carenciales**

El déficit de cobre y vitamina B₁₂ produce una afectación de los cordones posteriores.

Figura 5. Procedimiento en caso de sospecha de lesión medular.


5. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Las pruebas complementarias a realizar vienen detalladas en la **Figura 5**.

6. TRATAMIENTO

El tratamiento de una mielopatía aguda se basa en la etiología. Ante una compresión medular hay que contactar con neurocirugía.

En una mielopatía infecciosa se pautará un tratamiento empírico (según los posibles agentes causales) hasta obtener la confirmación microbiológica. En las mielopatías inflamatorias o las que asocien con edema importante, como en compresión aguda o isquemia, se administrarán corticoides endovenosos.

En las MTA hay que iniciar precozmente el tratamiento con metilprednisolona endovenosa 30 mg/kg/día (máximo 1 g/día), durante 5 días y continuar con prednisona oral 1-2 mg/kg/día en pauta descendente durante 1 mes. Se puede asociar inmunoglobulinas (2 g/kg/día, de 2 a 5 días) inicialmente o ante respuesta insuficiente a los corticoides. En los casos de extrema gravedad, mala respuesta a corticoides o contraindicación de estos, se empleará plasmaféresis.

Se debe hacer una valoración multidisciplinar de los pacientes con patología medular para identificar y tratar posibles complicaciones asociadas: espasticidad; disfunción vesical, gastrointestinal y sexual; disregulación autonómica; dolor neuropático; déficit de vitamina D; osteoporosis y nefrolitiasis.

El pronóstico de recuperación es variable y depende tanto de la etiología como de la extensión de la lesión.

BIBLIOGRAFÍA

- Absoud M, Greenberg BM, Lim M, Lotze T, Thomas T, Deiva K. Pediatric transverse myelitis. *Neurology*. 2016;87(9 Suppl 2):S46-S52.
- Arroyo HA. Mielopatías agudas no traumáticas en niños y adolescentes. *Rev Neurol*. 2013;57 Suppl 1:S129-S138.
- Cole J, Evans E, Mwangi M, Mar S. Acute disseminated encephalomyelitis in children: an updated review based on current diagnostic criteria. *Pediatr Neurol*. 2019;100:26-34.
- Fenichel GM. Neurología pediátrica clínica. Un enfoque por signos y síntomas. 6.ª edición. Madrid: Elsevier; 2010.
- Kunam VK, Velayudhan V, Chaudhry ZA, Bobinski M, Smoker WRK, Reede DL. Incomplete cord syndromes: clinical and imaging review. *Radiographics*. 2018;38(4):1201-22.
- Méndez Gallart GT. Asistencia inicial al traumatismo pediátrico. 1.ª edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2013.
- Murphy OC, Pardo CA. Acute flaccid myelitis: A clinical review. *Semin Neurol*. 2020;40(2):211-8.
- Tenenbaum S, Yeh EA; Guthy-Jackson Foundation International Clinical Consortium (GJCF-ICC). Pediatric NMOSD: A review and position statement on approach to work-up and diagnosis. *Front Pediatr*. 2020;8:339.
- Theroux LM, Brenton JN. Acute transverse and flaccid myelitis in children. *Curr Treat Options Neurol*. 2019;21:64.

Enfoque diagnóstico del lactante hipotónico

Itxaso Martí Carrera⁽¹⁾, Miguel Lafuente Hidalgo⁽²⁾

⁽¹⁾Unidad de Neuropediatría. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Donostia. Donosti-San Sebastián

⁽²⁾Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Martí Carrera I, Lafuente Hidalgo M. Enfoque diagnóstico del lactante hipotónico. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:217-225.



1. INTRODUCCIÓN

La hipotonía es un signo clínico que se define como la disminución de la resistencia al movimiento pasivo, que produce un incremento de los rangos del movimiento articular. Puede deberse a múltiples etiologías: puede ser transitoria en enfermedades sistémicas agudas en neonatos (infecciones, por ejemplo) o secundaria a enfermedades graves del sistema nervioso central (SNC) o periférico. En neonatos y lactantes pequeños puede ser el signo clínico más específico; sin embargo en los niños más mayores suele ir asociado a otros signos más relevantes para el diagnóstico, por lo que cuando hablamos del niño hipotónico, como signo guía principal, nos referimos a los primeros.

Hay que diferenciar bien la hipotonía de la debilidad muscular. Esta última se define como “la disminución de la máxima fuerza que puede ser generada”. El lactante con debilidad asocia siempre hipotonía, pero la hipotonía no siempre asocia debilidad, y la presencia de debilidad es siempre patológica.

Clásicamente se ha distinguido entre *hipotonía paralítica*, cuando la debilidad es el signo

principal asociado a la hipotonía, e *hipotonía no paralítica*, cuando asocia disfunción del SNC. En este último, la debilidad no será el signo principal, pero en algunos casos puede estar presente (por ejemplo, en la encefalopatía hipóxico-isquémica). Por ello, preferimos la clasificación de *hipotonía de origen periférico* (cuando nos refiramos a la afectación del sistema nervioso periférico) e *hipotonía de origen central* (cuando exista afectación a cualquier nivel de SNC). En la **Tabla 1** se recogen las etiologías más frecuentes.

Aproximadamente el 60-80% de los casos son de origen central y el 15-30% de origen periférico. A pesar de que estos últimos son los menos frecuentes, hoy en día es primordial una detección y diagnóstico precoces, ya que una de las principales etiologías de la hipotonía periférica es la atrofia muscular espinal (AME), para la cual existe un tratamiento específico, cuya efectividad dependerá del tiempo que se tarde en administrarlo. Por lo tanto, la detección y diagnóstico de una hipotonía de origen periférico se ha convertido en una verdadera emergencia médica.

Tabla 1. Etiologías principales, porcentaje aproximado y prueba que puede llevar al diagnóstico

Etiología	Porcentaje aproximado	Prueba complementaria
Hipotonía de origen SNC	63%	
Encefalopatía hipóxico-isquémica	19%	RMN, aEEG
Síndromes genéticos-cromosómicos	31%	
Trisomía 21	13%	Cariotipo
Síndrome de Prader-Willi	5%	Estudio metilación
Otros síndromes cromosómicos	4%	array CGH / cariotipo
• Trisomía 18		
• Trisomía 13		
• Del1p36		
• Del22q11		
• Síndrome de Williams		
• Síndrome de Smith-Magenis		
• Síndrome de Wolf-Hirschhorn		
• Otros		
Otros síndromes con rasgos dismórficos		
• X frágil	9%	Gen <i>FMR1</i>
• Síndrome de Kabuki		Gen <i>MLL2/KDM6A</i>
• Sotos		Gen <i>NSD1</i> / array CGH
• Síndrome de Smith-Lemli-Opitz		
• Otros		
Anomalías congénitas del SNC	13%	RMN cerebral
• Errores innatos del metabolismo	3%	
• Trastornos peroxisomales		AGCML / Estudio genético
• Síndrome de Smith-Lemli-Opitz		7DHC / gen <i>DHRC7</i>
• Otros		
Hipotonía de origen periférico		
Atrofia muscular espinal	3%	Del exón 7 gen <i>SMN1</i>
• Miopatías congénitas	5%	Biopsia muscular / RMN muscular / estudio genético
• Miopatía <i>central-cores</i>		
• Miopatía nemalínica		
• Miopatía centronuclear		
• Miopatía miotubular		
• Miopatía <i>multiminicore</i>		
Distrofia miotónica congénita	4%	EMG materno / gen <i>DMPK</i>
• Distrofias musculares congénitas	2%	CK / biopsia muscular / RMN muscular / estudio genético
• DM por déficit de merosina		
• DM tipo Ullrich o déficit en colágeno VI		
• Distroglicanopatías		
• Síndrome de Walker-Warburg		
• Enfermedad de músculo-ojo-cerebro		
• Otras		

Anomalías de la unión neuromuscular Miastenia neonatal transitoria Miastenias congénitas	0,4%	Ac RACH maternos Estudio genético / EMG
Neuropatías	1,4%	VCN / EMG / estudio genético
Miopatías metabólicas Enfermedad de Pompe M. mitocondriales Déficit de carnitina		Actividad maltasa ácida / Gen GAA Biopsia muscular, genética Carnitina
Hipotonía neonatal transitoria	3%	
Origen desconocido	13%	

Modificado de Peredo *et al.*, 2009.

Ac RACH: anticuerpos anti-receptores de acetilcolina; **AGCML:** ácidos grasos de cadena muy larga; **EMG:** electromiograma; **VCN:** velocidades de conducción nerviosa; **7DHC:** 7 dehidrocolesterol.

2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

2.1. Historia clínica

La historia clínica tiene una relevancia fundamental en la orientación diagnóstica y, junto con la exploración, puede orientar la etiología en aproximadamente la mitad de los casos. Debe preguntarse por los antecedentes familiares, los antecedentes prenatales y perinatales y la historia del proceso actual. En la **Tabla 2** se recogen los datos más relevantes por los que se debe preguntar.

2.2. Exploración física

El lactante hipotónico en posición espontánea y en decúbito supino suele presentar una postura en libro abierto de las extremidades inferiores, esto es, caderas abducidas, extremidades inferiores en rotación externa y pegadas a la superficie. Los brazos suelen estar en extensión flácida.

Muchos de los síndromes que se presentan con hipotonía neonatal asocian rasgos dismórficos que puede orientarnos al diagnóstico (**Tabla 1**), como el paladar ojival y los pies equinos en la distrofia miotónica congénita, o la dolicocefalia

y los ojos almendrados en el síndrome de Prader-Willi. También valoraremos si existen deformidades o retracciones a algún nivel.

Otro de los aspectos que nos ayudará mucho a clasificar el cuadro clínico es el grado de contacto, el nivel de alerta o la conducta que presenta el niño. Las causas de origen central suelen asociar menor nivel de alerta, poco contacto ocular, poca expresión facial y poca tendencia al movimiento espontáneo. Si el lactante es capaz de realizar el movimiento de las extremidades en su rango completo cuando está bien despierto, el origen de la hipotonía suele ser central.

Existen diferentes maniobras para evaluar el tono. El niño en supino es traccionado de las manos, a postura en sedestación (maniobra *pull-to-sit*). Si existe hipotonía axial, la cabeza quedará rezagada con respecto al tronco. La hipotonía axial es propia tanto de patología de origen central como de origen periférico. En el caso de presentar hipotonía de extremidades superiores, más propio de enfermedades neuromusculares, estas se estirarán completamente antes de que el tronco del niño comience a despegarse de la camilla. La maniobra de suspensión vertical se reali-

Tabla 2. Datos relevantes que es necesario recoger en la historia clínica.

Antecedentes familiares	Sugestivo de
Consanguinidad	Enfermedades genéticas con herencia AR
Edad progenitores	Mayor riesgo de enfermedades cromosómicas
Muertes prematuras en familiares	EIM
Patología cardíaca	Algunas ENM
Miotonía materna	Distrofia miotónica congénita
Fatigabilidad, pie cavo, debilidad...	ENM
Miastenia materna	Miastenia neonatal transitoria
Abortos de repetición	EIM, aneuploidias, neuromusculares
Antecedentes prenatales	
Infección materna	Infecciones TORCH
Exposición a teratógenos	Malformaciones del SNC
Polihidramnios	ENM con afectación facial
Pocos movimientos fetales	ENM de debut prenatal
Antecedentes perinatales	
Presentación anómala	ENM, mayor riesgo de lesión medular, EHI
Trauma durante el parto	Lesión de médula espinal, EHI
Apgar y pH bajo en el parto	EHI
Convulsiones neonatales	Disfunción SNC
Alteraciones metabólicas (acidosis, hiperamoniemia, hipoglucemia...)	EIM (enfermedad mitocondrial, ciclo de la urea, alteración de la β -oxidación)
Necesidad de ventilación neonatal	Síntomas presentes desde el nacimiento
Alteración de la deglución-succión	Afectación facial al nacimiento
Luxación congénita de caderas	ENM (colagenopatía)
Historia actual	
Aparición progresiva de la hipotonía	Atrofia muscular espinal
Afectación del nivel de alerta	Hipotonía de origen central
Disminución progresiva del nivel de alerta tras periodo libre de síntomas	EIM

EIM: error innato del metabolismo; **ENM:** enfermedad neuromuscular; **EHI:** encefalopatía hipóxico-isquémica.

za sosteniendo al lactante por las axilas en posición vertical. Esta maniobra nos permitirá valorar la fuerza de la cintura escapular (el niño no debe “escurrirse” entre las manos del examinador) y también si existe debilidad de las extremidades inferiores. El niño sano flexionará espontáneamente las piernas y las

acercará hacia el abdomen, mientras que el niño con debilidad las dejará alargadas. En lactantes con afectación del SNC puede verse tendencia a la hiperextensión de extremidades inferiores, con entrecruzamiento de ellas durante esta maniobra. En la maniobra de la suspensión ventral, sujetamos al niño por el

abdomen, en prono. En el niño sin hipotonía, el tronco debe quedar en horizontal, con elevación de la cabeza y flexión de las piernas sobre el abdomen. En el niño con hipotonía axial, la cabeza caerá hacia abajo, y si existe debilidad de extremidades, las extremidades colgarán también.

Ante la falta de colaboración en el caso del lactante o neonato, evaluaremos la fuerza con los movimientos gravitatorios (como la suspensión axilar o ventral) y a través el estímulo táctil o utilizando los reflejos arcaicos. En los casos de hipotonía de origen central, los movimientos espontáneos son menores que al estímulo y la movilidad de las extremidades es completa al provocar los reflejos arcaicos. Además, veremos poca debilidad con respecto al grado de hipotonía axial. Sin embargo, en la hipotonía de origen en sistema nervioso periférico, la movilidad espontánea al estímulo y en los reflejos arcaicos suele estar disminuida y es similar en todas las situaciones, reflejando debilidad. La fuerza también puede ser evaluada observando el llanto, la succión, la expresión facial y el esfuerzo respiratorio. Evaluaremos también, si existe debilidad facial o alteración de la motilidad ocular. Es importante clasificar si la debilidad es de predominio proximal (debilidad en cintura escapular o pelviana), distal (pies y manos) y con o sin compromiso facial, para orientar el diagnóstico etiológico.

Los reflejos osteotendinosos estarán vivos en el caso de hipotonía de origen central, ausentes en las enfermedades de nervio periférico y de motoneurona y pueden ser normales en muchas miopatías y anomalías cromosómicas. La presencia de fasciculaciones linguales es un signo de denervación sugestivo de atrofia muscular espinal.

No olvidaremos el examen físico general para descartar otras anomalías congénitas (alteraciones cardíacas, criptorquidia, etc.), presencia de insuficiencia respiratoria o visceromegalias.

3. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

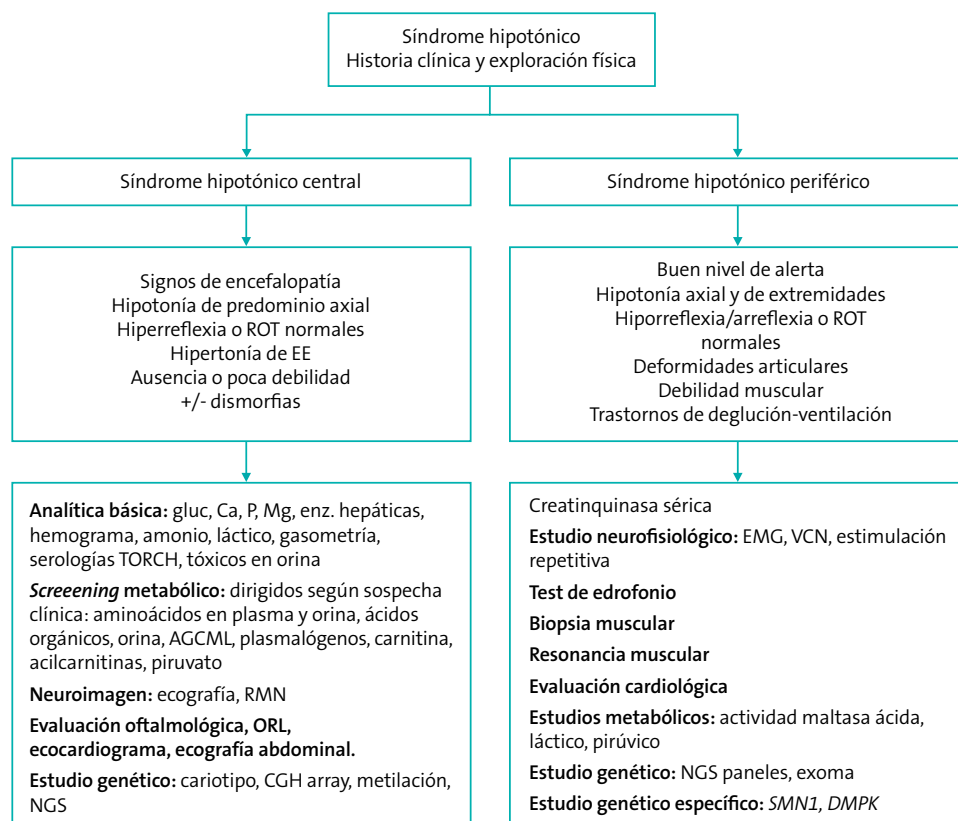
Antes de solicitar pruebas complementarias, tendremos que clasificar el cuadro en síndrome hipotónico central o periférico, ya que el estudio a realizar difiere considerablemente (Figura 1).

Sin embargo, en ocasiones no es sencillo hacer esta distinción, ya que se superponen características de ambos cuadros, como en algunas distrofias musculares congénitas (dístroglicanopatías) donde existe afectación neuromuscular y se pueden presentar malformaciones cerebrales asociadas, o también en pacientes con enfermedades neuromusculares que tienen dificultades en el parto y sufren algún tipo de lesión aguda en SNC, lo cual puede llevar a confusión en el momento de localizar.

Otra situación que en ocasiones es difícil de diagnosticar son las lesiones medulares: en este caso el nivel de conciencia y la conducta del niño son absolutamente normales. Además, aunque posteriormente aparecerá una espasticidad en extremidades, inicialmente puede haber hipotonía con debilidad y reflejos osteotendinosos abolidos. La hipoestesia en extremidades y los antecedentes obstétricos nos ayudarán en el diagnóstico.

En el caso de estar ante un cuadro de hipotonía de origen central, realizaremos una analítica básica general para descartar cuadros sistémicos, como sepsis, hipoglucemia u otras

Figura 1. Estudio etiológico a realizar ante un lactante hipotónico.



Modificado de Suárez *et al.*, 2018.

AGCML: ácidos grasos de cadena muy larga; **EE:** extremidades; **EMG:** electromiograma; **NGS:** Next generation sequencing; **ROT:** reflejos osteotendinosos; **VCN:** velocidades de conducción nerviosa; **7DHC:** 7 dehidrocolesterol.

alteraciones iónicas. Las ecografías cerebral, cardíaca y abdominal también nos pueden ayudar a orientar el cuadro. La detección de calcificaciones intracraneales y hepatoesplenomegalia nos hará sospechar una infección congénita por CMV.

Posteriormente tendremos que realizar estudios más específicos según la sospecha clínica: RMN cerebral o medular para descartar lesiones a dicho nivel, estudios metabólicos más

extensos si sospechamos una enfermedad metabólica o estudios genéticos como el cariotipo molecular (array CGH) ante cuadros de hipotonía central y dismorfia.

Frente a la sospecha de un síndrome hipotónico por patología neuromuscular, las pruebas complementarias se dirigirán en esa dirección. La enzima creatina quinasa (CK) elevada nos orientará hacia las distrofias musculares congénitas o en la enfermedad de Pompe, aunque debe

interpretarse con cautela en los neonatos, ya que puede estar elevada transitoriamente en el posparto. Una CK normal no descarta patología neuromuscular (AME, por ejemplo). El estudio electrofisiológico con velocidades de conducción nerviosa (VCN), el electromiograma (EMG) y la estimulación repetitiva pueden ser de gran utilidad en el diagnóstico. El estudio etiológico de las de miopatías congénitas y las distrofias musculares congénitas puede ser complejo y suele ser necesario combinar la RMN muscular, la biopsia muscular y el estudio genético, generalmente con técnicas de secuenciación masiva, como paneles o exoma. Sin embargo, en el caso de sospechar una atrofia muscular espinal, el estudio etiológico es directo: haremos el estudio genético dirigido, buscando la delección de los exones 7 y 8 del gen *SMN1* y número de copias de *SMN2*. Este estudio lo pediremos de manera urgente, ya que el inicio del tratamiento es una emergencia, puesto que es más eficaz cuanto más precoz se inicie.

4. CLAVES DIAGNÓSTICAS

A continuación se describen más detalladamente algunas características clínicas de las entidades más frecuentes dentro del síndrome del lactante hipotónico.

4.1. Atrofia muscular espinal (AME) [OMIM#253300] (ver protocolo Atrofia muscular espinal)

Es una enfermedad neuromuscular por mutaciones en el gen de supervivencia de mononeurona 1 (*SMN1*) en el cromosoma 5q11. En un 96% de los casos se debe a una delección homocigota de los exones 7 y 8 del gen, y en el resto hay una delección en uno de los alelos con una mutación

puntual en el otro alelo. La ausencia de proteína *SMN* provoca una degeneración de las motoneuronas del asta anterior de la médula espinal, produciendo hipotonía y debilidad progresiva. Afecta a 1/11 000 recién nacidos vivos. Clásicamente se clasifican en tipo 0 (debut prenatal), tipo 1 (Werdnig-Hoffmann), 2, 3 y 4 (forma del adulto) según la edad de debut, el máximo hito motor alcanzado y las copias del gen homólogo *SMN2*.

En la forma más frecuente, la tipo 1, la sintomatología se inicia durante los primeros meses de vida, antes de los 6 meses, cuando aparece una debilidad muscular progresiva de predominio en extremidades inferiores, arreflexia osteotendinosa y tórax en campana. La musculatura facial suele estar respetada, con buen contacto visual y fasciculaciones en lengua. Se produce una rápida progresión de la debilidad, con afectación respiratoria y bulbar, que conduce a la muerte antes de los 2 años. En las pruebas complementarias, la CK suele ser normal y el estudio neurofisiológico mostrará signos de denervación. Sin embargo, desde la implantación de terapias génicas modificadoras de la enfermedad, el diagnóstico se convierte en una urgencia médica, ya que el efecto del tratamiento será mayor cuanto menos avanzada esté la enfermedad. Por tanto, ante la sospecha clínica de estar ante una atrofia muscular espinal, se debe pedir directamente el estudio por MLPA o qPCR del gen *SMN1* y *SMN2* de manera urgente para que, si se confirma, se pueda iniciar precozmente el tratamiento.

4.2. Distrofia miotónica congénita tipo 1 [OMIM#160900]

La distrofia miotónica congénita tipo 1 o enfermedad de Steinert es un trastorno con herencia autosómica dominante, con fenómeno de an-

tipificación, debido al aumento del número de copias del triplete CTG del gen *DMPK* situado en el cromosoma 9q13.3. La forma congénita suele tener un número de repeticiones superior a 1000. El fenómeno de anticipación suele ser mayor si la transmisión es materna, por lo que en las formas congénitas la madre suele ser frecuentemente afecta leve (incluso no diagnosticada). Durante la gestación pueden detectarse polihidramnios o disminución de los movimientos fetales. En el periodo neonatal suelen presentar hipotonía y debilidad generalizada. Presentan amimia facial, paladar ojival y, en formas graves, pies en equino y contracciones articulares. Existe dificultad respiratoria y afectación diafragmática que requiere frecuentemente ventilación asistida. La miotonía es excepcional en el neonato o lactante, por lo que es recomendable estudiarla en la madre. A largo plazo, las formas neonatales suelen presentar discapacidad intelectual asociada.

4.3. Síndrome de Prader-Willi [OMIM#176270]

Es un síndrome de genes contiguos, resultado de la deleción de la copia de origen paterno del gen *SNRP*, con impronta, y otros genes dentro de la región 15q11-13. Se caracteriza por hipotonía neonatal grave, con pocos movimientos espontáneos, llanto y succión débil, aunque no existe debilidad muscular asociada. Presentan unos rasgos dismórficos que pueden ser sutiles al nacimiento, como ojos almendrados, diámetro bitemporal estrecho y pies y manos pequeños. En periodo neonatal suelen tener dificultades para la alimentación, aunque a largo plazo tienen tendencia a la hiperfagia y la obesidad. Asocian estatura baja, hipogonadismo hipogonadotrófico y retraso del desarrollo con discapacidad intelectual y trastorno de comportamiento en algunos casos.

4.4. Miopatías congénitas

Es un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias del músculo, que suelen manifestarse al nacimiento con anomalías estructurales características de las fibras musculares. Se presentan desde el periodo neonatal o lactante con hipotonía periférica, debilidad muscular proximal y retraso motor de gravedad variable. Muchas de ellas asocian debilidad facial con o sin ptosis palpebral y afectación bulbar y respiratoria, y algunas presentan oftalmoparesia. Suelen tener sensibilidad y cognición normales. En las pruebas complementarias, la CK puede ser normal o ligeramente aumentada, y el EMG puede mostrar un patrón miopático. El diagnóstico y la clasificación de los diferentes tipos se logra con la biopsia muscular, la RMN muscular y los estudios genéticos extensos con técnicas de secuenciación masiva (exoma, paneles de genes). Hoy en día, su tratamiento es sintomático.

4.5. Enfermedad de Pompe [OMIM#232300]

Trastorno de almacenamiento del glucógeno tipo II, causado por mutaciones homocigotas o doble heterocigotas en el gen de la α -1,4-glucosidasa o maltasa ácida, localizada en el cromosoma 17q25. Tiene una herencia autosómica recesiva. La forma infantil clásica de este trastorno lisosomal es la enfermedad de Pompe, que se caracteriza por cardiomiopatía hipertrófica e hipotonía y debilidad muscular grave. Puede asociar macroglosia, dificultades para la deglución y hepatomegalia progresiva. Las CK suelen estar elevadas. El diagnóstico se realiza estudiando la actividad enzimática de los linfocitos en sangre seca, en muestras de fibroblastos o en vellosidades coriónicas. Es necesaria la confirmación con estudio genético y

debe hacerse diagnóstico diferencial con la AME tipo 1 y la miocardiopatía hipertrófica idiopática. Existe terapia enzimática de sustitución.

4.6. Distrofias musculares congénitas (DMC)

Enfermedades musculares hereditarias muy heterogéneas. Su diagnóstico se basa en criterios histológicos (signos distróficos en músculo) y clínicos (de inicio neonatal o durante la infancia precoz, antes de adquirir la marcha). Los lactantes presentan hipotonía, movilidad disminuida y retraso o estancamiento del desarrollo motor. Son enfermedades progresivas, con frecuente aparición de retracciones articulares, rigidez y deformidad de columna, insuficiencia respiratoria y, en algunas formas, afectación cardíaca. Los valores de CK permiten orientar el diagnóstico. Las formas con aumento marcado de CK guían hacia la DMC con déficit de merosina (gen *LAMA2*) y las distroglicanopatías, muy heterogéneas genéticamente. Ambas pueden asociar anomalías cerebrales y discapacidad intelectual (frecuente en las distroglicanopatías) o limitarse a la sustancia blanca cerebral, sin deterioro cognitivo (merosinopatías). La biopsia muscular ayuda en el diagnóstico detectando el déficit de merosina o la glicosilación anómala de distroglicano. Las formas de DMC sin aumento importante de CK no presentan afectación cerebral y se diagnostican frecuentemente gracias a la identificación de signos clínicos como hiperlaxitud distal en la DMC de Ullrich (genes *COL6*), rigidez espinal selectiva y fallo respiratorio en las selenopatías (gen *SEPN1*) o *drop-head* en las laminopatías (gen *LMNA*). La resonancia magnética muscular es muy útil para confirmar la sospecha clínica y orientar casos difíciles. El diagnóstico genético se realiza generalmente con paneles de genes musculares o con exoma. El tratamiento, hoy en día, es sintomático.

BIBLIOGRAFÍA

- Finkel R.S, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham R, *et al.* Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul. Disord.* 2019;28(3):197-207.
- Gabau E, Baena N, Caixàs A, Novell R, Guitart M. Síndrome de Prader-Willi. En: Pérez de Nanclares G y Lapunzina P (eds.). *Enfermedades de impronta. Guías de buena práctica clínica*; 2015. p 147-180.
- Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, *et al.* Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul. Disord.* 2018;28(2): 103-115.
- Natera de Benito D, Ortez O, Carrera-García L, Expósito J, Bobadilla E, Nascimento A. Diagnóstico y tratamiento de las miopatías congénitas [en línea]. Disponible en: <https://www.medicinabuenosaires.com/indices-de-2010-a-2019/volumen-79-ano-2019-suplemento-3-indice/diagnostico/>
- North K N, Wang CH, Clarke N, Jungbluth H, Vainzof M, Dowling JJ, *et al.* Approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Neuromuscul Disord.* 2014;24(2):97-116.
- Peredo D E, Hannibal M C. The floppy infant: evaluation of hypotonia. *Pediatr Rev.* 2009;3: e66-e76.
- Quijano-Roy S, Gómez-García de la Banda M. Distrofias musculares congénitas. *Rev. Médica Clínica Las Condes.* 2018;29(5):530-543.
- Suárez B, Araya G. Síndrome hipotónico como manifestación de enfermedad neuromuscular hereditaria en la infancia. *Rev. Médica Clínica Las Condes.* 2018;29(5): 502-511.

Hiperckemias y distrofias musculares

Laura Costa Comellas⁽¹⁾, Miguel Ángel Fernández-García⁽²⁾, Mireia Álvarez Molinero^(1,3), David Gómez Andrés⁽¹⁾, Francina Munell⁽¹⁾

⁽¹⁾ Unidad de Neurología Pediátrica. Euro-NMD. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

⁽²⁾ Sección de Neuromuscular pediátrica. Departamento de Neurociencias. Evelina Children's Hospital. Londres.

⁽³⁾ Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona

Costa Comellas L, Fernández-García MA, Álvarez Molinero M, Gómez Andrés D, Munell F. Hiperckemias y distrofias musculares. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:227-241.



1. HIPERCKEMIA

La creatina kinasa (CK) es una enzima que se encuentra en forma de tres isoenzimas: CK-MM en músculo esquelético, CK-MB en miocardio y CK-BB en cerebro. Cuando determinamos la CK en sangre, las tres isoformas son tenidas en cuenta. Los valores normales de CK varían en función del tipo de test en el laboratorio y de factores dependientes del individuo: sexo (los varones tienen niveles más elevados), edad (elevación inmediata al nacer o en los primeros días de vida con estabilización posterior durante la infancia, disminución con la edad en los adultos), etnia (personas descendientes de africanos tienen niveles más altos que las de origen caucásico) y realización de ejercicio (el ejercicio intenso puede elevar transitoriamente los niveles de CK con un pico máximo a las 24 horas y normalización en 1-2 semanas).

La hiperCKemia se define por valores elevados de CK, generalmente por encima de **1,5 veces el valor superior de la normalidad para la población, etnia y sexo del individuo**. La hiperCKemia es un marcador bioquímico de una posible enfermedad neuromuscular; sin embargo, su ausencia no excluye la presencia de un trastorno

neuromuscular. Es importante considerar una determinación repetida de CK, especialmente en aquellos pacientes en los que se determine una elevación leve y se encuentren asintomáticos y no presenten otros signos clínicos, con el fin de confirmar la presencia de hiperCKemia antes de indicar pruebas diagnósticas más invasivas. **Se recomienda en estos casos una segunda determinación, al menos separada 1 mes con respecto a la primera, y en condiciones de reposo relativo en los 3-5 días anteriores a la extracción.**

Conviene recordar también que la presencia de un valor normal de CK no excluye la presencia de enfermedad neuromuscular, particularmente si en nuestro examen clínico existen signos indicativos, y no debería frenar la derivación para estudio u otras pruebas complementarias que se consideren necesarias para llegar a un diagnóstico.

1.1. HiperCKemia en Urgencias

Existen determinados motivos de consulta en la Urgencia Pediátrica que deben hacernos sospechar una afectación muscular y para los que deberemos considerar solicitar una CK:

- Aparición brusca o subaguda de dolor muscular y mialgias.
- Incapacidad funcional, debilidad o déficit motor no focal.
- Rechazo de la marcha en lactantes o niños pequeños.
- Mioglobinuria, aspecto oscuro de la orina (color “coca-cola”).

El hallazgo de hiperCKemia en Urgencias, en ausencia de la sintomatología anterior, puede constituir la primera pista del diagnóstico de una enfermedad neuromuscular subyacente. La mayor parte de las enfermedades neuromusculares no van a tener una presentación aguda. Sin embargo, algunas de estas enfermedades pueden cursar con episodios de rabdomiolisis aguda y puede ser necesaria la monitorización de los niveles de CK en caso de presentar algunos de los síntomas anteriores.

Una elevación de CK con síntomas en Pediatría debe hacernos pensar en:

a. Rabdomiolisis: es el resultado de un proceso de necrosis muscular que resulta en la liberación de CK y mioglobina al torrente sanguíneo. Los síntomas clínicos acompañantes suelen ser dolor muscular (con incapacidad funcional y debilidad en muchas ocasiones), inflamación o edema muscular y, muy característicamente, una orina oscura (color “coca-cola”). La CK en estos casos suele elevarse $>50\,000$ IU/l, aunque valores >5000 IU/l o de $10\times$ por encima de su valor de referencia deberían ponernos al menos en alerta ante la presencia de síntomas compatibles. Supone inmediatamente un criterio de ingreso

(en planta o UCI) para monitorización (particularmente renal), medidas de prevención (asegurar hidratación abundante) y tratamiento. Las causas más frecuentes en niños son las miositis virales, los traumatismos y, de manera menos habitual, miopatías metabólicas, toxicidad medicamentosa y enfermedades inflamatorias. La persistencia de valores basales de CK elevados o la recurrencia de estos episodios debe hacernos sospechar que el evento sufrido ha sido en el contexto de una posible causa neuromuscular subyacente.

b. Miositis viral: la causa más frecuente de hiperCKemia en las Urgencias pediátricas. Se trata de un cuadro de instauración aguda/subaguda de dolor muscular y mialgias generalizadas que conduce a incapacidad funcional y rechazo de la marcha. Se produce en contexto de fiebre, malestar general, en ocasiones cefalea y un antecedente de infección reciente (ya sea respiratoria, gastrointestinal o de otro tipo). Su pico de incidencia son los 3-7 años. Se asocia muy frecuentemente al virus influenza, aunque también se ha descrito en parainfluenza, adenovirus, enterovirus, citomegalovirus, parvovirus B19, virus de Epstein-Barr, VIH, hepatitis y *Campylobacter*. Su evolución es favorable y el cuadro es de curso autolimitado, mejorando con tratamiento antiinflamatorio y asegurando una buena hidratación y mantenimiento de diuresis, como prevención de rabdomiolisis.

1.2. HiperCKemia crónica

La importancia de la hiperCKemia reside en que puede constituir la manifestación principal de una distrofia muscular o de otras enfermeda-

des en fases iniciales. Sin embargo, el diagnóstico diferencial es amplio:

- **Enfermedades que afectan al músculo** (distrofias musculares, algunas miopatías congénitas, algunas miopatías metabólicas, miopatías inflamatorias —dermatomiositis juvenil— o miopatías tóxicas) o portadores asintomáticos (mujeres portadoras de distrofinopatía).
- **Otras enfermedades neuromusculares** (aunque presentan valores menos elevados: enfermedades de motoneurona, neuropatías crónicas, enfermedades de la unión neuromuscular o miastenias).
- **Ejercicio intenso o traumatismo muscular:** inyección intramuscular, estatus epiléptico o distónico, electromiografía, cirugía, etc.
- **Embarazo o periodo perinatal inmediato.**
- **Enfermedades sistémicas** que pueden cursar con elevación de CK: alteraciones endocrinas (hipertiroidismo, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo), trastornos del tejido conectivo, afectación cardiopulmonar (infarto de miocardio, tromboembolismo pulmonar), fallo renal agudo, celiacía, neoplasias, etc.
- **Medicaciones** (estatinas, antirretrovirales, fibratos, betabloqueantes, clozapina y otros neurolépticos, bloqueantes de los receptores de angiotensina, hidroxiclороquina, isotretinoína, infliximab) y **tóxicos** (alcohol, heroína, cocaína).
- **HiperCKemia idiopática:** paciente asintomático, sin antecedentes familiares que se puedan correlacionar con enfermedad

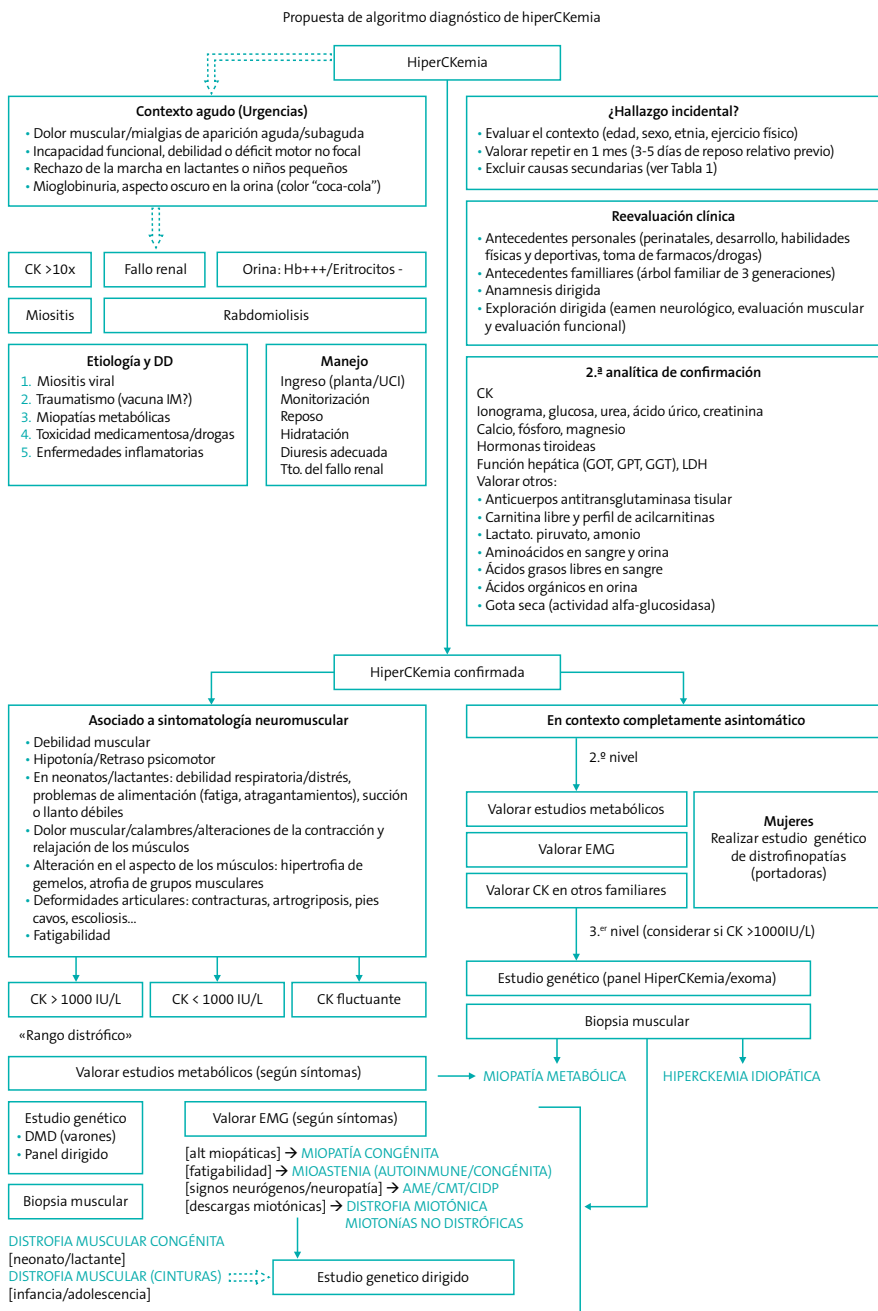
neuromuscular y cuyas pruebas complementarias (incluyendo el examen neurológico, EMG y/o biopsia) no han mostrado anomalías significativas.

En la **Figura 1** se incluye una propuesta de algoritmo para la evaluación de la hiperCKemia. El punto clave es la evaluación clínica dirigida a evaluar si el paciente está realmente asintomático (aparte de una exploración neurológica completa, es particularmente importante descartar clínica perinatal de enfermedades neuromusculares, retraso motor, marcha de puntillas, caídas, etc., y evaluar las capacidades motoras actuales y la participación deportiva), aclarar la cronología de los síntomas, si existen causas secundarias (especialmente importante es la toma de fármacos, drogas o suplementos dietéticos o productos de herboristería) o precipitantes y si existen antecedentes familiares (diagnosticados o no).

Como normal general, una CK >1000 UI/l debe animarnos a perseguir un diagnóstico. Valores inferiores deben tomarse probablemente con mayor precaución y valorar el riesgo-beneficio de seguir escalando en pruebas diagnósticas. Ante un individuo con elevación de CK crónica o antecedente de episodio de rhabdmiolisis, cuya etiología todavía no ha sido aclarada, es conveniente que:

- **Cirugías:** ante procedimientos anestésicos, debe constar en su historial médico el posible riesgo de hipertermia maligna, lo cual será tenido en cuenta por Anestesia para el manejo intraoperatorio del paciente.
- **Medicamentos:** ciertas medicaciones que podrían provocar o aumentar el daño muscular y por ello es importante consultar con

Figura 1. Abordaje diagnóstico en hiperCKemia



AME: atrofia muscular espinal; **CMT:** Charcot-Marie-Tooth; **CIDP:** siglas del término en inglés "polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica".

su pediatra de cabecera antes de empezar cualquier nueva medicación.

- **Ejercicio:** debemos informar al paciente y a su familia acerca del riesgo individualizado ante actividades físicas extenuantes (que hay que evitar en caso de fiebre, deshidratación, ayuno o condiciones de estrés metabólico) y la necesidad de mantenerse bien hidratado durante las mismas.
- **Educación médica:** debemos educar al paciente y a su familia sobre la identificación de signos tempranos de fallo renal (orina oscura en el contexto de dolor muscular incapacitante) con el fin de garantizar una atención médica precoz.

2. CLASIFICACIÓN DE DISTROFIAS MUSCULARES

Las distrofias musculares son un grupo de enfermedades que se caracterizan por la degeneración progresiva del músculo esquelético caracterizada por la muerte celular (apoptosis y necrosis de fibras musculares) y una regeneración insuficiente que llevan a la sustitución de fibras musculares por tejido adiposo y fibrosis. Esto provoca disminución de la capacidad contráctil del músculo (debilidad) y la aparición de contracturas, que a su vez ocasionan deformidades ortopédicas. La mayoría de los casos presentan afectación respiratoria, debida a la debilidad de la musculatura respiratoria, y muchos también asocian problemas cardíacos. Algunos tipos presentan afectaciones en otros órganos como el sistema nervioso central, musculatura extraocular y sistema gastrointestinal. La destrucción muscular provoca además la elevación de CK sérica y la aparición de signos

de necrosis-regeneración, inflamación y fibrosis en la biopsia muscular y de sustitución grasa y fibrótica del músculo en la RMN muscular.

Las distrofias musculares varían en la edad de debut, su velocidad de progresión y la distribución de su afectación, provocando también un importante grado de variabilidad en sus manifestaciones clínicas. Con el objetivo de facilitar el cuidado y el diagnóstico etiológico, las clasificamos en:

- **Distrofias musculares congénitas:** debut precoz (antes de los 2 años) y debilidad de distribución proximal sin afectación facial.
- **Distrofias musculares de cinturas:** debilidad a nivel proximal de los miembros que comienza tras un periodo libre de síntomas, ya sea en la infancia o en la edad adulta. En ellas, diferenciamos a las **distrofinopatías** (distrofia muscular de Duchenne/Becker) por su alta frecuencia.
- **Distrofia facioescapulohumeral:** distribución asimétrica de la debilidad, afectando la musculatura facial, cintura escapular y la dorsiflexión del pie.
- **Distrofias tipo Emery-Dreifuss:** debut en el preescolar-escolar con debilidad proximal y axial, asociándose típicamente la contractura de la columna vertebral (espina rígida), codos y talón de Aquiles. Se asocia a problemas cardíacos.
- **Distrofias miotónicas:** tienen como hecho común el fenómeno miotónico, aunque su edad de inicio puede ser variable.
- **Enfermedades metabólicas:** con manifestaciones clínicas que se solapan a las de

las distrofias musculares, como la forma muscular de Pompe o algunas miopatías mitocondriales.

A nivel diagnóstico, aparte de la clínica sugestiva, encontraremos elevación de CK en sangre periférica, signos de necrosis-regeneración y fibrosis en la biopsia muscular y un patrón de inflamación e infiltración grasa en la resonancia magnética muscular. El estudio etiológico depende actualmente de la sospecha clínica y las pruebas genéticas, actuando la biopsia muscular y la imagen muscular como pruebas de soporte.

Como en otras enfermedades neuromusculares, **los cuidados en relación con la anestesia** son muy importantes, en parte por la afectación muscular y las complicaciones respiratoria y cardiaca, pero también por la presencia de complicaciones específicas y reacciones adversas a fármacos que requieren una planificación anestésica detallada y específica para cada patología (<https://www.orphananesthesia.eu>).

2.1. Distrofias musculares congénitas (CMD)

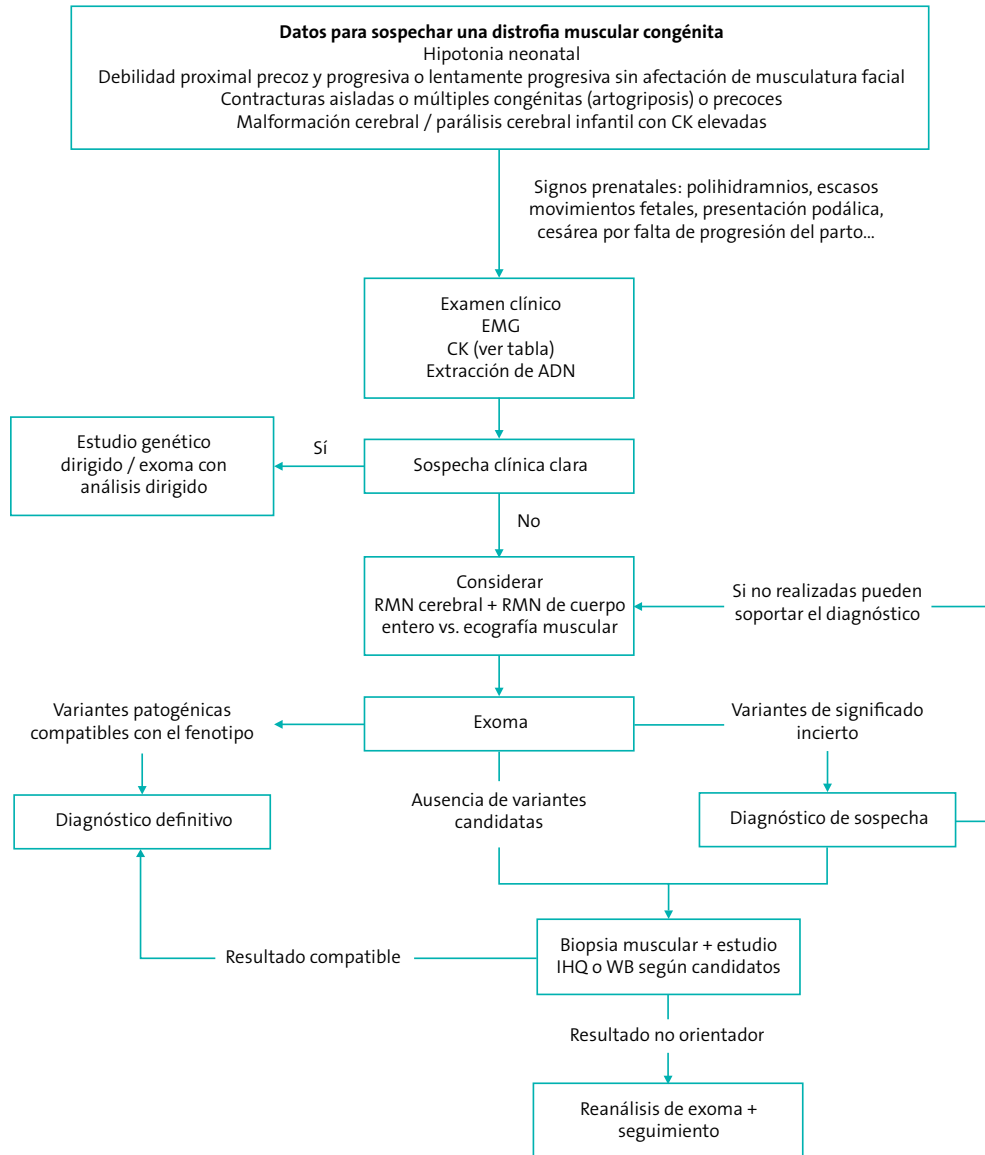
Las CMD son un grupo de distrofias musculares que se caracterizan por un inicio de sus manifestaciones clínicas durante el primer año de vida. Se presentan con hipotonía, debilidad habitualmente axial y proximal grave, sin afectación facial y contracturas articulares precoces (incluso congénitas-artrogriposis) de forma aislada o múltiple. También es frecuente encontrar signos prenatales de hipomotilidad fetal como movimientos fetales disminuidos, polihidramnios, falta de progresión del parto o presentación podálica. Algunos de los subtipos pueden presentar alteraciones a nivel del sistema nervioso central (altera-

ción de la sustancia blanca, malformaciones cerebrales, epilepsia y/o retraso cognitivo) y malformaciones oculares o del paladar. La gravedad de la clínica y el grado de progresión son variables según el subtipo de CMD. La expectativa de vida depende del grado de debilidad muscular y de la presencia de complicaciones respiratorias (principal causa de muerte) o cardíacas.

Los diagnósticos diferenciales deben hacerse principalmente con las miopatías congénitas (con las que guardan cierto solapamiento genético; existen alteraciones genéticas en el mismo gen e incluso la misma mutación, que puede provocar en unos casos un cuadro más miopático o un cuadro más distrófico). Otros diagnósticos diferenciales que hay que considerar son los síndromes miasténicos congénitos, las miopatías metabólicas congénitas, la forma congénita de distrofia miotónica tipo I y la AME de debut precoz, así como otras entidades no musculares como son el síndrome de Prader-Willi o causas adquiridas de debilidad (ver lactante hipotónico).

Las CMD se clasifican según los subtipos genéticos. Los genes alterados corresponden a proteínas relacionadas con la estructura del músculo, sobre todo de su matriz extracelular y la membrana celular de las células musculares. Mayoritariamente, la herencia es autosómica recesiva, a excepción de *COL6A1-A3* (formas AD o AR) y *LMNA* (formas casi siempre AD y en las que destaca el riesgo de muerte súbita cardíaca).

El abordaje diagnóstico debe realizarse por un equipo clínico multidisciplinar con experiencia en patologías neuromusculares pediátricas y se resume en la **Figura 2**. En la **Tabla 1** se ilustran

Figura 2. Abordaje diagnóstico en CMD


El diagnóstico debe comenzar con un fenotipado clínico, medición de CK (niveles dependientes de la causa) y un estudio neurofisiológico (en general, muestra patrones miopáticos o patrones distrofos; en casos evolucionados de LAMA2-CMD puede haber datos de polineuropatía sensitivomotora en miembros inferiores). La imagen muscular (RMN o ecografía) puede mostrar patrones específicos de sustitución de grasa muscular. La resonancia cerebral puede ayudar en casos de LAMA2-CMD (alteración de sustancia blanca) o en alfa-distroglicanopatías (malformaciones cerebrales y de fosa posterior). La biopsia muscular, que cada vez se realiza menos, puede mostrar los cambios histopatológicos compatibles con distrofia y, sobre todo, mediante test inmunohistoquímicos y Western-blot, puede detectar déficits específicos de proteínas.

Tabla 1. Principales formas de distrofia muscular congénita

	COL6A1,A2,A3-CMD (fenotipo Ullrich) Una de las más frecuentes en nuestro ámbito	SEPN1-CMD	LMNA-CMD	αDG-CMD CMD 2o a déficit de glicosilación (Fukuyama, Sd Walker-Warburg, Sd músculo-ojo-cerebro)	LAMA2-CMD (déficit completo de merosina) Una de las más frecuentes en nuestro ámbito
Gen (Herencia)	COL6A1,A2,A3 (AR o AD)	SEPN1 (AR)	LMNA (AD)	FKRP, FKTN, POMT1, POMT2, POMGnT1, LARGE, ISPD, GTDC2, DAG1, TMEM5, B3GALNT2, B3GNT1, GMPPB, SGK196 (AR)	LAMA2 (AR)
Distribución debilidad	Proximal de los miembros	Axial (<i>dropped head</i>)	Axial (<i>dropped head</i>), generalizada y escapuloperoneal	Proximal de los miembros	Proximal de los miembros
Alteraciones articulares	Contracturas proximales y torticolis Hiperlaxitud distal Displasia de cadera	Más tardías que la afectación axial	Contracturas en rodilla y tendón de Aquiles	Contracturas múltiples	Contracturas distales Displasia de cadera
Escoliosis	Cifoescoliosis congénita y formas rápidamente progresivas	Espina rígida (5-6 años)	Espina rígida		Escoliosis progresiva e hiperlordosis torácica
Deambulación	NO o pérdida precoz	Adquirida y mantenida	NO o pérdida precoz	Marcha en Trendelenburg	NO adquirida
Afectación respiratoria	Insuficiencia respiratoria nocturna (incluso en aún ambulantes) (afectación diafragma)	Insuficiencia respiratoria precoz (afectación diafragma)	Insuficiencia respiratoria en fase declive	Insuficiencia respiratoria en fase declive	Insuficiencia respiratoria (afectación musculatura intercostal)
Afectación cardiológica	<i>Cor pulmonale</i>	<i>Cor pulmonale</i>	Muerte súbita por alteraciones del ritmo cardíaco (precisan de DCI) + insuficiencia cardíaca progresiva	Miocardiopatía dilatada rápidamente progresiva	30% con disfunción ventricular izquierda
SNC	Inteligencia normal	Inteligencia normal	Inteligencia normal	Discapacidad intelectual de severidad variable Epilepsia RMN: puede mostrar malformaciones del sistema nervioso (sobre todo fosa posterior)	Inteligencia normal 30% epilepsia RMN: Alteración de la señal T2 de sustancia blanca
Afectación gastrointestinal	Problemas de deglución y nutrición → Retraso/estancamiento ponderoestatural Riesgo aumentado de broncoaspiración				
Otros	Hiperqueratosis <i>pilaris</i> /queloides			Microcefalia o macrocefalia por hidrocefalia Paladar hendido, malformaciones oculares Hipertrofia muscular Espasticidad	Macrocefalia relativa Neuropatía periférica Empeoramiento las primeras semanas de vida, posteriormente estable
CK	Variable	Normal o mínimamente elevadas	Variable	Elevadas	Elevadas (>1000 U/l al inicio)

los principales subtipos genéticos de CMD con el objetivo de resumir sus principales rasgos y datos importantes para el seguimiento.

Actualmente no existe tratamiento específico que pueda detener o revertir la evolución de cualquier forma de distrofia muscular. Sin embargo, un tratamiento personalizado basado en el diagnóstico preciso es eficaz para estos pacientes, mejoran su estado funcional y su calidad de vida y disminuyen el riesgo de complicaciones derivadas de la propia enfermedad. Todo ello implica la participación de un equipo multidisciplinar que incluirá seguimiento por parte del médico rehabilitador, fisioterapia motora y uso de aparatos ortopédicos; seguimiento neumológico y fisioterapia respiratoria (incluirá en muchos casos

aparatos de ventilación no invasiva); seguimiento cardiológico, nutricional, neurológico y en algunos casos quirúrgico (escoliosis). La atención psicológica también es importante tanto del paciente como de los cuidadores principales.

2.2. Distrofinopatías

Este grupo de distrofias musculares se debe a mutaciones en el gen *DMD*, que codifica para la distrofina, una proteína que se localiza en la membrana muscular y el sistema nervioso central, donde juega un importante papel en el desarrollo cerebral. Las distrofinopatías presentan un continuo diagnóstico desde la distrofia muscular de Duchenne (DMD) a la de Becker (BMD) (**Tabla 2**).

Tabla 2. Espectro clínico de las distrofinopatías (distrofia muscular de Duchenne vs. Becker)

	Distrofia muscular de Duchenne	Formas intermedias	Distrofia muscular de Becker
Inicio	2-5 años	Escolar-preescolar	5-20 años o más
Curso	Rápidamente progresivo	Intermedio	Más lento
Pérdida de marcha	Adolescencia	Adulto joven	Adulto
Muerte	Adulto joven	Adulto	Anciano
Otras comorbilidades (discapacidad cognitiva, cardiopatía, etc.)	+++	+	+
CK	>10 LS		>5 LS
Biopsia	Distrofia marcada	Intermedia	Distrofia más leve
Marcaje de distrofina con varios anticuerpos en inmunohistoquímica	Ausencia completa o casi completa	Intermedia	Normal, reducción difusa o patrón parcheado
Distrofina detectable en Western Blot de biopsia muscular	Aprox. 0-5%	Aprox. 5-20%	Aprox. >20%
Correlato genético (valorar cada caso en laboratorio con experiencia y bases de datos)	Deleciones o duplicaciones con cambio en el marco de lectura Mutaciones puntuales <i>nonsense</i> o que producen cambio en el marco de lectura		Deleciones o duplicaciones que no producen cambio en el marco de lectura Mutaciones puntuales <i>missense</i>

Las distrofinopatías tienen una herencia ligada al X y afecta sobre todo a varones. Más de un tercio de los pacientes con DMD y en un 10% de los pacientes con BMD se producen por mutaciones de *novo*, mientras que en el resto de los casos se heredan de mujeres portadoras. La mayoría de las mujeres portadoras de mutaciones en DMD presentan solo una elevación de CK, aunque puede haber mujeres afectas a nivel muscular y sobre todo con miocardiopatías. Es importante destacar que existe una frecuencia relativamente alta de mosaicismo germinal en los casos de *novo*, por lo que es importante asegurar un diagnóstico pre- o postnatal de los hermanos y hermanas, aunque la madre no sea portadora.

La mayor parte de los pacientes con DMD-BMD se presentan con síntomas motores (retraso motor aislado o de la marcha, torpeza motora, marcha de puntillas, problemas para subir escaleras, etc.), pero no es excepcional encontrar pacientes asintomáticos cuyo motivo de evaluación inicial es una elevación de transaminasas o la hiperCKemia debida a la destrucción muscular. Otro grupo de pacientes con DMD puede aparecer como una mezcla de síntomas motores asociados a síntomas de trastornos del neurodesarrollo (trastorno del lenguaje, TEA, TDAH, discapacidad intelectual) y a veces solo como un trastorno del neurodesarrollo (por ello es importante incluir la CK en la evaluación inicial de estos pacientes). Presentaciones infrecuentes de distrofinopatía como cardiomiopatía o rabdomiólisis también pueden ocurrir.

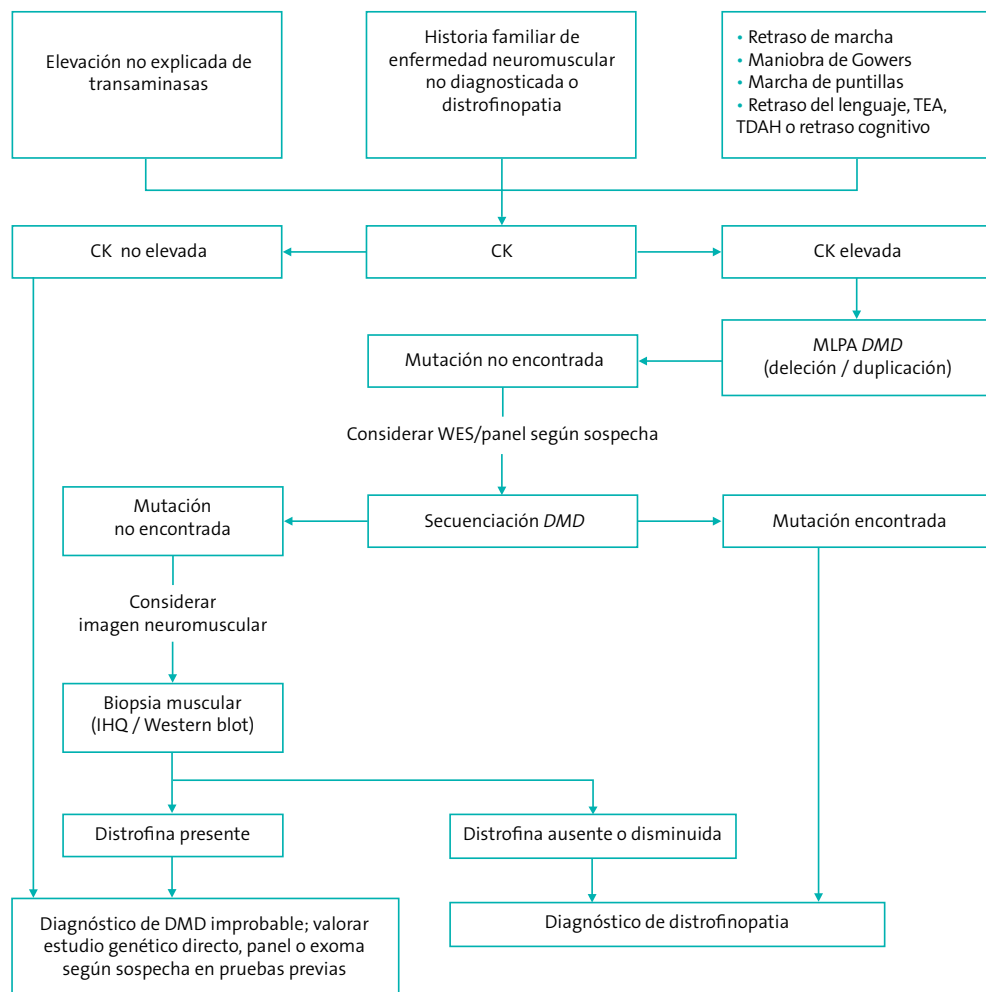
En la **Figura 3** incluimos un algoritmo para el diagnóstico de los pacientes con sospecha de DMD y en la **Figura 4**, un resumen del soporte terapéutico a lo largo de la evolución de los sín-

tomas en la enfermedad que requiere un grupo multidisciplinar con experiencia en enfermedades neuromusculares.

El tratamiento actual de la DMD se basa en la prevención y tratamiento precoz de las complicaciones y en el uso crónico de corticoides (preferentemente deflazacort), que han demostrado una gran utilidad como fármacos modificadores de la enfermedad. En la actualidad, se están estudiando otros fármacos modificadores de la enfermedad entre los que destacan las terapias génicas con microdistrofina, que utilizan virus adenoasociados como vector, y los oligonucleótidos antisentido, diseñados para grupos específicos de mutaciones.

2.3. Otras distrofias musculares de presentación pediátrica

Las **distrofias musculares de cinturas** son un grupo de distrofias de causa genética que se caracterizan por una debilidad muscular progresiva de distribución predominantemente proximal en pacientes que han adquirido la marcha en algún momento. En el músculo de estos pacientes se producen cambios degenerativos que son detectables por biopsia o por imagen muscular y por la elevación de CK como biomarcador. Los tipos más frecuentes son los relacionados con calpaína, disferlina y sarcoglicanos, aunque existen otros muchos tipos relacionados con otros genes. El ritmo de progresión de estas distrofias es muy variable (pacientes que pierden marcha precozmente frente a pacientes paucisintomáticos con cursos muy lentos) y suele ser más rápido cuando debutan más precozmente. Aunque hay progresos significativos a nivel de terapias avanzadas, el tratamiento en la actualidad es de

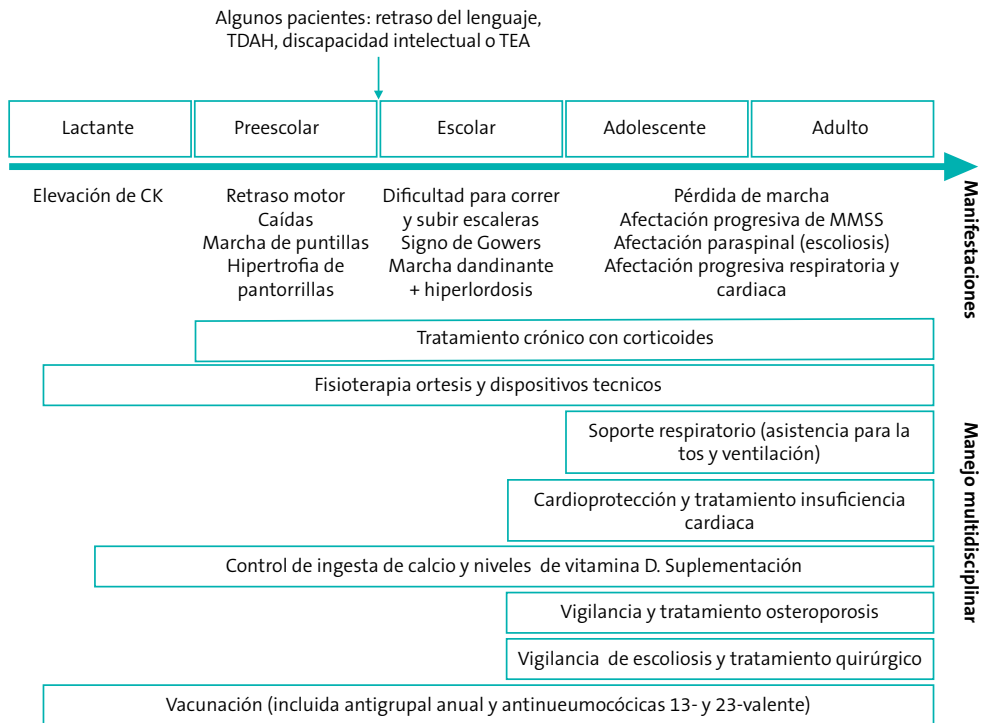
Figura 3. Abordaje diagnóstico en los casos sospechosos de DMD.


soporte con gran importancia del tratamiento rehabilitador.

La **distrofia facioescapulohumeral (FSHD)** es una enfermedad causada por la insuficiencia en la represión epigenética de las repeticiones D4Z4 que llevan a la expresión de DUX4, que es una proteína que se comporta como un tóxico en el músculo. Genéticamente se

distinguen dos tipos: un tipo 1 (reducción del número de repeticiones $D4Z4 < 10$) y el tipo 2 (mutaciones en *SMCHD1* o *DNMT3B*, genes que codifican las proteínas que intervienen en la regulación epigenética de esta región y cuyas mutaciones producen una hipometilación de la misma). La forma clásica de FSHD puede debutar en la adolescencia y se caracteriza por la afectación facial asimétrica (ptosis ausen-

Figura 4. Síntomas y soporte terapéutico en los pacientes con distrofia muscular de Duchenne.



te y músculos extraoculares preservados), de cintura escapular o de brazos, seguido de los músculos abdominales (abdomen protuberante), de la cintura pélvica y de los músculos dorsiflexores del tobillo. Puede aparecer vasculopatía retiniana y/o pérdida auditiva neurosensorial. No son frecuentes los déficits cognitivos y las crisis epilépticas. Las CK, generalmente, no exceden de 1000 UI/l. Aunque un grupo importante de pacientes pierde la marcha en la forma clásica, la supervivencia no suele verse afectada. La forma de FSHD de inicio precoz comienza como una hipotonía generalizada, retraso del neurodesarrollo, disartria o disfagia de inicio precoz junto a una diplejía facial y debilidad de cintura escapular.

Presenta con más frecuencia complicaciones extramusculares (vasculopatía retiniana, pérdida auditiva, discapacidad cognitiva o epilepsia). Se identifica un menor número de repeticiones y suelen asociarse a un mayor número de complicaciones respiratorias y ortopédicas y a una pérdida de la marcha más precoz que la forma clásica.

La **distrofia muscular tipo Emery-Dreifuss (EDMD)** tiene un fenotipo neuromuscular caracterizado por contracturas articulares en los codos, tobillos, cuello y columna (espina rígida), que precede al desarrollo de una debilidad muscular evidente. Las contracturas articulares suelen aparecer en la primera

o segunda década de la vida con desarrollo posterior de debilidad y atrofia muscular. La afectación cardíaca suele ocurrir después de la segunda década de la vida y puede manifestarse como palpitaciones, síncope, arritmias (como bloqueo AV), disminución de la tolerancia al ejercicio, miocardiopatía dilatada o hipertrófica y/o insuficiencia cardíaca. El tratamiento de las complicaciones cardíacas por un equipo con experiencia en estas patologías es esencial. El diagnóstico se basa en hallazgos clínicos, antecedentes familiares y pruebas genéticas moleculares (formas ligadas al X: *EMD* y *FHL1*, forma AD: *LMNA* y *TMEM43* y formas AR: *SYNE1* y *SYNE2*).

Las **distrofias miotónicas** se caracterizan por la presencia de un fenómeno miotónico. La distrofia miotónica tipo 2 es relativamente infrecuente en edad pediátrica. La **distrofia miotónica tipo 1 o enfermedad de Steinert** frecuentemente debuta en edad pediátrica. Es una enfermedad multisistémica de herencia autosómica dominante y progresión lenta que se produce por repeticiones del triplete CTG en la región 3'UTR del gen de la *DMPK*. Existe un fenómeno de anticipación genética con presentación más grave y precoz cuando el origen de la mutación es materno. A mayor número de repeticiones, tienden a producirse formas más graves (**Tabla 3**). Los pacientes con premutación (repeticiones 35-50) tienden a no presentar más clínica que un riesgo elevado de cataratas. Las formas leves (repeticiones 50-150) pueden presentar miotonías leves, diabetes mellitus o cataratas únicamente. La forma clásica debuta en la infancia y suele ser subclínica hasta los 20-40 años. La forma congénita suele aparecer en hijos de madres con formas clásicas (los varones tienen una alta tasa de esterilidad y, cuando tienen hijos, la enfermedad suele de-

butar a una edad parecida a la que debuta en el padre).

Cabe destacar la existencia de **distrofias musculares de causa metabólica** que son potencialmente tratables. La **enfermedad de Pompe** oscila entre la forma clásica (debut en los primeros meses de vida con hipotonía grave, miocardiopatía hipertrófica y fallo respiratorio) y los debuts tardíos de las formas no clásicas. También la forma no clásica presenta debilidad de cinturas con rigidez espinal y afectación respiratoria precoz. El diagnóstico puede sospecharse mediante determinación de alfa-glucosidasa ácida en gota seca o por hallazgos típicos en la biopsia o imagen muscular. El tratamiento mediante sustitución enzimática puede cambiar el curso progresivo de la enfermedad. También cabe destacar el **déficit de TK2**, una miopatía mitocondrial cuya forma de inicio juvenil se superpone a una distrofia de cinturas clínicamente (aunque de progresión habitualmente más rápida) y es potencialmente tratable con desoxinucleósidos.

En todas estas distrofias, se llega al diagnóstico por sospecha clínica y el estudio molecular. La RM muscular y la biopsia muscular pueden apoyar el diagnóstico, dado que presentan hallazgos específicos. Alcanzar un diagnóstico precoz por un equipo multidisciplinar con experiencia es importante para establecer un pronóstico individualizado para cada paciente que permita personalizar su cuidado. El tratamiento es sintomático y requiere un enfoque multidisciplinar y personalizado según el trastorno (por ejemplo, la vigilancia y el tratamiento cardiológico precoz es muy importante en la distrofia muscular tipo EDMD).

Tabla 3. Formas de distrofia miotónica tipo 1 según edad de presentación. El número de repeticiones es orientativo, ya que existe un grado importante de solapamiento

	Forma clásica	Forma congénita
Repeticiones*	100-1000	>750
Clínica muscular	Infancia-adolescencia: ptosis y debilidad facial leve. Atrofia m. temporal. Adulto: miotonía y debilidad distal → progresa a debilidad de cinturas, fatiga y dolor muscular	Disminución movimientos fetales → lactante hipotónico con paresia facial y boca en “V” invertida → mejora posterior de la debilidad con adquisición de marcha → empeoramiento después de adolescencia
Clínica cognitiva	Inteligencia habitualmente normal con rasgos peculiares de personalidad y alteraciones ejecutivas progresivas Ansiedad y depresión	Discapacidad intelectual (50-60%), TEA y alteraciones cognitivas específicas Ansiedad y depresión Ventriculomegalia y atrofia en RMN
Clínica bulbar	Voz nasal y disartria → progresa a disfagia	Polihidramnios → mejora posterior → empeoramiento posterior
Cardiología	<ul style="list-style-type: none"> • Defecto conducción (90%) • Miocardiopatía (10%) • Fibrilación auricular 	Alteraciones del ritmo y miocardiopatía
Respiratorio	SAHS e hipoventilación	Insuficiencia respiratoria grave neonatal (causa de mortalidad en las formas graves → mejora con empeoramiento posterior
Oftalmológico	Cataratas en “árbol de Navidad” (frecuentes y precoces)	Astigmatismo y miopía
Otros	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersomnia diurna • Calvicie • Múltiples problemas endocrinológicos • Trastornos digestivos funcionales • Hipertransaminasemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersomnia diurna

*Nota: El número de repeticiones es orientativo, ya que existe un grado importante de solapamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Birnkrant DJ, Bushby K, Bann C M, Alman BA, Apkon SD; DMD Care Considerations Working Group; *et al.* Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol.* 2018;17:347-61.
- Birnkrant DJ, Bushby K, Bann C M, Alman BA, Apkon SD; DMD Care Considerations Working Group; *et al.* Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* 2018;17: 251-67.
- Bönnemann CG, Wang CH, Quijano-Roy S, Deconinck N, Bertini E; Members of International Standard of Care Committee for Congenital Muscular Dystrophies; *et al.* Diagnostic approach to the congenital muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord.* 2014;24:289-311.

- Duan D, Goemans N, Takeda S, Mercuri E, Aartsma-Rus A. Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7:13.
- Elsayed EF, Reilly RF. Rhabdomyolysis: A review, with emphasis on the pediatric population. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25:7-18.
- Hamel J, Tawil R. Facioscapulohumeral muscular dystrophy: Update on pathogenesis and future treatments. *Neurotherapeutics*. 2018;15:863-71.
- Heller SA, Shih R, Kalra R, Kang PB. Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2020;61:436-48.
- Johnson NE, Aldana EZ, Angeard N, Ashizawa T, Berggren KN, Marini-Bettolo C; *et al*. Consensus-based care recommendations for congenital and childhood-onset myotonic dystrophy type 1. *Neurol Clin Pract*. 2019;9:443-54.
- Quijano-Roy S, De la Banda, MGG. Distrofias musculares congénitas. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2018;29:530-43.
- Venance SL. Approach to the patient with hyperkalemia. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2016;22(Muscle and Neuromuscular Junction Disorders): 1803-14.
- Wang CH, Bonnemann CG, Rutkowski A, Sejersen T, Bellini J; International Standard of Care Committee for Congenital Muscular Dystrophy; *et al*. Consensus statement on standard of care for congenital muscular dystrophies. *J Child Neurol*. 2010;25:1559-81.
- Wicklund MP. The limb-girdle muscular dystrophies. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2019;25:1599-618.

Primer episodio de enfermedad desmielinizante en la edad pediátrica

Gemma Olivé-Cirera⁽¹⁾, Thaís Armangué^(1,2)

⁽¹⁾Programa de Neuroinmunología. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. Barcelona

⁽²⁾Unidad de Neuroinmunología Pediátrica. Servicio de Neurología. Hospital Sant Joan de Déu. Universitat de Barcelona. Barcelona.

Olivé-Cirera G, Armangué T. Primer episodio de enfermedad desmielinizante en la edad pediátrica. *Protoc diagn ter pediátr.* 2022;1:243-254.



1. INTRODUCCIÓN

Se denominan síndromes desmielinizantes adquiridos (ADS, por sus siglas en inglés) en la edad pediátrica a aquellos síndromes adquiridos que implican un déficit neurológico asociado a evidencia de desmielinización del sistema nervioso central (SNC) en niños. La incidencia de ADS varía de 0,6 a 1,66 por 100 000 niños. La presentación clínica puede ser la de un déficit neurológico focal o multifocal, agudo o subagudo, y asociado o no a encefalopatía. Aunque se pueden presentar de forma similar, los ADS constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades inflamatorias desmielinizantes del SNC con diferente patogénesis, incluyendo la esclerosis múltiple (EM), los trastornos del espectro de la neuromielitis óptica asociados a anticuerpos contra acuaporina 4 (NMOSD-AQP4+) o, de forma más frecuente en la edad pediátrica, los síndromes asociados a anticuerpos contra la glicoproteína de la mielina de los oligodendrocitos (MOGAD) (Tabla 1). El diagnóstico de

estos trastornos depende principalmente de los hallazgos clínicos, las características de la resonancia magnética (RM) cerebral o medular y los biomarcadores en sangre (anticuerpos) o líquido cefalorraquídeo (LCR, bandas oligoclonales). Los ADS pueden ser monofásicos, que es la forma más común en Pediatría, o ser un primer evento centinela de una enfermedad desmielinizante crónica como la EM, la NMOSD-AQP4+ o algunas formas de MOGAD recurrente.

Distinguir de forma precoz entre entidades desmielinizantes de curso monofásico de las de curso recurrente tiene importantes implicaciones tanto a nivel pronóstico como de tratamiento, dado que será muy importante empezar un tratamiento inmunomodulador de forma precoz en las formas crónicas para disminuir el riesgo de secuelas físicas y cognitivas en estos pacientes a largo plazo. Los criterios para el diagnóstico de estas entidades se indican en la Tabla 2, y el algoritmo diagnóstico se muestra en la Figura 1.

2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de un primer episodio desmielinizante varían según el fenotipo clínico con el que se presentan. Como se ha comentado, las mismas formas de presentación

pueden representar diferentes enfermedades (Tabla 1).

La presentación clínica puede ser monofocal o multifocal según el número de zonas afectadas.

Tabla 1. Características clínicas y radiológicas diferenciales de los síndromes desmielinizantes en la edad pediátrica.

	Esclerosis múltiple (EM)	NMOSD-AQP4+	MOGAD
Edad al debut en formas pediátricas	Más frecuente en adolescentes, infrecuente en < 11 años	Aunque es muy raro en la edad pediátrica, cuando ocurre la edad media es de 10 años	Frecuente en edades tempranas, síndrome-dependiente, en < 11 años predomina fenotipo tipo ADEM, en > 11 años predominan formas opticoespinales
Ratio sexo femenino:masculino	1,8:1	4,1:1	1:1
Fenotipo clínico neuritis óptica	Frecuentemente unilateral, segmento corto, raramente papilitis	Frecuentemente bilateral, afecta al quiasma pudiéndose extender a los nervios ópticos; raramente papilitis	Frecuentemente bilateral, frecuente papilitis y afectación anterior
Fenotipo clínico de mielitis	Frecuente afectación parcial y con afectación < 3 segmentos contiguos	Frecuente LETM con afectación central y edema	Frecuente LETM y afectación del cono medular
Otros fenotipos clínicos característicos	Síndrome de fosa posterior con lesiones bien delineadas, oftalmoparesia internuclear	Síndrome del área postrema con hipo o vómitos incoercibles; encefalitis diencefálica, afectación hipotalámica con anorexia o narcolepsia sintomática	ADEM; síndrome de fosa posterior con afectación extensa de pedúnculos cerebrales y ataxia; Encefalitis con predominio de afectación cortical
RM cerebral	Lesiones hiperintensas en T2/FLAIR ovoideas, con márgenes nítidos, bien definidos, localizaciones características en SB periventricular, perpendicular al eje mayor del cuerpo calloso (dedos de Dawson). Frecuentes hipointensidades T1 (<i>black holes</i>)	RM cerebral normal o no específicas. Puede haber lesiones hipotalámicas, periacueductales y en área postrema	Frecuente afectación infra- y supratentorial de lesiones mal definidas extensas y bilaterales, afectación de sustancia gris cerebral (tálamo, ganglios de la base o córtex), pedúnculos cerebelares
Bandas oligoclonales	Muy habituales (> 90%)	Poco frecuente (10%)	Poco frecuente (10%)
Anticuerpos MOG/AQP4	Muy excepcionalmente MOG a títulos bajos*	AQP4 por definición, persistentes	MOG por definición, frecuentemente transitorios**
Curso clínico recurrente/crónico	Remitente-recurrente por definición	Recidivante en > 80%	Recurrente en aproximadamente 20%

	Esclerosis múltiple (EM)	NMOSD-AQP4+	MOGAD
Tratamiento inmunomodulador crónico	Sí, indefinido	Sí, indefinido	Solo en formas recurrentes o graves, duración no determinada
Pronóstico	Adquisición de discapacidad y en algunos casos fase progresiva con el tiempo. Puede haber afectación cognitiva precoz	Mala recuperación tras los episodios, discapacidad visual y motora precoz	En general buena recuperación. Algunas formas (p.ej., ADEM multifásico con RM tipo leucodistrofia o corticales) con mal pronóstico

*Bajos títulos de anticuerpos contra MOG se han detectado en algunos pacientes con EM, pero altos títulos de estos anticuerpos en suero se asocian fuertemente a formas no-EM.

**Persistencia de anticuerpos contra MOG a largo plazo se ha asociado a un mayor riesgo de padecer formas recurrentes de MOGAD que pacientes en los que los anticuerpos se negativizan.

Abreviaturas

ADEM: encefalomiелitis diseminada aguda; AQP4: acuaporina 4; EM: esclerosis múltiple; LETM: mielitis transversa longitudinal extensa (afecta ≥ 3 segmentos contiguos); MOG: glicoproteína de la mielina de los oligodendrocitos; MOGAD: síndromes asociados a anticuerpos contra MOG; NMOSD-AQP4+: trastornos del espectro de la neuromielitis óptica asociada a anticuerpos contra AQP4; RM: resonancia magnética; SB: sustancia blanca.

Tabla 2. Clasificación y criterios diagnósticos^a de los síndromes desmielinizantes adquiridos en la edad pediátrica.

Síndrome	Criterios diagnósticos
Síndrome clínicamente aislado (CIS)^b	<ul style="list-style-type: none"> • Un primer evento desmielinizante del SNC monofocal o multifocal. Por ejemplo, síndrome de tronco o de cerebelo, neuritis óptica, mielitis transversa aguda, síndrome cerebral sin encefalopatía, a menos que sea explicada por fiebre
Encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM)	<ul style="list-style-type: none"> • Un primer evento clínico polifocal del SNC con probable causa inflamatoria • Encefalopatía que no puede explicarse por la fiebre • La RM cerebral típicamente muestra lesiones difusas, mal delimitadas, grandes, > 1-2 cm que involucran predominantemente la sustancia blanca cerebral; las lesiones de sustancia blanca hipointensas en T1 son raras • Pueden estar presentes lesiones de la sustancia gris central (por ejemplo, tálamo o ganglios basales) • Estabilidad radiológica y clínica después de tres meses del debut de ADEM
ADEM multifásico	<ul style="list-style-type: none"> • Nuevo evento de ADEM tres meses o más después del evento inicial. Pueden aparecer nuevas lesiones y clínica nueva o recidiva respecto a los hallazgos previos. No relación con el tratamiento con corticoides
Esclerosis múltiple (EM)	Cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Dos o más eventos clínicos del SNC no encefalopáticos separados por 30 días, que involucren más de un área del SNC • Un evento clínico no ADEM que cumple criterios DIS^c y nuevas lesiones en nueva RM de control (criterio DIT)^d Un solo evento clínico que cumple criterios DIS^c en RM y lesiones con y sin captación de contraste (criterio DIT^d) o bandas oligoclonales positivas en el líquido cefalorraquídeo (criterio alternativo a DIT) • ADEM seguido 3 meses después por un evento clínico no encefalopático con nuevas lesiones en resonancia magnética cerebral compatible con EM (que cumple DIS y DIT)

Síndrome	Criterios diagnósticos
Trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD)	<ul style="list-style-type: none"> • Criterios diagnósticos en pacientes con anticuerpos AQP4. Al menos 1 síndrome clínico característico (<i>core</i>) • Criterios diagnósticos en pacientes sin anticuerpos o si son desconocidos Al menos 2 síndromes clínicos característicos (<i>core</i>)^e diferentes ocurriendo en uno o más episodios y cumpliendo además las siguientes características adicionales <ul style="list-style-type: none"> – Uno de los síndromes debe ser neuritis óptica, LETM o síndrome del área postrema – Diseminación en espacio (≥ 2 síndromes clínicos característicos [<i>core</i>] diferentes) – Cumplir criterios radiológicos adicionales^f <p>En ambos casos los anticuerpos se deben haber realizado mediante un test validado (test de elección: ensayo basado en células) y se deben excluir diagnósticos alternativos</p>
Síndrome clínico asociado a anticuerpos MOG (MOGAD) ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de anticuerpos contra MOG mediante un test validado asociado a neuritis óptica, mielitis aguda, ADEM, síndrome cerebral o encefalitis, síndrome de tronco o crisis • Puede ser monofásico o recurrente

^a Criterios diagnósticos de CIS, ADEM, y ADEM multifásico según criterios del Grupo de Estudio Internacional sobre la Esclerosis Múltiple Pediátrica (IPMSSG) en Krupp *et al.*, 2013; criterios diagnósticos de EM según actualización de McDonald en Thomson *et al.* (2018), los cuales han sido validados en la edad pediátrica, aunque se recomienda su aplicación con cautela en menores de 12 años debido a su baja frecuencia; criterios diagnósticos de NMOSD según actualización de Wingerchuk *et al.* (2015). Actualmente no existen criterios formalmente aceptados para MOGAD.

^b Aunque el término CIS podría corresponder a cualquier primer episodio desmielinizante sin encefalopatía que no cumpla criterios de EM o NMOSD, en general este término denota riesgo de evolución a EM, por lo que en un paciente con bajo riesgo (bandas oligoclonales negativas, ausencia de lesiones supratentoriales, presencia de anticuerpos MOG) no se recomienda el uso de este término, y en su defecto se recomienda usar la descripción clínica del síndrome (p. ej., neuritis óptica).

^c Criterios radiológicos DIS: al menos ≥ 1 lesión en 2 de las 4 localizaciones características (periventriculares, yuxtacorticales o corticales, infratentorial o médula espinal).

^d Criterios DIT: al menos ≥ 1 lesión hiperintensa inequívoca nueva en T2/FLAIR en una RM de control en cualquier momento respecto a una RM basal, o lesiones con y sin captación de contraste de forma simultánea en una RM cerebral en cualquier momento.

^e Síndromes clínicos característicos (*core*) en NMOSD: neuritis óptica, mielitis aguda, síndrome del área postrema (síndrome de hipo o vómitos incoercibles no explicados por otra causa), síndrome de tronco agudo, narcolepsia sintomática o síndrome clínico diencefálico agudo (con lesiones diencefálicas características de NMOSD) o síndrome cerebral con lesiones típicas de NMOSD.

^f Criterios radiológicos adicionales en NMOSD:

En neuritis óptica: RM cerebral que muestre (a) resultado normal o hallazgos inespecíficos, o (b) nervio óptico con lesión hiperintensa en T2 o con realce con gadolinio en T1 que se extiende $>1/2$ del nervio óptico o que afecte al quiasma.

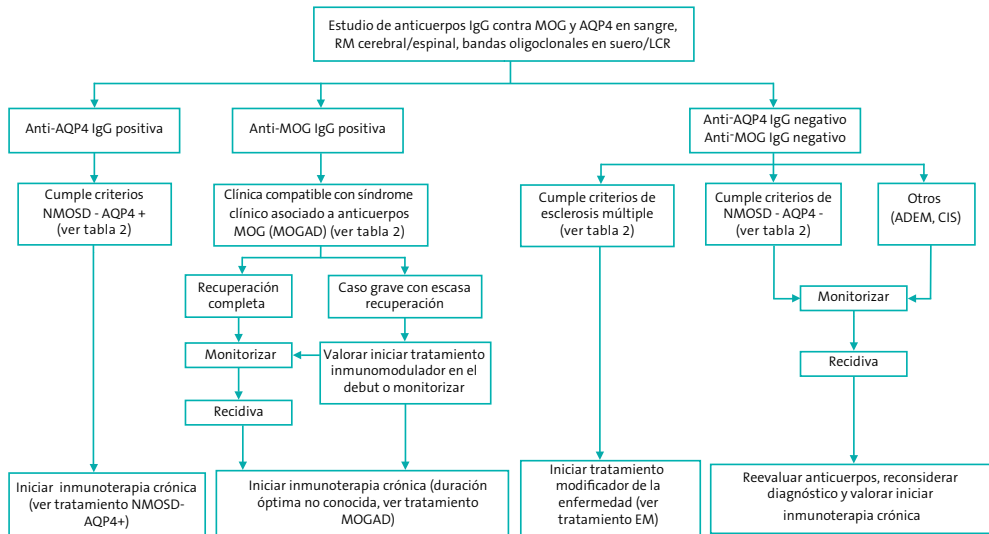
En mielitis aguda: requiere lesión intramedular que se extiende ≥ 3 segmentos contiguos (LETM) o ≥ 3 segmentos de atrofia en pacientes con historia de mielitis.

En síndrome del área postrema requiere afectación de área postrema por imagen.

En síndrome de tronco: requiere lesiones periependimarias de tronco asociadas.

Abreviaturas

ADEM: encefalomiélitis diseminada aguda; CIS: síndrome clínicamente aislado; DIS: diseminación en espacio; DIT: diseminación en tiempo; EM: esclerosis múltiple; LETM: mielitis transversa longitudinal extensa (que afecte a ≥ 3 segmentos contiguos); MOG: glicoproteína de la mielina de los oligodendrocitos; MOGAD: síndrome clínico asociado a anticuerpos MOG; NMOSD: trastorno del espectro de la neuromielitis óptica; RM: resonancia magnética; SNC: sistema nervioso central.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico y tratamiento en enfermedades desmielinizantes pediátricas.


3. SÍNDROMES MONOFOCALES

O afectación de una única región del SNC. Los más característicos son:

3.1. Neuritis óptica

- Unilateral o bilateral.
- Dolor con el movimiento ocular (muy característico).
- Alteración en la visión de los colores (dismatopsia).
- Pérdida de agudeza visual o visión borrosa.
- Defecto pupilar aferente (DPAR) en caso de afectación unilateral.
- Alteraciones campimétricas.

3.2. Mielitis transversa

- Debilidad en extremidades superiores o inferiores de inicio agudo o subagudo.
- Alteraciones en la sensibilidad en tronco y extremidades con o sin nivel sensitivo (puede ser el único síntoma en casos de mielitis parciales típicas de la EM).
- Retención o incontinencia urinaria o fecal.

3.3. Síndromes troncocefálicos

- Alteraciones en nervios craneales (la oftalmoplejía internuclear es característica de la EM).
- Ataxia.
- Náuseas o vómitos. Pueden ser incoercibles en caso de afectación del área postrema en la NMOSD-AQP4+.

3.4. Otros síndromes clínicos aislados monofocales

Por ejemplo, síndrome hemisférico, en el cual la clínica va a depender de la zona afectada.

4. SÍNDROMES MULTIFOCALES

4.1. Síndrome multifocal sin encefalopatía

Combinación de diferentes regiones afectas anteriormente mencionadas sin encefalopatía. Puede corresponder a un síndrome clínico aislado (CIS, por sus siglas en inglés) multifocal, sugestivo de posterior evolución a EM, o en algunos casos puede cumplir criterios de NMOSD (ver **Tabla 2**).

4.2. Síndrome multifocal con encefalopatía

El más característico es la encefalomielitis aguda diseminada (ADEM, por sus siglas en inglés), en la cual los pacientes presentan de forma aguda o subaguda un síndrome multifocal acompañado de encefalopatía definida como alteración de conciencia o de comportamiento que no pueda explicarse por fiebre; así como lesiones desmielinizantes difusas en la RM (ver **Tabla 2**). A nivel clínico, además de la encefalopatía, son frecuentes los síntomas y signos piramidales, la ataxia, la disfunción de nervios craneales, las crisis epilépticas con o sin estatus epiléptico y las alteraciones del lenguaje. Los pacientes con ADEM pueden presentar de forma concomitante neuritis óptica y mielitis, pero estas dos últimas afectaciones pueden ser difíciles de valorar debido a la encefalopatía o a que son asintomáticas. Más del 50% de los pacientes con ADEM asocian a anticuerpos contra la glicoproteína de la mielina de los oligodendrocitos (MOG).

5. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS ANTE LA SOSPECHA DE UN PRIMER EPISODIO DESMIELINIZANTE

Ante un paciente pediátrico con sospecha de ADS es imperativo realizar siempre una historia clínica detallada con una exploración general y neurológica sistematizada. También es importante interrogar de forma dirigida para identificar posibles episodios anteriores de ADS que hayan pasado desapercibidos (por ejemplo, un episodio de mielitis parcial típico de EM puede dar un cuadro sensitivo autolimitado en 2-4 semanas).

Las exploraciones complementarias recomendadas en todos los pacientes con un primer episodio de ADS son:

- RM cerebral y medular, que en caso de sospecha de neuritis óptica puede ampliarse a RM de órbita.
- Estudio de bandas en el LCR (únicamente se consideran patológicas si hay producción intratecal de estas, comparando las bandas presentes en LCR y en suero de forma simultánea). También será útil para el diagnóstico diferencial el estudio citoquímico del LCR (contaje celular, concentración de proteínas y glucosa) y, en caso de encefalopatía, valorar PCR virales/bacterianas (ver protocolo de Encefalopatías agudas).
- Estudio de anticuerpos contra MOG y AQP4 en sangre. Estos anticuerpos son más sensibles en el suero que en el LCR y la técnica de elección para determinación son los ensayos basados en células. Se debe tener en cuenta que el único test comercial actualmente disponible es un test basado en células fijadas, en el cual se ha observado una menor

sensibilidad y especificidad que en los test basados en células vivas, que se realizan en laboratorios de investigación.

En los pacientes con sospecha de neuritis óptica también se recomienda un estudio oftalmológico completo que incluya valoración de agudeza visual (por ejemplo, test de Snellen), discromatopsia (p. ej., láminas de Ishihara), campimetría, fondo de ojo y tomografía de coherencia óptica (OCT, por sus siglas en inglés), la cual permite valorar las diferentes capas de la retina y con la que se puede observar un grosor normal o aumentado en la fase aguda debido al edema, y una disminución durante el seguimiento debido a la atrofia. El estudio mediante potenciales visuales evocados también puede ser de utilidad sobre todo para objetivar una afectación residual de un episodio previo ante la historia de un cuadro sugestivo de neuritis óptica.

Se recomienda además estudio de niveles de vitamina D en sangre en todos los pacientes para valorar su suplementación (ver el apartado de tratamiento), así como valorar otras pruebas de cara al diagnóstico diferencial y estudio del estado inmunológico previo a un posible tratamiento inmunosupresor (p.ej., autoanticuerpos reumatológicos, niveles de inmunoglobulinas, estado vacunal, despistaje de infecciones previas y latentes como virus varicela-zóster [VVZ], hepatitis y tuberculosis, entre otras).

El diagnóstico diferencial es importante, dado que algunas enfermedades infecciosas, genéticas, metabólicas o reumatológicas pueden mimetizar un ADS. Algunos signos de alarma son: debut en pacientes menores de un año, antecedentes de retraso o alteraciones del neurodesarrollo, historia de consanguinidad en la familia, antecedentes familiares de alteraciones neuro-

lógicas agudas y graves, progresión gradual de los síntomas o afectación multisistémica o de otros síntomas acompañantes (Tabla 3).

Por otra parte, como se ha comentado en algunas ocasiones, la EM puede ser diagnosticada desde el primer episodio si cumple unos criterios específicos (Tabla 2), pero a veces solo un estrecho seguimiento clínico y radiológico nos dará el diagnóstico, por lo que todo paciente con un primer episodio de ADS debe ser seguido tanto clínica como radiológicamente (RM cerebral o medular) a lo largo del tiempo.

6. CLAVES DIAGNÓSTICAS

La Figura 1 muestra un algoritmo diagnóstico ante un primer episodio de ADS. Un primer episodio de ADS, ya sea monofocal o multifocal, puede ser el único episodio de una enfermedad monofásica (p. ej., la mayoría de formas de MOGAD) o ser el primer episodio de una enfermedad crónica como la EM, la NMOSD-AQP4+ o algunas formas recurrentes de MOGAD. La Tabla 1 muestra algunas características diferenciales de estas entidades que nos pueden ayudar a identificarlas.

6.1. Síndromes clínicos asociados a anticuerpos MOG (MOGAD)

La mayoría de las formas clínicas asociadas a estos anticuerpos son monofásicas (p. ej., más del 50% de los casos de ADEM monofásico tienen anticuerpos MOG asociados), por lo que la identificación de estos anticuerpos en un niño con un primer episodio de ADS no implica el inicio de un tratamiento crónico. No obstante, un subgrupo de pacientes (aproximadamente el 20%) presentará un curso recurrente y se pue-

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de ADS en manifestaciones clínicas atípicas.

Manifestaciones clínicas atípicas	Diagnóstico diferencial
Manifestaciones multisistémicas	Linfohistiocitosis hemofagocítica, enfermedad de Behçet, vasculitis del SNC, LES, enfermedades mitocondriales, sarcoidosis, síndrome de Sjögren, histiocitosis de Langherhans, infecciones
Paraplejía espástica	LES, síndrome de Sjögren, enfermedad de Lyme, encefalitis del virus del Nilo Occidental, déficit de vitamina B ₁₂ , tumor/isquemia/trauma en médula espinal, paraplejía espástica familiar, adrenomieloneuropatía, enfermedad de Krabbe, enfermedad de Alexander
Cefalea +/- episodios stroke-like	LES, MELAS, MERFF, HIV, CADASIL, linfohistiocitosis hemofagocítica, vasculitis del SNC, enfermedad de Fabry, síndrome de Susac
Epilepsia	Enfermedad mitocondrial, alteraciones del metabolismo de la B ₁₂
Ataxia	NPC, SCA, PDH
Síntomas extrapiramidales	Encefalitis anti-NMDAR, enfermedad de Wilson, enfermedad mitocondrial, déficit de biotinidasa, enfermedad ganglio basal sensible a biotina, LBSL
Síntomas psiquiátricos	Vasculitis primaria del SNC, encefalitis anti-NMDAR, alteraciones del metabolismo de la B ₁₂ , enfermedades mitocondriales, LES, síndrome de Susac
Enfermedad progresiva con demencia	Leucodistrofias, enfermedades mitocondriales
Disfunción hipotalámica	Sarcoidosis, LCH
Neuropatías de nervios craneales	Enfermedad de Krabbe, MLD, enfermedad de Alexander, enfermedad de Lyme, sarcoidosis
Neuropatía periférica	Enfermedad de Krabbe, MLD, enfermedad mitocondrial, ALD/adrenomieloneuropatía
Pérdida auditiva neurosensorial	Síndrome de Susac, enfermedad mitocondrial
Neuropatía óptica	LHON, MELAS, MERFF, OPA1

Adaptado de Rostasy *et al.*, 2016.

Abreviaturas

ALD: adrenoleucodistrofia; CADASIL: arteriopatía cerebral autosómica dominante-infartos subcorticales-leucoencefalopatía; LBSL: leucoencefalopatía con afectación de tronco y médula espinal y lactato elevado; HLH: linfohistiocitosis hemofagocítica; LCH: histiocitosis de Langherhans; LES: lupus eritematosos sistémico; LHON: neuropatía óptica hereditaria de Leber; MELAS: síndrome de encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios *stroke-like*; MERFF: epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas; MLD: leucodistrofia metacromática; NMDAR: N-metil-D-aspartato; NPC: Niemann-Pick C; OPA: atrofia óptica; PDH: déficit de piruvato deshidrogenasa; SCA: ataxia espinocerebelosa

den beneficiar de tratamiento (ver más adelante). Las formas recurrentes tienen una gran variabilidad tanto en la forma clínica o gravedad como en el número de episodios o tiempo transcurrido entre ellos. Estos síndromes recurrentes incluyen, entre otros, ADEM multifásico (más de un episodio de ADEM, algunos de ellos evolucionando a un patrón de RM tipo leucodistrofia), ADEM-ON (ADEM seguido de uno o más episodios de neuritis óptica), *NMOSD-like*

(cuadros similares a NMOSD-AQP4+ pero sin estos anticuerpos) u otras formas recurrentes.

6.2. Esclerosis múltiple (EM)

Enfermedad inflamatoria crónica más característica del adulto joven pero en la que aproximadamente el 5% de los pacientes pueden presentar los primeros síntomas antes de los 18 años. En la edad pediátrica prácticamente

todos los pacientes presentan una forma remitente recurrente, con múltiples episodios focales o multifocales sin encefalopatía, y en algunas ocasiones su diagnóstico es posible desde el primer episodio si se cumplen unos criterios específicos (Tabla 2). Aunque los niños en general presentan una buena recuperación tras los episodios, sin un tratamiento adecuado asocia a alta discapacidad a largo plazo, así como afectación cognitiva precoz.

6.3. NMOSD-AQP4+

Los pacientes con este síndrome presentan un curso multifásico/recidivante en más del 80% de los casos, con episodios característicos de afectación de áreas ricas en AQP4 como el nervio óptico o la médula espinal, así como la sustancia gris periacueductal o el hipotálamo, lo que da lugar a un síndrome del área postrema que se manifiesta como hipo o vómitos incoercibles, o anorexia o narcolepsia sintomática, respectivamente (Tablas 1 y 2). Aunque es muy poco frecuente en la edad pediátrica, debido a la recurrencia y agresividad de los episodios los pacientes asocian a alta discapacidad con graves déficits visuales motores, por lo que es importante identificarlo y tratarlo de forma precoz.

7. TRATAMIENTO

7.1. Tratamiento del brote agudo en ADS (tanto un primer episodio como una recidiva)

Se consideran tributarios a tratamiento con inmunoterapia los episodios con afectación moderada o grave y el tratamiento de primera línea es la metilprednisolona endovenosa (30 mg/kg/día, 3-5 días consecutivos; dosis

máxima: 1 g/día). Algunos estudios recientes en adultos sugieren que una pauta oral a altas dosis podría ser igualmente efectiva. Se discute en todo caso la necesidad de una pauta descendente con corticoides orales posterior a las altas dosis de corticoides, y no se considera necesaria si hay una recuperación completa tras los bolos endovenosos. En caso de necesitarla, se recomienda lo más corta posible y en única dosis matutina diaria o a días alternos.

En caso de no presentar una respuesta satisfactoria a los corticoides endovenosos se puede valorar tratamiento con inmunoglobulinas endovenosas (IgIV, 2 g/kg repartidos entre 2 y 5 días) o recambio plasmático (5-7 recambios en 2 semanas). El recambio plasmático es de elección en casos graves, sobre todo con afectación de tronco o medular, y su inicio precoz está asociado a un mejor pronóstico.

En casos de EM ya diagnosticada también es importante informar al paciente y a la familia de que en casos de infección intercurrente o aumento de temperatura (p.ej., ejercicio físico, altas temperaturas ambientales), los pacientes con EM pueden presentar síntomas leves de corta duración (< 24 horas) correspondientes a zonas de afectación previa, debido a menor conductividad de la mielina previamente afectada; este fenómeno se conoce como *pseudo-brote* y no requiere un tratamiento específico.

Ante un primer ADS se deberá valorar la suplementación con vitamina D para alcanzar niveles serológicos en el límite alto de la normalidad, así como recomendar medidas no farmacológicas de hábitos de vida saludables, como una dieta sana y equilibrada, la práctica de ejercicio físico y evitar la exposición al humo del tabaco. Esto es especialmente importante

en pacientes con EM y en primeros episodios con alto riesgo de EM debido a que la hipovitaminosis D, el hábito tabáquico y la obesidad infantil se han asociado a mayor riesgo de conversión a EM y de actividad en pacientes con EM ya establecida.

7.2. Inmunoterapia crónica

Debe plantearse al diagnóstico en enfermedades con un curso crónico o recurrente, debido a que su instauración precoz disminuye el riesgo de secuelas físicas y cognitivas en estos pacientes. Por este motivo, al diagnóstico de estas enfermedades y previamente a iniciar un tratamiento inmunosupresor, se recomienda actualizar el calendario vacunal y realizar el despistaje de infecciones latentes o pasadas como VVZ, hepatitis o tuberculosis. Las vacunas con virus vivos atenuados están contraindicadas en pacientes con tratamiento inmunosupresor, recomendándose, por el contrario, la vacunación por gripe anual en estos pacientes. Debido a sus potenciales efectos secundarios, los fármacos inmunosupresores deben administrarse y monitorizarse por equipos especializados con alta experiencia en su uso.

7.2.1. Tratamientos modificadores de la enfermedad en la EM pediátrica

En la actualidad hay más de 15 fármacos modificadores de la enfermedad aprobados en adultos. No obstante, en la edad pediátrica, hasta hace poco y debido a la falta de ensayos aleatorizados en estas edades, la mayoría de recomendaciones farmacológicas se basaban en estudios retrospectivos o series de casos. Más recientemente, debido a recomendaciones de las agencias internacionales del medicamen-

to (EMA y FDA), se están realizando ensayos clínicos aleatorizados también en la edad pediátrica con los nuevos fármacos emergentes para la EM para su posterior aprobación (p.ej., fingolimod).

Aunque clásicamente se ha tomado una actitud terapéutica de la EM en escalada (de menor a mayor efectividad según la respuesta del paciente), actualmente la tendencia es usar una terapia de alta eficacia desde el principio si la enfermedad es muy activa, con la intención de mejorar el pronóstico a largo plazo.

Clásicamente se han considerado como fármacos de primera línea los fármacos inyectables, como los interferones o el acetato de glatirámico. Ambos tienen una eficacia discreta para esta enfermedad, aunque tienen un perfil de seguridad favorable (los síntomas *viral-like* el día de la inyección son el efecto secundario más frecuente de los interferones). Otros fármacos de primera línea aprobados en adultos, actualmente en estudio en la edad pediátrica, son el dimetil-fumarato y la teriflunomida, ambos orales. Fármacos de segunda línea o considerados desde el debut en enfermedad activa son el fingolimod (oral) y los fármacos de infusión endovenosa, incluyendo el natalizumab (anti- α 4-integrina), los fármacos contra CD20, como ocrelizumab o rituximab, y el alemtuzumab (anti-CD52), aunque este último es poco usado en la edad pediátrica debido a su perfil de seguridad desfavorable.

7.2.2. Tratamiento crónico en la NMOSD-AQP4+

Tratamientos clásicamente usados son la azatioprina, el micofenolato mofetil y el rituximab (anti-CD20) (todos recomendación grado IV).

Recientemente se ha demostrado alta eficacia en ensayos clínicos aleatorizados en adultos con los siguientes anticuerpos monoclonales: eculizumab (contra la fracción 5 del complemento), tocilizumab y sartralizumab (contra el receptor de la interleucina 6), y el inebilizumab (contra células plasmáticas y plasmablastos, anti-CD19).

7.2.3. Inmunoterapia crónica en formas de MOGAD recurrente

Debido a que en la mayoría de casos de MOGAD los pacientes presentan un curso monofásico y con buena recuperación, no se recomienda inmunoterapia crónica en general ante un primer episodio. En casos de enfermedad recurrente (o a valorar en un primer episodio en casos graves con escasa recuperación, ver **Figura 1**), las recomendaciones actuales (basadas en comités de expertos, debido a la falta de ensayos clínicos) plantean iniciar un tratamiento inmunomodulador con azatioprina, micofenolato mofetil, rituximab (anti-CD20) o IgIV periódicas. El tiempo de duración de la inmunosupresión es actualmente discutido en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Armangue T, Olivé-Cirera G, Martínez-Hernández E, Sepúlveda M, Ruiz-García R; Spanish Pediatric anti-MOG Study Group; *et al.* Associations of paediatric demyelinating and encephalitic syndromes with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a multicentre observational study. *Lancet Neurol.* 2020;19:234-46.
- Bruijstens AL, Lechner C, Flet-Berliac L, Deiva K, Neuteboom RF; E.U. paediatric MOG consortium; *et al.* E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 1 –Classification of clinical phenotypes of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;29:2-13.
- Bruijstens A, Wendel E, Lechner C, Bartels F, Finke C, Breu M, *et al.* E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 5 - Treatment of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;29:41-53.
- Fadda G, Armangue T, Hacohen Y, Chitnis T, Banwell B. Paediatric multiple sclerosis and antibody-associated demyelination: clinical, imaging and biological considerations for diagnosis and care. *Lancet Neurol.* 2021;20:136-49.
- Fadda G, Brown RA, Longoni G, Castro DA, O'Mahony J; Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network; *et al.* MRI and laboratory features and the performance of international criteria in the diagnosis of multiple sclerosis in children and adolescents: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018;2:191-204.
- Krysko KM, Graves JS, Rensel M, Weinstock-Guttman B, Rutatangwa A; US Network of Pediatric MS Centers; *et al.* Real-World Effectiveness of Initial Disease-Modifying Therapies in Pediatric Multiple Sclerosis. *Ann Neurol.* 2020;88(1):42-55.
- Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T; International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group; *et al.* International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler.* 2013;19(10):1261-7.



- Paolilo RB, Hacohen Y, Yazbeck E, Armangue T, Bruijstens A, Lechner C, *et al.* Treatment and outcome of aquaporin-4 antibody-positive NMOSD: A multinational pediatric study. *Neuro Immunol Neuroinflamm.* 2020;7:e837.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, *et al.* Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17:162-73.
- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W; International Panel for NMO Diagnosis, *et al.* International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015;85:177-89.

Síndrome opsoclono-mioclono

María Jiménez Legido⁽¹⁾, Verónica Cantarín Extremera⁽¹⁾, Luis González Gutiérrez-Solana⁽¹⁾

⁽¹⁾Sección de Neuropediatría. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

Jiménez Legido M, Cantarín Extremera V, González Gutiérrez-Solana L. Síndrome opsoclono-mioclono. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:255-265.



1. INTRODUCCIÓN

El síndrome opsoclono-mioclono (SOM) es una enfermedad de probable base neuroinmunológica, definida por la presencia de determinados síntomas y signos, fundamentalmente ataxia, mioclono (sacudidas musculares de origen central), opsoclono (movimientos oculares erráticos y multidireccionales), irritabilidad e insomnio, en diferentes combinaciones. En niños pequeños esta clínica puede aparecer asociada a la existencia de un neuroblastoma hasta en el 50% de los casos, lo que constituye otro de los elementos definitorios de la enfermedad. Por consenso internacional, su diagnóstico se ha simplificado en la presencia de tres de los siguientes cuatro criterios:

- Opsoclono o *flutter* ocular.
- Mioclono o ataxia.
- Neuroblastoma.
- Cambios de humor o trastorno del sueño o irritabilidad.

Se ha estimado una incidencia de 0,18 casos por millón de habitantes o 0,27-0,40 casos por millón

de niños. La mayoría de los pacientes desarrollan la enfermedad antes de los 3 años, situándose la edad media de inicio en torno a los 18-24 meses.

Como se ha comentado, el SOM en niños pequeños se asocia con un tumor de la cresta neural hasta en el 50% de los casos (etiología paraneoplásica) y el más frecuente es el neuroblastoma (con predominio de localización adrenal), seguido de ganglioneuroblastoma y ganglioneuroma. Algunos autores especulan sobre que este porcentaje puede ser mucho mayor, pero una respuesta inmunológica provocaría la destrucción de la masa tumoral antes de que pudiese ser detectada en algunos pacientes. En ausencia de tumor, en algunos casos se ha establecido una relación temporal con diversas infecciones, entre ellas el virus de Epstein-Barr (VEB), *Mycoplasma pneumoniae*, adenovirus C o rotavirus. No obstante, en muchos casos es difícil establecer una verdadera causalidad, por lo que la etiología aquí se consideraría idiopática. De todos modos, incluso con la presencia de una infección, se debe descartar siempre una causa paraneoplásica. En todos los casos de SOM, una base inmunomediada parece la responsable de la sintomatología cardinal por afectación no solo en tronco-encéfalo o cerebelo, sino también supratentorial.

Se han publicado datos de un elevado porcentaje de pacientes con secuelas neurocognitivas y psiquiátricas, aunque, en los últimos años, el pronóstico ha mejorado con el uso temprano de terapias combinadas. A pesar de esto, existen aún controversias sobre la influencia del retraso diagnóstico o terapéutico en sí mismo sobre estos aspectos cognitivos-conductuales.

2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La forma de presentación y el curso clínico del SOM son variables, tanto en síntomas y signos presentes y la gravedad de estos (desde leve desequilibrio hasta encamamiento y alimentación por sonda nasogástrica) como en la velocidad de instauración. En los casos típicos, el conjunto de manifestaciones aparece de forma aguda pero no simultánea, completándose y agravándose el cuadro clínico a lo largo de días o pocas semanas. Entre los síntomas y signos cardinales podríamos diferenciar aquellos de tipo motor (ataxia, opsoclono, mioclono), que suelen detectarse con mayor precocidad por ser “más objetivos”, y los de tipo conductual (irritabilidad y trastorno de sueño). Estos últimos son más difíciles de identificar por su inespecificidad y por verse influenciados por múltiples factores (dolor o malestar secundario a otros síntomas, personalidad del niño, manejo de la situación por los familiares...) pero deben tenerse en cuenta cuando aparecen asociados a alguno de los otros, pues como veremos después tienen el mismo valor en el diagnóstico y el seguimiento.

Para una adecuada identificación de los síntomas cardinales es importante conocer sus características típicas. Las más significativas se exponen a continuación.

2.1. Ataxia

El paciente sufre una alteración del control motor, del tono muscular y de la coordinación del movimiento. Con frecuencia es el primer síntoma en aparecer, generalmente en forma de inestabilidad para la marcha (o una regresión en un lactante con marcha todavía inmadura), que con frecuencia llega a imposibilitarla completamente (la pérdida de esta en días puede ser el motivo de consulta). A medida que se agrava o desde el principio, la ataxia puede hacerse manifiesta en sedestación e involucrar a los miembros apareciendo disimetría y temblor durante el movimiento activo.

2.2. Opsoclonus

Se trata un tipo de movimiento ocular anómalo, rápido, conjugado, que debe tener un elemento multidireccional aleatorio o caótico (a diferencia del nistagmo). Suele ser intermitente y aparecer en “ráfagas”, pudiendo desencadenarse en ocasiones con los cambios en la fijación de la mirada (por ejemplo, en la convergencia al pasar de mirada lejana a cercana). En algunas ocasiones el movimiento puede asemejarse más a un *flutter* ocular, manifestándose como episodios breves de movimientos conjugados rápidos que siguen el plano horizontal. Dado que los trastornos del movimiento ocular pueden ser complejos, la documentación en vídeo casero puede ser de gran utilidad.

2.3. Mioclonías

Se trata de un mioclono de origen subcortical, que se manifiesta en forma de contracciones musculares irregulares e involuntarias. Puede exacerbarse por las emociones intensas y por la acción, dificultando o impidiendo la activi-

dad motora fina. En ocasiones es complicado diferenciar el componente de disimetría y el mioclónico, que pueden entremezclarse. En los casos leves, el mioclono puede adquirir una apariencia trémula y llegar a confundirse con un verdadero temblor.

2.4. Trastorno de sueño

Puede aparecer un aumento del tiempo de latencia con insomnio de conciliación, pero también fragmentación (despertares frecuentes) y reducción del tiempo total de sueño. Todo ello puede condicionar un sueño no reparador y somnolencia diurna.

2.5. Irritabilidad y trastorno de conducta

Junto con la ataxia, suele ser uno de los primeros síntomas en aparecer, pero es difícil de identificar por su inespecificidad y subjetividad. Aun pudiendo ser en ocasiones infravalorado por el médico, llega a ser realmente perturbador para la familia. Los ataques de ira o el trastorno explosivo intermitente pueden ocurrir varias veces al día, en forma de rabietas sin desencadenante que lo justifique y que se prolongan durante más de 5 minutos a pesar de los intentos de contención de los padres. La agresión del niño suele dirigirse al cuidador principal. El *niño de velcro* es otro fenómeno común; en este, el niño se aferra a uno de los padres o a ambos, sin querer separarse.

2.6. Otros síntomas

El babeo, el empeoramiento del lenguaje en diferentes aspectos (fluencia o articulación en niños verbales; estancamiento y disminución de la intención comunicativa en los preverbales) o la pérdida del control de esfínteres en los

continentes pueden acompañar a los síntomas principales.

En general, la dinámica familiar se ve afectada por la pérdida de sueño, el estrés y la ansiedad. Puede comprometerse el aprendizaje y afectarse el neurodesarrollo.

La evolución a largo plazo de los pacientes con SOM está marcada principalmente por las secuelas neuropsicológicas, los trastornos de conducta y las dificultades de aprendizaje. Los síntomas neurológicos iniciales de opsoclon-mioclono y ataxia tienden a mejorar (o a resolverse completamente) con la inmunoterapia o incluso espontáneamente, aunque son frecuentes nuevos episodios de empeoramiento (curso crónico recurrente) durante los primeros años, sobre todo coincidiendo con infecciones. Y es que, aunque una proporción de pacientes mantienen un neurodesarrollo normal tras el SOM, un alto porcentaje desarrollará ciertos déficits que pueden afectar a las funciones ejecutivas, la atención, la memoria, las habilidades visomotoras o la memoria de trabajo, entre otras, generalmente con un pronóstico motor normal o casi normal. También podrían aparecer síntomas de disregulación afectiva, impulsividad e incluso trastorno oposicionista-desafiante. Factores como la menor edad al diagnóstico, el retraso en el tratamiento inmunosupresor, la presentación clínica más grave o la reaparición de síntomas tras el descenso de la inmunoterapia se han discutido como factores de mal pronóstico.

3. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El diagnóstico de SOM es fundamentalmente clínico y viene dado exclusivamente por el cumplimiento de los criterios especificados.

Los objetivos principales de las pruebas complementarias son, por un lado, descartar otras etiologías neurológicas plausibles (diagnóstico diferencial) y por otro detectar un tumor de la cresta neural si lo hubiera. Además, en los últimos años se han ido desarrollando herramientas que nos permiten estudiar la situación neuroinmunológica antes de iniciar el tratamiento y que pueden ayudarnos a monitorizar el efecto de algunas terapias inmunomoduladoras.

Dada la importancia de la precocidad en el diagnóstico y el tratamiento para evitar secuelas a largo plazo y la potencial gravedad de esta enfermedad, estas pruebas deben realizarse de forma urgente, lo que hace necesario generalmente el ingreso hospitalario del paciente. Esto permitirá además una observación y monitorización clínica estrecha, recomendable inicialmente.

Ante un paciente con diagnóstico de SOM (que cumple 3 criterios clínicos) o con alta sospecha (si cumple 2 criterios, dado que el hallazgo de un neuroblastoma constituiría el tercero) deben realizarse las pruebas complementarias que se enumeran en los siguientes apartados, orientadas a cumplir los dos primeros objetivos.

3.1. Pruebas complementarias de cribado de tumores de la cresta neural

- **Pruebas de imagen:** radiografía de tórax y ecografía abdominal. Podrían sustituirse ambas por una resonancia magnética (RM) corporal total, según disponibilidad.
- **Pruebas que miden actividad metabólica:** gammagrafía con metayodobencilguanidina (MIBG) y estudio de catecolaminas en orina de 24 horas.

- **Estudio de anticuerpos neuronales:** algunos casos de SOM pediátrico asociado a neuroblastoma se han asociado a anticuerpos onconeuronales (intracelulares) contra la proteína Hu en sangre. De forma muy excepcional también se ha asociado SOM a anticuerpos contra superficie neuronal en LCR (por ejemplo, anticuerpos contra el receptor GABA_A; ver protocolo de Encefalopatías agudas).

Debemos saber que el neuroblastoma puede ser más difícil de diagnosticar en pacientes con SOM que en los que no lo presentan, dado que con frecuencia se trata de tumores de muy pequeño tamaño y bajo grado de malignidad, que no condicionan alteraciones detectables en las pruebas referidas. Es por ello que en pacientes con diagnóstico definitivo de SOM deben repetirse de forma periódica bajo los criterios y el seguimiento de un especialista en Oncología Infantil.

En pacientes adolescentes, aunque previamente el SOM era considerado idiopático, más recientemente se han descrito casos paraneoplásicos asociados a teratoma de ovario. Por esta razón, en pacientes adolescentes se debe realizar un cribaje de este tumor y la RM pélvica es la prueba de elección.

3.2. Pruebas orientadas al diagnóstico diferencial

En los casos típicos, según la bibliografía, no existe ninguna prueba estrictamente obligatoria en el diagnóstico diferencial, aunque en la práctica habitual nadie duda de lo imprescindible de realizar una prueba de neuroimagen. Otros estudios se valorarán en función de la presencia o no de datos de atipicidad, de los

síntomas y signos predominantes y de la existencia de otros síntomas que puedan sugerir otra etiología. Teniendo en cuenta lo anterior, algunas de las pruebas complementarias potencialmente útiles en el diagnóstico diferencial son:

- **Neuroimagen (RM craneal):** permite descartar causas estructurales, como un tumor de fosa posterior u otras entidades infecciosas o inflamatorias (cerebelitis).
- **Valoración oftalmológica:** si existen dudas, podría ayudar a catalogar los movimientos oculares anormales y descartar otras alteraciones oculomotoras. La exploración del fondo de ojo o de la agudeza visual podría revelar datos sugestivos de otra etiología, pues su alteración no está justificada en el SOM.
- **Pruebas electrofisiológicas como el electroencefalograma** (si aparecen manifestaciones paroxísticas que pudieran recordar a crisis epilépticas, aunque no son un síntoma característico del SOM) o **electroneurograma** (si presenta datos sugestivos de polineuropatía, dada la existencia de variantes que pueden compartir síntomas).
- **Estudio de LCR:** estudio citológico y de las características bioquímicas básicas del LCR (en el SOM generalmente normales, aunque puede existir una elevación discreta de proteínas), así como estudios microbiológicos (por ejemplo, PCR virus herpes simple 1-2) para descartar cuadros infecciosos que podrían causar SOM o cuadros similares.
- **Análisis de sangre**, incluyendo hemograma y coagulación (previos a realizar punción lumbar para descartar alteración hemostá-

tica que pudiera contraindicar el proceso). Se pueden valorar también, según la sospecha, estudios microbiológicos serológicos para descartar un desencadenante infeccioso, así como despistaje de infecciones latentes y de respuesta vacunal previo a iniciar tratamientos inmunosupresores. Encontrar un agente infeccioso podría informar sobre el posible desencadenante, aunque nunca debe eximir de la búsqueda de una causa tumoral.

En los pacientes en los que exista una confirmación de SOM y se valore el tratamiento con rituximab (anticuerpos monoclonales anti-CD20, ver tratamiento) también se realizará un estudio de inmunofenotipaje en sangre basal, así como durante la monitorización del tratamiento y la reconstitución inmunológica.

3.3. Pruebas microbiológicas

Según sospecha y datos epidemiológicos podría ser útil realizar prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para virus neurotropos y estudios serológicos para determinados virus o bacterias.

3.4. Detección de neuroinflamación y estudio de biomarcadores de autoinmunidad (no asistenciales)

- **Inmunofenotipado celular por citometría de flujo en sangre y LCR:** puede ser normal o documentar datos de inflamación, sin existir un patrón específico de SOM.
- **Estudio de barrera hematoencefálica** (en sangre y LCR): el resultado puede ser normal o documentar una alteración (sin asociarse el SOM a un patrón específico).

Es importante extraer todas las muestras de sangre y LCR siempre que sea posible antes de iniciar cualquier tratamiento inmunomodulador, para evitar así posibles interferencias de estos con los test de laboratorio, ya que podrían conducir a resultados erróneos.

4. CLAVES DIAGNÓSTICAS

Como se ha comentado, el diagnóstico de SOM es fundamentalmente clínico. Según un consenso internacional, requiere el cumplimiento de al menos 3 de estos 4 criterios:

- Opsoclono o *flutter* ocular.
- Mioclonos o ataxia.
- Trastorno de sueño o de conducta.
- Neuroblastoma.

La anamnesis y la exploración física exhaustivas tienen un papel clave en el diagnóstico para determinar la presencia o no de los 3 primeros criterios. Es fundamental profundizar en los síntomas que manifiesta el paciente para determinar si se ajustan a las características típicas (por ejemplo, si se trata realmente de opsoclono o de otro tipo de trastorno de la motilidad ocular; si la inestabilidad traduce una verdadera ataxia, etc.) y por tanto constituyen verdaderamente un criterio diagnóstico.

En pacientes que presentan criterios aislados (< 3, insuficientes para diagnóstico) pero muy sugestivos de esta enfermedad, sería necesario un seguimiento inicial estrecho a fin de detectar precozmente la agregación de otros nuevos. De este modo, el manejo del paciente que se

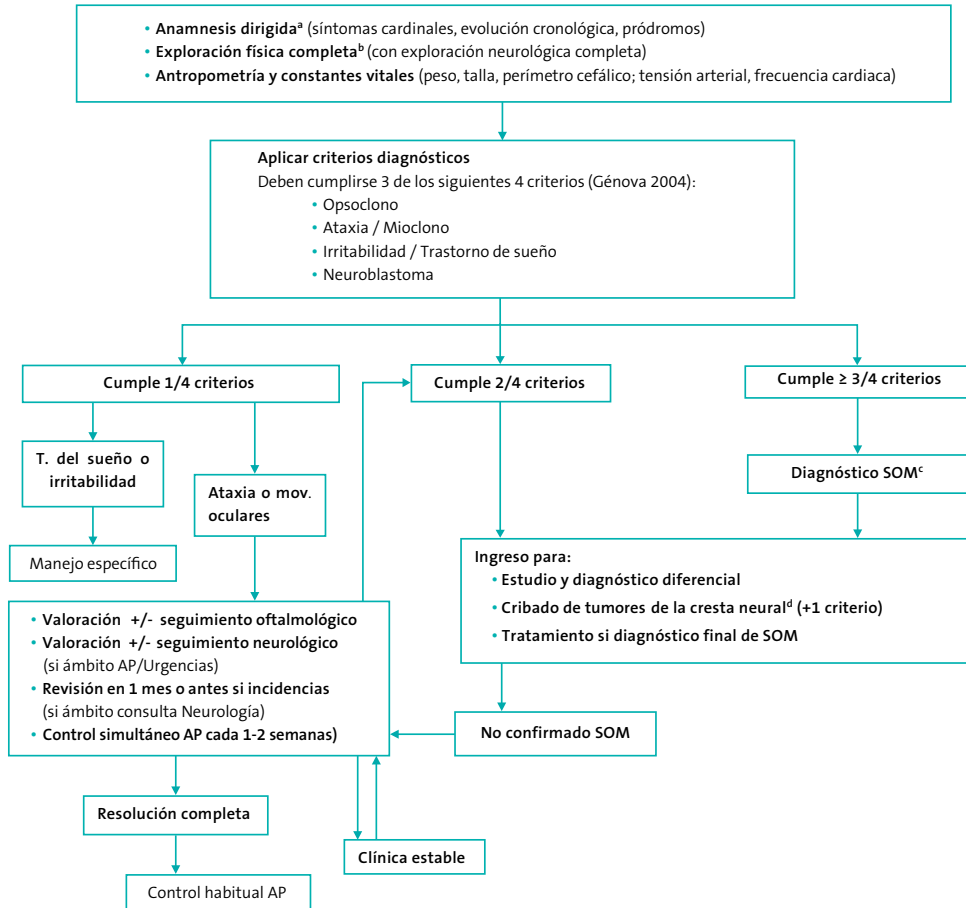
encuentra en proceso diagnóstico podría variar en función del número de criterios que presente, con una propuesta reflejada en el algoritmo (Figura 1).

Se debe tener cuidado con algunos síntomas como la ataxia, síntoma de debut más frecuente. El inicio de una ataxia aislada dificulta y retrasa el diagnóstico al plantearnos el diagnóstico diferencial, principalmente con la ataxia aguda posinfecciosa. Esta última entidad afecta menos a lactantes, con mayor frecuencia asocia pródromos y aparición de exantema (asociación con el virus de la varicela zóster, principalmente) y su curso es autolimitado en el tiempo. La aparición de otros síntomas, incluso solo conductuales, junto a una ataxia persistente, debe plantear la posibilidad de un SOM. En este sentido es importante la búsqueda activa de otros síntomas y signos sugestivos en pacientes con ataxia que no mejoran en el tiempo habitual, ante los cuales se debe mantener un alto nivel de sospecha e incluso instruir a los padres sobre su aparición.

Así mismo, debe extremarse la precaución en el diagnóstico y persistir en la búsqueda de otras etiologías ante la presencia de datos atípicos (por ejemplo, alteración de la agudeza visual, presencia de microcefalia, crisis epilépticas...) y sobre todo ante la aparición a una edad inhabitual, siendo muy improbable el diagnóstico de SOM antes de los 12 meses de edad y prácticamente inexistente antes de los 6 meses.

5. TRATAMIENTO

Aunque existen casos infrecuentes de resolución espontánea, es preciso un tratamiento inmunomodulador. En los últimos años se ha

Figura 1. Algoritmo diagnóstico ante posible SOM.


^a**Anamnesis dirigida.** No olvidar profundizar en:

- Síntomas cardinales:
 - Presencia o no de movimientos oculares y caracterización (¡solicitar videos caseros!)
 - Presencia o no de mioclonías o temblor y caracterización
 - Presencia o no de signos de ataxia y caracterización (pueden referir torpeza, inestabilidad/mareo o incluso rechazo de la marcha o debilidad...)
 - Alteración del patrón de sueño, cambios en conducta o lenguaje
- Tiempo de evolución de la clínica y forma de debut (insidioso vs. brusco, estático vs. progresivo (lenta o rápidamente), episódico vs. continuo)
- Presencia de antecedente infeccioso / pródomos / tumor previo (extirpe neural)

^b**Exploración física completa.** No olvidar exploración detenida de:

- Signos de ataxia en diferentes situaciones (sedestación, bipedestación y marcha, según edad), observando estabilidad en giros/cambios de dirección, agacharse y levantarse...

- Motilidad ocular descartando limitaciones o paresias. Observar movimientos oculares espontáneos normales y anómalos (si se presentan): determinar si corresponden a opsoclono (multidireccionales, caóticos). Explorar convergencia ocular, cambios de fijación cerca-lejos y movimientos sacádicos, ya que pueden desencadenar opsoclono.
 - Mioclono (observar su presencia o no durante la inspección)
 - Lenguaje expresivo (especialmente fluidez, articulación)
 - Abdomen (masas)
- ^c El diagnóstico (puramente clínico) debe revalorarse ante curso clínico o hallazgos no esperables en las pruebas complementarias, tanto al inicio como durante la evolución
- ^d Pruebas de imagen* + metabolitos de las catecolaminas en orina + gammagrafía MIBG
- *Rx tórax + ecografía abdominopélvica o RM-corporal total según disponibilidad (considerar RM-corporal total si resto de pruebas complementarias negativas)
- ^e Analítica de sangre con hemograma, coagulación, bioquímica con perfil renal, hepático e iónico, Ac antitiroideos, hormonas tiroideas, serologías (según sospecha y epidemiología), Ac antineuronales. Estudio de LCR con bioquímica básica, microbiología (PCR virus/bacterias según sospecha y epidemiología)

Fuente: modificado de Cantarín *et al.*, 2020.

producido un cambio en los regímenes de tratamiento, que abogan por la intensificación precoz del mismo, instaurando una biterapia desde el principio. Esta consiste generalmente en esteroides (dexametasona, dosis de 20 mg/m²/día dividida en 3 dosis diarias durante 3 días) e inmunoglobulinas (dosis total de 2 g/kg dividida en 3-5 días) y asociando un fármaco de segunda línea precozmente si la respuesta no es satisfactoria (el más empleado es el rituximab, a dosis de 375 mg/m² cada semana durante 4 semanas). El objetivo de la optimización del tratamiento no es solo la resolución de la clínica neurológica aguda, sino minimizar las repercusiones cognitivas permanentes.

El tratamiento y seguimiento de esta enfermedad debe realizarse desde el ámbito de la

Neuropediatría y valorar la derivación a un centro de referencia en este tipo de patología si existe cualquier limitación para su adecuado manejo, especialmente en casos refractarios a las primeras líneas de tratamiento. Así mismo, es necesario un seguimiento oncológico especializado para detectar y tratar precozmente un eventual tumor.

En la evaluación y seguimiento clínico de los pacientes sería deseable el empleo de escalas específicas que permitiesen una estratificación del grado de afectación así como una valoración más objetiva de la respuesta al tratamiento. La escala de Mitchell (**Tabla 1**) y la escala de Pranzatelli (**Tabla 2**) son las empleadas habitualmente.

Tabla 1. Escala de Mitchell. Opsoclonus myoclonus syndrome severity scale developed by Drs. Wendy Mitchell and Michael Pike following the Advances in Neuroblastoma Research (ANR) Meeting in Genoa, 2004.

• **Stance**

- 0 standing and sitting balance normal for age
- 1 mildly unstable standing for age, slightly wide-based
- 2 unable to stand without support but can sit without support
- 3 unable to sit without using hands to prop or other support

• **Gait**

- 0 walking normal for age
- 1 mildly wide-based gait for age but able to walk indoors and outdoors independently
- 2 walks only or predominantly with support from person or equipment
- 3 unable to walk even with support from person or equipment

• **Arm and hand function**

- 0 normal for age
- 1 mild infrequent tremor or jerkiness without functional impairment
- 2 fine motor function (e. g., pincer grip of small object, pencil use) persistently impaired for age but less precise manipulative tasks (e. g., playing with larger toys feeding, dressing) normal or almost normal.
- 3 major difficulty with all age-appropriate manipulative tasks

• **Opsoclonus**

- 0 none
- 1 rare or only when elicited by change in fixation
- 2 frequent, interfering frequently with fixation and / or tracking
- 3 persistent, interfering continuously with fixation and tracking

• **Mood / behavior**

- 0 normal
- 1 mild increase in irritability but consolable and / or mild sleep disturbance but easily settled
- 2 irritability and sleep disturbance, interfering substantially with child and family life
- 3 persistent severe distress

• **In addition, for children aged 18 months or less:**

- able to hold head consistently erect when trunk vertical? yes / no / no information
- able to reach and grasp object with each hand? yes / no / no information
- able to roll back to front and front to back? yes / no / no information
- able to finger-feed self? yes / no / no information

Fuente: De Grandis, *et al.*, 2009.

Tabla 2. Escala de Pranzatelli (*Opsoclonus-myooclonus evaluation scale of motor performance*)

<p>1. Walking: side-to-side imbalance</p> <p>0– normal 1– mild 2– moderate 3– severe</p>	<p>7. Targeting difficulty</p> <p>0– reaches target with no jerks 1– reaches target with minimal jerks 2– reaches target with moderate to severe jerks 3– unable to reach target</p>
<p>2. Walking: front-to-back imbalance</p> <p>0– normal 1– mild 2– moderate 3– severe</p>	<p>8. Difficulty grasping with one hand</p> <p>0– grasps object (cup, crayon, etc.) with one hand 1– grasps object with two hands 2– grasps object with two hands, but has difficulty holding it 3– unable to grasp object</p>
<p>3. Walking: wide base</p> <p>0– normal 1– mild 2– moderate 3– severe</p>	<p>9. Difficulty with pincer grasp</p> <p>0– grasps with thumb and tip of digit (pincer) 1– grasps with thumb and digit but unstable hold 2– grasp with closed fist 3– unable to grasp object</p>
<p>4. Instability while standing (feet apart)</p> <p>0– normal 1– mild 2– moderate 3– severe</p>	<p>10. Abnormal eye movements while tracking (fixation)</p> <p>0– eyes track smoothly and do not jerk 1– eyes have infrequent/small amplitude jerks 2– eyes have frequent/large amplitude jerks 3– eyes cannot track</p>
<p>5. Difficulty achieving standing position</p> <p>0– achieves standing normally 1– achieves with jerks, but no support 2– achieves with self-support 3– unable to reach standing without assistance</p>	<p>11. Abnormal eye movements while resting</p> <p>0– eyes do not jerk 1– eyes have infrequent/small amplitude jerks 2– eyes have frequent/small amplitude jerks 3– eye have frequent/large amplitude jerks</p>
<p>6. Truncal instability while sitting</p> <p>0– sits with no support from arms and no jerking 1– sits with minimal support from arms and occasional jerking 2– sits with total support from arms or trunk to maintain balance 3– unable to sit in chair</p>	<p>12. Speech abnormality (dysarthria)</p> <p>0– normal 1– mild 2– moderate 3– severe</p>

Fuente: Pranzatelli, *et al.*, 2001.

BIBLIOGRAFÍA

- Armangue T, Titulaer MJ, Sabater L, Pardo Moreno J, Gresa Arribas N, Barbero Bordallo N, *et al.* A novel treatment-responsive encephalitis with frequent opsoclonus and teratoma. *Ann Neurol.* 2014;75(3):435-41.
- Blaes F, Dharmalingam B. Childhood opsoclonus-myoelonus syndrome: diagnosis and treatment. *Expert Rev Neurother.* 2016;16(6):641-8.
- Cantarín Extremera V, Jiménez Legido M, Aguilera Albes S, Hedra Fernández A, Arrabal Fernández L, Gorriá Redondo N, *et al.* Síndrome opsoclon-mioclono: características clínicas, aspectos terapéuticos y factores pronósticos en una cohorte pediátrica española. *Neurología.* 2020; 8:S0213-4853(20):30137-7.
- De Grandis E, Parodi S, Conte M, Angelini P, Battaglia F, Gandolfo C, *et al.* Long-term follow-up of neuroblastoma-associated opsoclonus-myoelonus-ataxia syndrome. *Neuropediatrics.* 2009 Jun;40(3):103-11.
- Hero B, Schleiermacher G. Update on pediatric opsoclonus myoelonus syndrome. *Neuropediatrics.* 2013;44:324-9.
- Mitchell WG, Wooten AA, O'Neil SH, Rodriguez JG, Cruz RE, Wittern R. Effect of increased immunosuppression on developmental outcome of opsoclonus myoelonus syndrome (OMS). *J Child Neurol.* 2015;30:976-82.
- Pranzatelli MR, Tate ED, McGee NR. Demographic, clinical, and immunologic features of 389 children with opsoclonus-myoelonus syndrome: A cross-sectional study. *Front Neurol.* 2017;8:468.
- Pranzatelli MR, Tate ED. Dexamethasone, intravenous immunoglobulin, and rituximab combination immunotherapy for pediatric opsoclonus-myoelonus syndrome. *Pediatr Neurol.* 2017;73:48-56.
- Pranzatelli MR, Tate ED. Opsoclonus myoelonus syndrome. En: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, Finkel RS, Gropman AL, *et al.* (eds.). *Swaiman's Pediatric Neurology: Principles and Practice.* 6.ª edición. Londres: Elsevier; 2017. p.938-44.
- Pranzatelli MR, McGee NR, Tate ED. Relation of intratecal oligoclonal band production to inflammatory mediator and immunotherapy response in 208 children with OMS. *J Neuroimmunol.* 2018;321:150-6.
- Singhi P, Sahu JK, Sarkar J, Bansal D. Clinical profile and outcome of children with opsoclonus-myoelonus syndrome. *J Child Neurol.* 2014;29(1):58-61.

Encefalopatías agudas

Eulalia Turón Viñas⁽¹⁾, María Vázquez López⁽²⁾, Thaís Armangué^(3,4)

⁽¹⁾Hospital Sant Pau i Santa Creu, Barcelona

⁽²⁾Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

⁽³⁾DIBAPS-Hospital Clínic. Barcelona

⁽⁴⁾Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat

Turón Viñas E, Vázquez López M, Armangué T. Encefalopatías agudas. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:267-280.



1. INTRODUCCIÓN

El término *encefalopatía aguda* se refiere a un síndrome de disfunción cerebral, de inicio agudo, consistente en alteración de consciencia con o sin trastorno de conducta, epilepsia u otras alteraciones focales, que puede ser causado por múltiples etiologías:

- Tóxicas.
- Endocrinometabólicas.
- Inflamatorias o autoinmunes.
- Infecciosas y posinfecciosas.
- Postraumáticas.
- Posanóxicas.
- Estatus focales, poscrítico.
- Encefalopatía posterior reversible.
- Por hipertensión endocraneal.
- Séptica.
- Otros.

Lo que caracteriza a la encefalopatía aguda es principalmente la alteración de consciencia, que puede ser de rango variable, desde la letargia al coma, y que hace de este trastorno una urgencia neurológica. Hay que tener presente que es un síntoma evolutivo, y, por tanto, se precisa de una valoración inicial y de revaloraciones periódicas, para descartar que siga progresando. Además, la instauración de dicha alteración de consciencia puede ser brusca o progresiva, pero debe ser reciente (al menos 7 días, aunque en la mayoría de casos se presenta en horas).

Encefalopatía no es lo mismo que encefalitis, puesto que para el diagnóstico de encefalitis se requiere la evidencia de inflamación del encéfalo (generalmente evidenciada mediante neuroimagen o mediante análisis citoquímico del LCR), mientras que en la encefalopatía no. Las encefalitis se presentan en general con encefalopatía, pero no todas las encefalopatías son debidas a encefalitis. Para el diagnóstico probable o posible de encefalitis o encefalopatía de probable causa infecciosa o autoinmune se puede recurrir a los criterios diagnósticos de Venkatesan *et al.* (2013):

- **Criterio mayor** (obligatorio): estado mental alterado (definido como nivel de consciencia

cia alterado, letargia o cambios en personalidad) de más de 24 horas sin otra causa identificada.

- **Criterios menores** (se requieren 2 para diagnóstico de posible encefalitis y 3 o más para encefalitis probable o confirmada).
 - Fiebre documentada de $\geq 38^{\circ}\text{C}$ en el periodo de 72 h anteriores o posteriores al debut clínico.
 - Crisis focales o generalizadas no atribuibles totalmente a trastornos preexistentes.
 - Inicio de focalidad neurológica.
 - Pleocitosis de $\geq 5/\text{mm}^3$.
 - Alteración en parénquima cerebral en neuroimagen sugestiva de encefalitis de inicio agudo o bien que es nueva respecto a estudios previos.
 - Alteración en electroencefalograma (EEG) que es consistente con el diagnóstico de encefalitis y no se puede atribuir a otras causas.

2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las encefalopatías y las encefalitis suelen ser polisintomáticas. Los síntomas más frecuentes son:

2.1. Fiebre

En general, la presencia de fiebre en el momento de disfunción neurológica se asocia a encefalitis infecciosas, mientras que en las

encefalitis autoinmunes, aunque puede haber síntomas prodrómicos como la fiebre, suele ser en las semanas previas. Aun así, debemos tener en cuenta que algunos procesos febriles o intercurrentes pueden desencadenar cuadros encefalopáticos no infecciosos como crisis metabólicas o cuadros posinfecciosos como la encefalomielitis diseminada aguda (ADEM, por sus siglas en inglés), en los que la fiebre puede también estar presente en el momento de la encefalopatía. La fiebre también está presente o puede desencadenar el FIRES (Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome), un síndrome de epilepsia refractaria de causa desconocida.

2.2. Alteración de consciencia

La alteración de consciencia es prácticamente constante en todo cuadro encefalopático agudo. El grado es variable, en función de la etiología y de variaciones interindividuales. La alteración de consciencia tradicionalmente se ha clasificado en varios tipos, según su gravedad.

- **Letargia:** el paciente muestra tendencia a somnolencia, pero puede despertar con relativa facilidad.
- **Obnubilación:** el paciente está dormido, pero despierta ante estímulos leves y puede obedecer órdenes sencillas, aunque se muestra bradipsíquico.
- **Estupor:** el paciente despierta solo ante estímulos dolorosos, pero no a la orden verbal, y no puede obedecer órdenes.
- **Coma:** el paciente no despierta ante ningún tipo de estímulo. Es el grado máximo de afectación de la consciencia.

Para valorar la gravedad de la alteración de consciencia se puede usar la escala de coma de Glasgow adaptada para la edad pediátrica (ver **Tabla 1**) que, a pesar de que no ha sido descrita para esta indicación, sino para valoración de la gravedad del traumatismo craneoencefálico, constituye una forma de valorar la profundidad de depresión del sensorio, así como describir las fluctuaciones a lo largo del periodo de observación.

2.3. Crisis epilépticas

Las crisis pueden ser de cualquier tipo, pero las más frecuentemente descritas son las que tienen componente motor, tanto focales como

generalizadas; debemos tener presente también la posibilidad de estatus epiléptico tanto convulsivo como no convulsivo. En algunas encefalopatías las crisis pueden ser el síntoma más importante, como en algunas encefalitis autoinmunes asociadas a anticuerpos (p.ej., receptor ácido γ -aminobutírico subunidad A [GABA_AR]), ver **Tabla 2**) o en el FIRES.

2.4. Alteración de conducta

Se pueden encontrar en algunos pacientes trastornos conductuales como agitación e inquietud ideomotriz, así como alteraciones psiquiátricas que incluyen desorganización

Tabla 1. Escala pediátrica de coma de Glasgow.

Puntos	≤ 2 años (paciente no verbal)	> 2 años (paciente verbal)
Apertura de ojos (O)		
4	Apertura espontánea	Apertura espontánea
3	Apertura al estímulo verbal	Apertura al estímulo verbal
2	Apertura solo al dolor	Apertura solo al dolor
1	Sin respuesta	Sin respuesta
Mejor respuesta verbal (V)		
5	Balbucea, hace ruiditos (<i>coos</i>)	Orientado/apropiada
4	Irritable/llora	Confuso
3	Llanto (solo) en respuesta al dolor	Palabras inapropiadas
2	Gemido en respuesta al dolor	Sonidos / palabras incomprensibles
1	Sin respuesta	Sin respuesta
Mejor respuesta motora (M)		
6	Se mueve espontáneamente / con sentido	Obedece órdenes
5	Retira al tacto	Localiza el dolor
4	Retira al dolor	Retira al dolor
3	Postura anormal en flexión ante el dolor	Postura anormal en flexión ante el dolor
2	Postura anormal en extensión ante el dolor	Postura anormal en extensión ante el dolor
1	Sin respuesta al dolor	Sin respuesta al dolor

NT: no testable si bajo anestesia/sedación, intubación, parálisis, etc.

Puntuación: ≥ 13, traumatismo craneoencefálico leve; 9-12, traumatismo moderado; < 9, grave.

Fuente: Borgialli *et al.*, 2016.

Tabla 2. Encefalitis autoinmunes mediadas por anticuerpos en niños.

Síndrome / Frecuencia relativa	Síndrome clínico característico (edad media referida a casos pediátricos)	Características de la RM	Asociación tumoral y otros desencadenantes	Test diagnóstico de elección; muestra de elección
Encefalitis asociadas a anticuerpos contra antígenos sinápticos o de superficie neuronal				
Encefalitis anti-NMDAR EA por anticuerpos de superficie más frecuente	<ul style="list-style-type: none"> Edad media: 14 años (rango 2 meses-18 años) ~80% sexo femenino El síndrome clásico se caracteriza por alteración psiquiátrica y del comportamiento, insomnio, disminución del nivel de conciencia, crisis y disautonomía 	Con frecuencia normal o inespecífico (excepto en encefalitis anti-NMDAR post-HSE)	Teratoma de ovario en el 36% de niñas > 12 años, raro en < 12 años HSE u otras infecciones del SNC	CBA fijadas; LCR
Encefalitis anti-GABA_AR Rara	<ul style="list-style-type: none"> Edad media: 13 años (rango 2,5 meses-16 años) Con frecuencia caracterizado por estatus epiléptico y crisis refractarias y encefalopatía; puede presentar también alteración psiquiátrica y movimientos anormales 	Lesiones hiperintensas en T2/FLAIR córtico-subcorticales	Raramente asociado a tumores (p.ej., linfoma de Hodgkin) HSE u otras infecciones del SNC	CBA vivas ^a ; LCR
Encefalitis anti-mGluR5 Rara	<ul style="list-style-type: none"> Edad media: 15 años (rango 6-16 años) Síndrome de Ofelia (encefalitis con psicosis y déficits de memoria asociado a linfoma de Hodgkin) 	Con frecuencia lesiones unilaterales o bilaterales en lóbulos temporales, puede ser normal	Asociación frecuente con linfoma de Hodgkin	CBA fijadas ^a ; LCR
Encefalitis anti-D2R Muy rara	<ul style="list-style-type: none"> Edad media: 5,5 años (rango 1,6-15 años); 50% sexo femenino Manifestaciones psiquiátricas, alteración del movimiento, hipomimia 	Hiperintensidades en T2/FLAIR en tálamos y ganglios de la base	Asociación tumoral no descrita; HSE, aunque información muy limitada ^b	CBA ^a ; NA ^b
Encefalitis asociadas a anticuerpos contra antígenos gliales/astrocitarios				
Encefalitis asociada a anticuerpos MOG^c EA más frecuente en niños	<ul style="list-style-type: none"> Edad media: 6,2 años (rango 3,7-10 años); 50% sexo femenino Encefalopatía y déficits multifocales dependiente de la zona afectada 	Lesiones en SB bilaterales difusas (ADEM). También lesiones corticales y subcorticales con o sin lesiones de SB asociadas Frecuente afectación de tálamos y ganglios de la base, tronco y SB de cerebelo	No asociación tumoral descrita; puede ser posinfeccioso	CBA vivas; suero

Síndrome / Frecuencia relativa	Síndrome clínico característico (edad media referida a casos pediátricos)	Características de la RM	Asociación tumoral y otros desencadenantes	Test diagnóstico de elección; muestra de elección
Encefalitis asociadas a anticuerpos contra antígenos gliales/astrocitarios				
NMOSD asociada a anticuerpos AQP4^a Rara en edad pediátrica	<ul style="list-style-type: none"> Edad media: 10 años (rango 2-17 años); 80% sexo femenino Habitualmente episodios de mielitis o neuritis de repetición sin encefalopatía, pero también puede presentarse con síndrome o encefalitis de tronco aguda, síndrome del área postrema (vómitos o hipo incoercibles) o con encefalitis diencefálica (secreción inadecuada de hormona antidiurética, hipotensión, hipersomnía, hipotermia, cambio del comportamiento) 	Lesiones en áreas ricas en AQP4 como nervio óptico (con frecuencia bilateral y afectación de quiasma), médula espinal (habitualmente ≥ 3 segmentos contiguos), sustancia gris periacueductal o hipotálamo	No descrita asociación tumoral; frecuente coexistencia de otras autoinmunidades	CBA vivas; suero

^aActualmente no incluido en los test comerciales disponibles; precisa determinación en laboratorio de investigación.

^bEscasos datos disponibles.

^cVer protocolo de Primer episodio desmielinizante.

ADEM: encefalomyelitis aguda diseminada; **AQP4:** acuaporina 4; **CBA:** ensayo basado en células; **D2R:** receptor de dopamina 2; **EA:** encefalitis autoinmune; **FLAIR:** *fluid-attenuated inversion recovery*; **GABA_AR:** receptor ácido γ -aminobutírico A; **VHS:** encefalitis por el virus herpes simple; **mGluR5:** receptor metabotrópico del glutamato 5; **MOG:** glicoproteína de la mielina de los oligodendrocitos; **NMDAR:** receptor N-metil-D-aspartato; **NMOSD:** enfermedad del espectro de la neuromielitis óptica; **SB:** sustancia blanca; **SNC:** sistema nervioso central.

del pensamiento, ideas autorreferenciales, ansiedad, catatonia, alucinaciones... Estos últimos síntomas son muy característicos de las encefalitis autoinmunes asociadas a anticuerpos, principalmente contra el receptor N-metil-D-aspartato (NMDAR, ver **Tabla 2**).

2.5. Trastornos cognitivos

Los trastornos cognitivos puede ser difíciles de valorar en fase aguda debido a la alteración de consciencia o de conducta; cuando estas alteraciones mejoran, se pueden observar déficits en una o varias funciones cognitivas, como la memoria, la atención o las funciones ejecuti-

vas. Los déficits mnésicos son característicos de la encefalitis límbica, de afectación exclusiva de áreas límbicas, muy rara en la edad pediátrica, y también en la encefalitis herpética en el niño mayor y adulto.

2.6. Trastornos motores

También se pueden encontrar en algunos pacientes, y en función de la etiología de la encefalopatía, se producen las siguientes alteraciones:

- **Por afectación de la vía piramidal.** Hipertensión, hiperreflexia, reflejo cutáneo-plantar en

extensión y *clonus*. Típico en el ADEM y en algunas encefalitis infecciosas.

- **Por afectación de la vía extrapiramidal.** Movimientos anómalos como disquinesias o coreoatetosis y posturas distónicas (característico de la encefalitis anti-NMDAR), o rigidez en rueda dentada e hipomimia, característicos de las encefalopatías con afectación de ganglios basales como el síndrome de Leigh.
- **Por afectación del cerebelo.** Hipotonía, temblor, disimetría y ataxia. Típico del ADEM, las cerebelitis agudas y la romboencefalitis por enterovirus A71, por ejemplo.

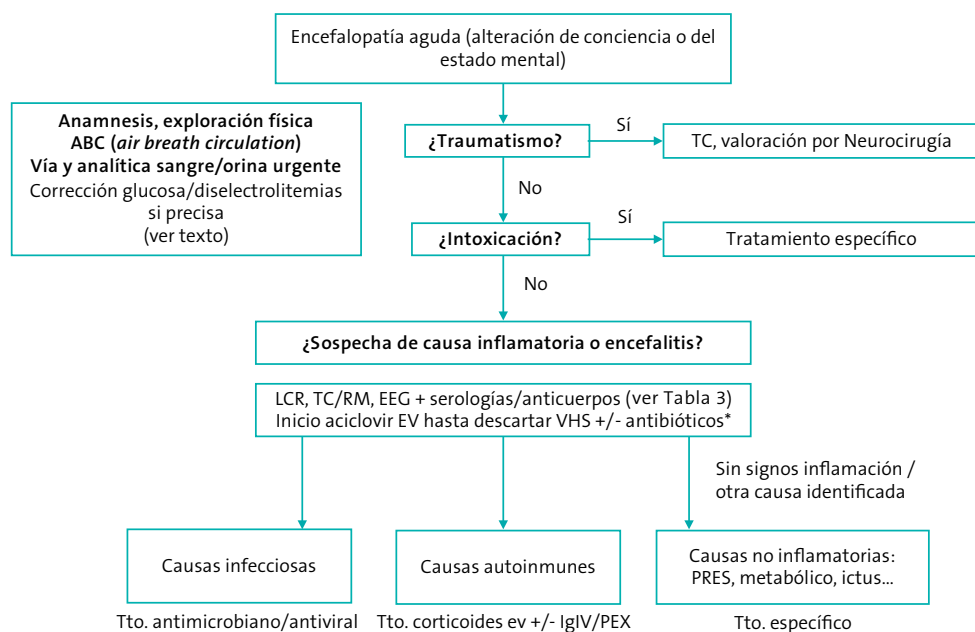
3. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Las pruebas complementarias se realizarán según historia clínica y exploración física y neurológica. Deben ir dirigidas a identificar en primer lugar causas tratables de encefalopatía aguda (**Figura 1**).

3.1. Analítica de sangre y orina

Se hará de manera inmediata, al canalizar la vía venosa periférica y con el paciente monitorizado. En un primer nivel se realizarán: hemograma, estudio de coagulación, glucemia, equilibrio ácido-base con determinación de láctico y pirúvico, carboxihemoglobina, cetone-

Figura 1. Encefalopatía aguda.



*Valorar además cóctel metabólico de enfermedades tratables si sospecha de causa metabólica (ver protocolo específico).

EEG: electroencefalograma; **EV:** endovenoso; **VHS:** virus herpes simple; **IgIV:** inmunoglobulinas endovenosas; **LCR:** líquido cefalorraquídeo; **PEX:** intercambio plasmático; **PRES:** síndrome encefalopatía posterior reversible; **RM:** resonancia magnética; **TC:** tomografía computarizada; **Tto:** tratamiento.

mia, iones, calcio, magnesio, función hepática, renal, amonio y creatina cinasa (CK), así como determinación de tóxicos en sangre y orina, además de sedimento urinario. Ante sospecha de encefalitis, la **Tabla 3** nos muestra las serologías y autoanticuerpos recomendados según las características epidemiológicas o clínicas.

De manera dirigida, o si no existe un diagnóstico etiológico, se podrían realizar exploraciones adicionales para un diagnóstico diferencial más extenso incluyendo: perfil tiroideo, cortisol, autoanticuerpos reumatológicos, inmunoglobulinas, vitaminas o estudio metabólico con aminoácidos y ácidos orgánicos en sangre y orina y acilcarnitinas.

3.2. Estudio del LCR

Se debe realizar lo antes posible en casos de encefalopatía aguda, sobre todo si se sospecha una causa infecciosa o inflamatoria.

Existen algunos datos clínicos que contraindican realizar una punción lumbar sin estudio de neuroimagen previo:

- Alteración del nivel de consciencia: escala de Glasgow < 13.
- Signos de focalidad en exploración neurológica.
- Papiledema.
- Datos clínicos de hipertensión intracraneal: bradicardia con hipertensión arterial.
- Alteración en coagulación.
- Alteración hemodinámica.

La **Tabla 3** muestra los estudios microbiológicos y de autoinmunidad según recomendaciones internacionales. Aunque estas incluyen estudios microbiológicos específicos por PCR, actualmente, con la disponibilidad de las pruebas de PCR múltiple rápidas (aproximadamente 1 hora), en pacientes seleccionados se puede valorar su realización en LCR u otras muestras. Actualmente, por ejemplo, en el panel de FilmArray® de meningoencefalitis (Biofire®) en LCR se incluyen PCR para el estudio de 14 patógenos, entre los que se encuentran: *Escherichia coli K1*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, citomegalovirus, enterovirus, VHS 1 y 2, HHV6, parechovirus humano, virus varicela-zóster y *Cryptococcus neoformans / Cryptococcus gattii*. Es importante destacar que no incluye PCR de virus Epstein-Barr, por lo que ante sospecha clínica, se deben realizar estudios específicos (ver **Tabla 3**).

Al igual que el suero, también será muy importante guardar muestras de LCR congeladas por si nuevos datos indican la realización de estudios adicionales posteriormente, como estudios metabólicos o inmunológicos en caso de sospecha de encefalitis autoinmune: bandas oligoclonales (pareadas con el suero) o anticuerpos contra proteínas de superficie neuronal como los anticuerpos anti-NMDAR.

3.3. Estudios de neuroimagen

Tomografía computarizada (TC) craneal. Es la más accesible en el servicio de Urgencias. Es útil en el diagnóstico de traumatismo craneal, edema cerebral, herniación, hidrocefalia, tumores, abscesos o hemorragias del SNC. Puede ser

Tabla 3. Estudio etiológico según consenso internacional ante paciente pediátrico con sospecha de encefalitis^a (fuera del periodo neonatal)^b.

Estudios de rutina
LCR^c
Medir la presión de abertura y recoger 5 ml de LCR, guardando siempre que sea posible el restante no usado congelado por si es necesario realizar más test posteriormente
Bioquímica, incluyendo nivel de proteínas, leucocitos, glucosa, hematies
Tinción de Gram y cultivo bacteriano
PCR VHS 1-2
PCR enterovirus
Sangre
Cultivos bacterianos
Serología virus Epstein-Barr (VCA-IgG e IgM y EBNA-IgG)
Serología <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (IgG e IgM)
Guardar suero congelado de la fase aguda y recoger suero a los 14 días para poder hacer serologías pareadas, si es posible, u otras determinaciones según sospecha clínica posterior
Neuroimagen
RM preferible a TC
Neurofisiología
EEG
Otros tejidos/muestras
PCR a <i>Mycoplasma pneumoniae</i> en frotis faríngeo
PCR a enterovirus o cultivo para este en frotis faríngeo y heces
Si hay manifestaciones clínicas de afectación fuera del SNC también hacer pruebas adicionales, como por ejemplo: biopsia de lesiones cutáneas, lavado broncoalveolar o biopsia endobronquial en neumonía/lesiones pulmonares, PCR/cultivo frotis faríngeo en pacientes con enfermedad de vías respiratorias superiores, cultivo de heces en niños con diarrea
Estudios adicionales según algunas condiciones
Según las condiciones del paciente
Edad < 3 años: PCR en LCR para parechovirus
Inmunodeprimidos: PCR LCR a CMV, HHV6/7, VIH; antígeno criptocócico; PCR o serología a <i>Toxoplasma gondii</i> ; pruebas de MTB; pruebas fúngicas; test para VWN
Según factores geográficos
Europa, según zona geográfica en zonas endémicas: encefalitis transmitida por garrapatas (encefalitis de Tick-borne) (serología); en el sur de Europa, considerar testar para VWN y virus de la Toscana (TOSCV)
Para otras zonas geográficas, si viajes recientes, consultar artículo original
Según la época del año y exposición
Verano/otoño (en zonas endémicas): arbovirus y pruebas de enfermedades transmitidas por garrapatas
Gato (particularmente si tiene convulsiones, LCR paucicelular): anticuerpo para <i>Baronella</i> (suero), evaluación oftalmológica
Exposición a garrapatas: test para enfermedades transmitidas por garrapatas

Estudios adicionales según algunas condiciones
Exposición a mordeduras de animales/murciélagos: test para rabia
Nadar o bucear en agua dulce templada o irrigación nasal/sinusal: <i>Naegleria fowleri</i> (PCR y <i>wet mount</i> en LCR)
Según características clínicas
En sospecha de meningitis bacteriana también: PCR <i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> . Valorar <i>L. monocytogenes</i> si factores de riesgo
Alteración de comportamiento (p. ej., agitación, agresión, trastorno psicótico), convulsiones o trastornos del movimiento: anticuerpos anti-NMDAR (suero, LCR), bandas oligoclonales, índice de IgG, test de la rabia
Cambio de conducta seguido de espasmos mioclónicos/sacudidas: IgG sarampión en suero y LCR
<i>Rash</i> vesicular: IgG e IgM en suero y PCR VVZ en LCR (baja sensibilidad; considerar IgG e IgM si disponible)
Descompensación rápida (particularmente con antecedentes de mordeduras de animales o viajes previos a áreas endémicas de rabia): test de la rabia
Clínica respiratoria: prueba de imagen pulmonar (radiografía de tórax o CT pulmonar), test para virus respiratorios, PCR <i>Mycoplasma pneumoniae</i> en LCR
Parálisis flácida aguda: serología para arbovirus, test de la rabia, enterovirus en heces, frotis faringoamigdalares y muestras respiratorias
Parkinsonismo: test para arbovirus y serología toxoplasma
Lesiones cutáneas resistentes a curación: test para <i>Balamuthia</i> , <i>Acanthamoeba</i>
Síntomas límbicos prominentes: estudio para encefalitis autoinmune, PCR HHV6/7 en LCR
Según resultados analíticos
Si la serología a VEB es sugestiva de infección aguda, testar PCR VEB en LCR
Elevación de transaminasas: serología <i>Rickettsia</i> , enfermedad de Tick-borne
Proteína en LCR > 100 mg/dl o glucosa LCR < 2/3 de glucosa periférica o pleocitosis linfocítica con clínica subaguda: MTB, hongos, serología <i>Balamuthia mandrillaris</i>
Proteína en LCR > 100 mg/dl o LCR glucosa < 2/3 de glucosa periférica y neutrofilia predominante con inicio agudo de síntomas y reciente uso de antibióticos: PCR para <i>S. pneumoniae</i> y <i>N. meningitidis</i> en LCR
Eosinofilia en LCR: test para MTB, hongos, serología <i>Baylisascaris procyonis</i> (suero y LCR); test para <i>Angiostrongylus cantonensis</i> , <i>Gnathostoma spinigerum</i>
Hiponatremia: test para MTB
Serología a <i>Mycoplasma pneumoniae</i> o PCR en frotis positivo, PCR a <i>Mycoplasma pneumoniae</i> en LCR
Según resultados de afectación en neuroimagen podremos valorar
Lóbulo frontal: <i>Naegleria fowleri</i> (<i>wet mount</i> y PCR en LCR)
Lóbulo temporal: PCR HHV6/7 en LCR
Ganglios basales o tálamos: test para virus respiratorios, arbovirus, MTB, anticuerpos anti-MOG ^d
Tronco encefálico: test para virus respiratorios, arbovirus, PCR para <i>Lysteria</i> ; anticuerpos para <i>Brucella</i> (suero); test para MTB
Cerebelo: serología IgG e IgM suero y PCR para VVZ en LCR (debido a baja sensibilidad, si disponible hacer también IgG/IgM en LCR); PCR para VEB en LCR
Edema cerebral difuso: test para virus respiratorios
Lesión ocupante de espacio o lesiones con realce en anillo: test para MTB, hongos, <i>Balamuthia mandrillaris</i> y <i>Acanthamoeba</i> , serología <i>Toxoplasma gondii</i>

Estudios adicionales según algunas condiciones

Hidrocefalia o realce meníngeo basilar: test para MTB, hongos, *Balamuthia mandrillaris*

Infarto o hemorragia: test para MTB, hongos, virus respiratorios

Lesiones de sustancia blanca^d: bandas oligoclonales, índice IgG, anticuerpos contra MOG^d, Lyme (ELISA en suero y Western-blot), *Brucella* (serología o cultivo de LCR), serología para sarampión para descartar SSPE, anticuerpos para *Baylisascaris procyonis* (suero y LCR); test para *Balamuthia mandrillaris*

^aNo comprende todas las causas de encefalitis y debe valorarse la situación clínica, epidemiológica y geográfica (p. ej., valorar COVID-19 en actual pandemia), y consultar consejo de expertos en enfermedades infecciosas.

^bEn periodo neonatal es importante valorar infecciones de transmisión vertical (p. ej., PCR en LCR para *Escherichia Coli*, *Listeria monocytogenes* y *Streptococcus* grupo B).

^cAlgunos miembros del consorcio también recomendaron *M. Pneumoniae* en LCR de rutina para todos los niños.

^dAunque no considerado en el consenso debido a ser anterior a su descripción, actualmente también se recomienda testar por anticuerpos contra MOG ante lesiones de sustancia blanca o ganglios de la base/tálamo (ver protocolo Primer episodio desmielinizante).

ABL: lisavirus australiano del murciélago; **CMV**: citomegalovirus; **TC**: tomografía computerizada; **VEB**: virus Epstein-Barr; **EEG**: electroencefalograma; **HHV6/7**: virus herpes humano 6-7; **VIH**: virus de la inmunodeficiencia humana; **VHS**: virus herpes simple; **Ig**: inmunoglobulina; **LCR**: líquido cefalorraquídeo; **PCR**: reacción en cadena de la polimerasa; **MTB**: *Mycobacterium tuberculosis*; **NMDAR**: N-metil-D-aspartato; **RM**: resonancia magnética; **SNC**: sistema nervioso central; **SSPE**: encefalitis esclerosante subaguda; **VWN**: Virus del West Nile; **VZV**: virus varicela-zóster.

Basado en Venkatesan *et al.*, 2013.

necesaria la administración de contraste en casos de abscesos y tumores.

Resonancia magnética (RM) cerebral. Es la técnica de neuroimagen preferible, aunque habitualmente no está disponible de manera urgente o, debido a su mayor duración, puede no ser factible en un paciente inestable. Se debe realizar lo antes posible si las pruebas anteriores no han permitido conocer la causa de la encefalopatía o incluso con una causa confirmada debido a que es mucho más informativa. Es útil para el diagnóstico de encefalopatías hipóxico-ischémicas, ictus isquémicos precoces, enfermedades desmielinizantes, encefalopatía posterior reversible y encefalitis infecciosas. Los estudios de difusión (DWI, por sus siglas en inglés) y el coeficiente de difusión aparente (ADC, por sus siglas en inglés) permiten distinguir entre edema celular y vascular.

Aunque en algunas entidades la RM cerebral suele ser normal (p. ej., encefalitis anti-NMDAR), existen patrones radiológicos característicos y reconocibles de algunas encefalopatías agudas en la infancia. Por ejemplo, la encefalitis herpética se caracteriza típicamente por afectación bilateral asimétrica de lóbulos temporales, aunque en niños pequeños puede tener un predominio occipital o frontal. En la encefalopatía necrotizante aguda, que puede ser desencadenada por algunos virus respiratorios como el de la gripe o el HHV6, los pacientes presentan lesiones bilaterales y simétricas en ambos tálamos. Los niños con ADEM muestran lesiones bilaterales asimétricas predominantes de sustancia blanca difusas y es frecuente la afectación de sustancia gris central como tálamo o ganglios basales (ver protocolo de Enfermedad desmielinizante). En el FIRES, la RM puede mostrar lesión

nes en hipocampos, corteza insular, tálamo y ganglios basales. En la encefalopatía leve con lesiones reversibles del esplenio del cuerpo calloso, generalmente asociada a infecciones, la DWI muestra una reducción de la difusión del esplenio del cuerpo calloso, con alteraciones leves en la señal en imágenes potenciadas en T1 y T2.

3.4. Electroencefalograma (EEG)

En las encefalopatías agudas, el registro EEG multicanal es una herramienta muy sensible pero muy poco específica para el diagnóstico. Suele mostrar entencimiento generalizado y existen algunos patrones electroencefalográficos que pueden ayudar al diagnóstico. La presencia de asimetrías en la actividad cerebral con ondas lentas persistentes orienta a una lesión estructural hemisférica, aunque puede ocurrir después de una crisis focal prolongada. La actividad epileptiforme periódica lateralizada (PLED) es típica de la encefalitis herpética, aunque puede aparecer en meningitis y en otras encefalopatías no infecciosas. El patrón *extreme-delta brush*, caracterizado por ondas rápidas beta superpuestas sobre ondas lentas delta, es típico de la encefalitis anti-NMDAR. En pacientes con bajo nivel de consciencia, el EEG permite descartar un estatus epiléptico no convulsivo. Los registros EEG continuos en la UCI pueden ayudar a diagnosticar crisis subclínicas, así como a tener un valor pronóstico.

4. CLAVES DIAGNÓSTICAS

Ante un cuadro encefalopático de instauración aguda o subaguda en la edad pediátrica, algunos cuadros clínicos son muy sugestivos y los debemos tener siempre presentes:

4.1. Encefalitis por virus herpes simple (VHS) 1 o 2

Es la causa más común de encefalitis en niños en el primer mes de vida y la segunda causa en el resto de grupos de edad. Aunque en adultos es característico el debut en forma de síntomas de afectación de lóbulos temporales como afasia, disgeusia y alteraciones mnésicas en el contexto de fiebre, estos síntomas son poco frecuentes en niños más pequeños, en los que se suele presentar en forma de crisis epilépticas repetidas o estatus epiléptico en contexto de fiebre con posterior afectación del sensorio. También son frecuentes en niños los déficits motores residuales (hemiparesia) tras las crisis, debido a la afectación de la vía piramidal secundaria a lesiones necróticas producidas por el virus, que pueden confundirse inicialmente con parálisis de Todd. La RM cerebral muestra característicamente lesiones en lóbulos temporales asimétricas, aunque puede mostrar predominio frontal u occipital en niños pequeños. Hasta en el 25% de pacientes con encefalitis herpética de todas las edades, en las siguientes semanas a la infección viral, se puede desencadenar una encefalitis autoinmune mediada por anticuerpos contra superficie neuronal (anti-NMDAR, la más frecuente). En niños < 4 años, esta complicación se presenta en forma de coreoatetosis y disminución del sensorio, y puede acompañarse de crisis epilépticas refractarias, incluyendo espasmos epilépticos, mientras que en niños > 4 años y adultos se presenta en forma de trastorno de comportamiento (p.ej., rasgos psicóticos) sin alteración de movimiento. La identificación de esta complicación es importante porque los pacientes pueden responder a inmunoterapia.

4.2. Romboencefalitis por enterovirus A71

En niños, las infecciones por enterovirus no polio (A-D) son causa de frecuentes infecciones benignas que no requieren tratamiento, como síndromes febriles, la enfermedad boca-manopie, la herpangina y cuadros de diarrea. En un porcentaje pequeño de casos y con frecuencia en forma de brotes epidémicos puede dar lugar a cuadros de meningitis (causa de > 90% de encefalitis virales con germen identificado, sobre todo en niños < 3 meses) o de encefalitis (10-20% de causa identificable de encefalitis). El serotipo EV71 se ha asociado a brotes epidémicos de romboencefalitis, sobre todo en niños < 4 años, caracterizados por ataxia, mioclonías y alteración de pares craneales. Aunque la mayoría de los casos tienen una rápida resolución y buen pronóstico, en algunos casos pueden asociar a *shock* y miocarditis. Varias formas de enterovirus no polio se han asociado a parálisis flácida aguda con debilidad motora debido a afectación de células del asta anterior medular. Esta asocia con frecuencia a alteraciones longitudinales en la RM, afectando a la sustancia gris medular, lo que se conoce como *mielitis aguda flácida* (AFM, por sus siglas en inglés). La afectación de las extremidades suele ser asimétrica y puede afectar de 1 a 4 extremidades, con gravedad variable desde leve a parálisis completa. La disfunción de pares craneales, incluidas parálisis bulbar e insuficiencia respiratoria que requiera intubación, se ha visto asociada al serotipo D68, con mal pronóstico de recuperación.

4.3. Encefalitis autoinmunes asociadas a anticuerpos contra superficie neuronal

Grupo heterogéneo de síndromes neurológicos que asocian anticuerpos dirigidos contra proteínas de la superficie neuronal o la sinapsis en LCR.

Según el anticuerpo asociado, el síndrome clínico varía y también las características epidemiológicas de los pacientes (edad, sexo), así como el riesgo de asociación tumoral. En la **Tabla 3** se describen las principales encefalitis autoinmunes asociadas a anticuerpos que afectan a la edad pediátrica, siendo la encefalitis anti-NMDAR la más frecuente. De forma global, es característico un inicio agudo-subagudo de diferentes síntomas, incluyendo trastorno de conducta o síntomas psiquiátricos, déficits cognitivos, crisis epilépticas o estatus epiléptico, trastornos de movimiento (p.ej., disquinesias o coreoatetosis), disautonomía y disregulación vigilia-sueño.

4.4. Encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM)

Encefalitis con afectación difusa de sustancia blanca. Es frecuente su asociación con neuritis o mielitis. Más del 50% de los pacientes asocian anticuerpos contra la glicoproteína de la mielina de los oligodendrocitos (MOG) en sangre. (Ver protocolo de Primer episodio desmielinizante).

4.5. Encefalopatías de causa metabólica

Ante un niño que debuta con un cuadro encefalopático agudo, siempre tenemos que plantearnos la posibilidad de que se trate de un trastorno metabólico y precisar de un tratamiento específico precoz. La presencia de fiebre o proceso intercurrente no lo excluye, puesto que puede ser el factor desencadenante. Este cuadro se halla descrito en el protocolo de Encefalopatías metabólicas.

5. TRATAMIENTO

Se debe realizar un manejo global del paciente con una alteración del nivel de consciencia, iniciando el ABC (*air breath circulation*) mientras

se realiza la anamnesis, la exploración y las pruebas complementarias necesarias. Como principios básicos del tratamiento se debe:

- Mantener la vía aérea permeable, con adecuada oxigenación y ventilación, administrando oxigenoterapia si la saturación de O₂ es baja. Si el paciente presenta un nivel de consciencia bajo (escala de coma de Glasgow ≤ 8 , ver **Tabla 1**) se debe intubar y conectar a ventilación mecánica.
- Mantener la función cardiovascular, monitorizando al paciente, obteniendo vía venosa y administrando fluidoterapia. Estar especialmente atentos a la aparición de hipertensión arterial junto con bradicardia, que podría ser indicativo de hipertensión endocraneal.
- Determinación de glucosa y corrección de hipoglucemia.
- Determinación de equilibrio ácido-base, iones y corrección de las alteraciones.
- Mantener al paciente en normotermia. Administrar antitérmicos si el paciente tiene fiebre. El control estricto de la temperatura mediante hipotermia inducida es una técnica de neuroprotección al conseguir reducir el metabolismo y permitir que los órganos toleren periodos de isquemia más prolongados sin que se produzca un daño irreversible. Aunque su uso se ha generalizado en el tratamiento de adultos con daño hipóxico tras parada, en niños su uso no está protocolizado, aunque cada vez existe más evidencia de su utilidad.
- Se deben tratar los síntomas asociados: crisis convulsivas, agitación, hipertensión

intracraneal (monitorización y tratamiento médico o quirúrgico).

- Aunque el tratamiento de la encefalopatía depende de su etiología, en todos los pacientes con sospecha de encefalitis se recomienda el inicio de aciclovir endovenoso (60 mg/kg/día en neonatos y 30 mg/kg/día fuera del periodo neonatal, repartido cada 8 horas) hasta descartar infección por VHS. Debido a la alta tasa de falsos negativos durante los primeros días, ante una alta sospecha clínico-radiológica, se recomienda repetir el estudio del LCR en 24-72 h ante un primer resultado negativo. Además, se debe añadir antibioticoterapia empírica si hay sospecha o no se puede descartar meningoencefalitis bacteriana. En el inmunocompetente, esta generalmente consiste en cefotaxima asociada a vancomicina, aunque puede variar según zona geográfica y resistencias. En caso de sospecha de ADEM o de encefalitis autoinmune están indicados los corticoides endovenosos u otros inmunomoduladores, como las gammaglobulinas endovenosas o el recambio plasmático (ver protocolo de Enfermedad desmielinizante). Si se sospecha una enfermedad metabólica, se debe considerar la suplementación empírica con tiamina, biotina, piridoxina, riboflavina y vitamina B₁₂.

BIBLIOGRAFÍA

- Cellucci T, Van Mater H, Graus F, Muscal E, Gallentine W, Klein-Gitelman M, *et al*. Clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis in pediatric patient. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;17: e663.
- Davies E, Connolly DJ, Mordekar SR. Encephalopathy in children: an approach to

- assessment and management. *Arch Dis Child*. 2012; 97:452-8.
- Dean NP, Carpenter JL, Campos JM, De Biassi RL. A systematic approach to the differential diagnosis of encephalitis in children. *J Pediatr Infect Dis*. 2014; 3(2):175-9.
 - Graus F, Titulaer M, Balu R, Benseler S, Bien C, Cellucci T, *et al*. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016;15:391-404.
 - Horvat C, Mtaweh H, Bell M. Management of pediatric neurocritical care patient. *Semin Neurol*. 2016; 36(6):492-501.
 - Houssain E, Nordli E. EEG patterns in acute pediatric encephalopathy. *J Clin Neurophysiol*. 2013;30:539-44.
 - Kneen R, Michael BD, Menson E, Mehta B, Easton A, Hemingway C, *et al*. Management of suspected viral encephalitis in Children-Association of British Neurologists and British Paediatric Allergy, Immunology and Infection Group National Guidelines. *J Infect*. 2012;64(5):449-77.
 - Lin JJ, Hsia SH, Chiang MC, Lin KL. Clinical application of target temperature management in children with acute encephalopathy. A practical review. *Biomed J*. 2020;43:211-7.
 - Mizuguchi M, Ichiyama T, Imataka G, Okumura A, Goto T, Sakuma H, *et al*. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute encephalopathy in childhood. *Brain Dev*. 2021;43(1): 2-31.
 - Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Laming AS, Sejvar J, Bitnun A, *et al*. Case definitions, diagnostic algorithms and priorities in encephalitis: consensus statement of the International Encephalitis Consortium. *Clin Infect Dis*. 2013; 57(8):1114-28.

Trastornos de la marcha

Itxaso Martí Carrera⁽¹⁾, Rocío García Uzquiano⁽¹⁾, Nerea Gorría Redondo⁽²⁾, Sergio Aguilera Albesa⁽²⁾

⁽¹⁾Unidad de Neuropediatría. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Donostia. Donostia-San Sebastián

⁽²⁾Unidad de Neuropediatría. Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

Martí Carrera I, García Uzquiano R, Gorría Redondo N, Aguilera Albesa S. Trastornos de la marcha. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:281-293.



1. INTRODUCCIÓN

La contracción muscular es la acción clave para el movimiento, que comienza con un pensamiento. La idea de moverse se genera en el área motora suplementaria del lóbulo frontal y se expresa eléctricamente como un potencial de preparación que ocurre breves momentos antes del movimiento. Las neuronas corticales motoras contribuyen con sus axones a la vía motora que desciende hasta el tronco cerebral (*fibras corticobulbares*) y la médula espinal (*tractos corticoespinales*) para conectar con los nervios motores que inervarán los músculos.

El sistema motor es jerárquico y está compuesto por una cadena de centros de control que cumplen funciones concretas. Además, para la ejecución exitosa de un movimiento es necesario contar con la implicación del sistema nervioso sensitivo, que recopila información de la posición corporal y del ambiente que le rodea, mediante la exploración visual, auditiva, vestibular, táctil y propioceptiva. A continuación describimos los principales centros de control motor y sus funciones, un conocimiento imprescindible para poder examinar los movimientos corporales e interpretar las alteraciones de la marcha.

1.1. Los centros de control motor cortical y vía corticoespinal

El pensamiento de moverse puede surgir en cualquier rincón de la corteza cerebral, desde donde se envía una señal eléctrica al área motora suplementaria, en la parte anterior del lóbulo frontal. La orden pasa entonces a la corteza premotora, que nos prepara para el movimiento, y de ahí a la corteza motora primaria, desde donde surgen los tractos corticoespinales (también llamados piramidales). Mientras descienden, estos tractos (*primera motoneurona*) se agrupan en la parte más posterior del brazo posterior de la cápsula interna, y más abajo forman los pedúnculos cerebrales. Estas fibras compactadas, durante su descenso, al entrar en el tronco cerebral cruzan al lado contrario en una región del tronco llamada *pirámide*. Después siguen bajando por el lado opuesto hasta hacer sinapsis con las motoneuronas de la médula espinal, en las astas anteriores (*segunda motoneurona*). De allí, los axones de la motoneurona inferior o segunda salen de la médula para formar el nervio periférico, cuyo destino es el músculo, que queda inervado por la vía corticoespinal contralateral. La lesión de las vías corticoespinales (corteza cerebral, tálamo, tronco cerebral, médula espinal) se presen-

tará con síntomas negativos, como debilidad, disminución del control motor fino y déficit sensitivo, dependiendo de la localización de la lesión, y síntomas positivos, como movimientos involuntarios, crisis epilépticas y espasticidad. La característica clínica de la espasticidad es una elevación del tono muscular evidenciada por un incremento velocidad-dependiente de la resistencia a los movimientos pasivos.

1.2. Los ganglios basales (sistema extrapiramidal)

Son esenciales en la planificación e iniciación del movimiento voluntario, cuya función se ejerce a través de un circuito cerrado de conexión con la corteza cerebral, sin acceso directo a las motoneuronas inferiores. Acumulan información sobre movimientos realizados con anterioridad, de manera que pueden asistir a la corteza cerebral con un almacén de memoria motora respecto a postura y posición en ese momento requerido, facilitando una ejecución más precisa de los movimientos voluntarios. Los ganglios basales integran información sobre propósito y secuencia del movimiento y se lo comunican a la corteza, la cual a su vez regula la emisión de información al tracto corticoespinal y este a la segunda motoneurona. Las lesiones en los ganglios basales pueden conducir a trastornos de la marcha con dificultad en el inicio y en la velocidad de los movimientos (hipo- o hipercinesias).

1.3. El cerebelo

Está conectado con el resto del sistema nervioso a través de los pedúnculos cerebelosos y su función motora es ejecutar y completar los movimientos de forma suave y con un adecuado control del balance corporal. Así, al mismo tiempo que la corteza cerebral envía señales a

los músculos para que se contraigan y comiencen el movimiento, envía también señales a los ganglios basales para que modulen el inicio suave de esos movimientos y al cerebelo para que esté informado del patrón de movimiento deseado. Entonces, el cerebelo comienza a recoger información de los patrones de contracción muscular, a través de las vías espinocerebelosas, para controlar el margen de error entre la orden cortical dada y lo ejecutado. Las lesiones cerebelosas pueden conducir a ataxia e hipotonía.

1.4. El control motor de la médula espinal

La médula espinal tiene su propio circuito intrínseco: el arco reflejo espinal o reflejo de estiramiento (osteotendinoso). Su función es mantener el músculo en una longitud concreta para una función específica. Es un reflejo autónomo, aunque está inhibido por la primera motoneurona. Así, el tono muscular normal se mantiene mediante el balance entre las fibras excitatorias musculares aferentes y la inhibición superior. La pérdida de este balance puede llevar a un mayor incremento del reflejo, velocidad-dependiente, o a espasticidad.

2. EVALUACIÓN DE LA MARCHA

La marcha normal tiene cinco características que se pierden en la marcha patológica:

- Estabilidad en apoyo: el cuerpo tiene que estar continuamente alterando la posición del tronco para mantener el balance sobre la base de sostén (fase de apoyo) o durante el paso (fase de despegue).
- Aclaramiento del pie durante el despegue: para levantar el pie de forma eficaz para

avanzar en el paso, se requiere, por un lado, una adecuada posición y fuerza del tobillo que apoya (extremidad estática) y, por otro lado, una suficiente flexión del tobillo, la rodilla y la cadera del lado que avanza (extremidad dinámica).

- Preparación de posición del pie que termina el balanceo: cuando la extremidad inferior dinámica está terminando la fase de despegue y va a apoyar el pie de nuevo, necesita equilibrio y estabilidad de la extremidad estática y una adecuada posición de la cadera, la rodilla y el tobillo de la extremidad que va a apoyar.
- Longitud de paso: para ello se requiere equilibrio, apoyo estable y una adecuada flexión de cadera y extensión de rodilla de la extremidad dinámica.
- Conservación de la energía: para una marcha eficaz, con mínimo gasto energético, se requiere estabilidad articular, equilibrio y fuerza, principalmente.

En el niño que comienza a caminar no se dan estos requisitos de marcha. Inicialmente, las rodillas están relativamente más rígidas y la base de sustentación es más ancha. Conforme el niño adquiere mejor equilibrio, el patrón se acerca al del adulto, llegando a una marcha madura de tipo talón-punta en torno a los 3 años y medio. Respecto al gasto energético, cada persona encontrará una velocidad de marcha que permita un mínimo gasto, acorde con su constitución física. Cualquier desviación de esa tendencia a ahorrar energía en la marcha de cada persona le llevará a un mayor coste energético al caminar.

3. CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LOS TRASTORNOS DE LA MARCHA

De manera general, los trastornos de la marcha se pueden clasificar en: trastornos de la ejecución del movimiento (corticoespinal, ganglios basales y cerebelo), trastornos de la marcha por debilidad neuromuscular (segunda motoneurona, nervio periférico, placa motora y músculo), trastornos de la marcha por falta de equilibrio (cerebelo, vías vestibulares y propioceptivas) y, por último, trastornos del sistema osteomuscular (articulación, músculo, hueso).

3.1. Trastornos de la ejecución del movimiento

3.1.1. Por afectación de las vías corticoespirales

- **Marcha hemipléjica.** Se produce por una lesión corticoespinal unilateral y cursa con debilidad, falta de destreza y aumento del tono del hemicuerpo afecto, contralateral a la lesión. Se acompaña de una sinergia extensora de la extremidad inferior, con extensión de la rodilla, flexión plantar del tobillo (pie equino) y varo del pie. En la marcha hemipléjica, el niño inclina el tronco hacia el lado sano y abduce la cadera del lado afectado, avanzando el muslo con un movimiento en semicírculo (de tipo “guadaña” o “segador”). El apoyo del pie se realiza con la parte anterior e interna del mismo. El brazo pierde su balanceo normal, el codo se mantiene en semiflexión, el antebrazo en pronación y la muñeca en flexión con desviación cubital. En formas leves, la postura de la extremidad superior se hace evidente solo si se hace correr al niño. En la exploración física se objetiva debilidad del hemicuerpo afectado, asociado a mayor o menor grado de espasticidad, reflejos osteotendinosos vivos y signo de Babinski. Si la

hemiplejía es congénita o de larga evolución, puede además existir atrofia de dicho hemicuerpo y asociar retracciones osteoarticulares. En el estudio de RM cerebral se observará, en la mayoría de los casos, una lesión unilateral o muy asimétrica cortical, subcortical, talámica o de tronco cerebral.

- **Marcha paraparética.** Es consecuencia de una afectación corticoespinal bilateral que compromete principalmente las extremidades inferiores. Se presenta con debilidad, espasticidad y equinismo en ambas piernas. No es posible la flexión de la rodilla ni la flexión dorsal del pie necesarias en la extremidad dinámica, por lo que el niño se ve obligado a balancear la pelvis como mecanismo compensador para facilitar el despegue de la extremidad y el apoyo del pie se realiza con la punta en vez del talón. Además, suele existir hipertonia de los aductores con lo que las piernas se entrecruzan dificultando la marcha (marcha en tijera). En la exploración objetivaremos el síndrome piramidal en extremidades inferiores (con hiperreflexia, espasticidad y signo de Babinski bilateral). Se debe investigar la presencia de signos que indiquen lesión medular nivel sensitivo, afectación de esfínteres, disfunción autonómica, etc.

3.1.2. Por afectación de ganglios basales

- **Marcha parkinsoniana.** Es muy rara en la infancia y es secundaria a una lesión en el sistema páldo-estriatal. No existe debilidad, sino una alteración en la ejecución del movimiento, con rigidez y bradicinesia como características principales. Existe dificultad para el inicio de la marcha (*freezing*), flexión

anterior del tronco, disminución del braceo y bradicinesia generalizada. Los pasos son cortos y los giros en bloque. Otros signos que podemos objetivar son: facies amímica, temblor de reposo o rigidez de extremidades.

- **Marcha distónica.** Marcha afectada por contracciones musculares involuntarias (debidas a contracción simultánea de músculos agonistas y antagonistas), que resulta en una postura anormal mantenida, movimientos anormales de torsión o movimientos de sacudidas repetidos. El tono fluctúa entre hipotonía, normotonía e hipertonia, y las alteraciones surgen o pueden empeorar por intentos de movimiento o por cambios en el estado emocional.

3.2. Trastornos de la marcha por debilidad neuromuscular

En estos casos, el síntoma principal será la debilidad, asociado a hipotonía. Según la distribución de la debilidad, se pueden observar dos patrones de marcha:

3.2.1. Marcha balanceante, dandinante o anadeante

Aparece cuando existe debilidad de los músculos de la cintura pélvica. La debilidad muscular impide la sujeción de la pelvis sobre el miembro estático (signo de Trendelenburg) y cae hacia la extremidad dinámica. Para compensar este balanceo pélvico, se inclina el tronco en sentido contrario. Suele asociar hiperlordosis lumbar por debilidad de la musculatura paravertebral. En el caso de ser secundaria a patología de nervio periférico o asta anterior, encontraremos una arreflexia asociada.

3.2.2. Marcha en estepaje (o steppage)

Se produce cuando existe una debilidad de la musculatura distal de las extremidades inferiores, con dificultad o incapacidad para la flexión dorsal del pie. La extremidad dinámica se levanta exageradamente flexionando la rodilla para no arrastrar el pie durante la marcha, y al tocar el suelo lo hace con la punta en vez de con el talón (pie caído o pie pendular). Es un tipo de marcha muy típica de las polineuropatías, y en esos casos puede asociar con frecuencia arreflexia e hipoestesia distal en extremidades.

3.3. Trastornos de la marcha por falta de equilibrio

3.3.1. Marcha atáxica

Se caracteriza por la alteración de la coordinación de los movimientos voluntarios y del equilibrio. Puede ser debida a lesiones en el cerebelo, las vías cerebelo-vestíbulo-espinales o las vías propioceptivas en los cordones posteriores medulares.

Las lesiones del vermis cerebeloso suelen asociar una marcha con aumento de la base de sustentación, sin clara lateropulsión a ninguno de los dos lados. La inestabilidad aumenta en los giros y también está presente en reposo. La falta de equilibrio se intenta compensar llevando el tronco algo inclinado hacia atrás y con los brazos despegados del cuerpo.

En las lesiones de los hemisferios cerebelosos, el aumento de la base de sustentación y la falta de equilibrio asocian además dismetría de las extremidades inferiores al dar el paso. Si la lesión es solo de uno de los hemisferios

cerebelosos, la marcha se lateralizará hacia el lado de la lesión.

En las ataxias cerebelosas, en la exploración, podemos encontrar además dismetría de extremidades superiores, disdiadococinesia, disartria o nistagmo.

Cuando la lesión se produce a nivel vestibular, existe una lateropulsión de la marcha compensadora hacia el vestíbulo anulado. Si se le hace al niño andar hacia delante y hacia atrás, la marcha se realizará en estrella hacia el lado hipofuncionante (signo de estrella de Babinski). En la prueba de Unterberger el niño da pasos sobre el mismo punto, sin desplazarse, y va girando hacia el lado hipofuncionante. En el resto de la exploración objetivaremos un nistagmo con el componente rápido hacia el lado contrario a la lateropulsión, pero no existe dismetría ni disartria.

3.3.2. Marcha tabética

Es producida por un déficit propioceptivo causado por una afectación de los cordones posteriores, de los ganglios dorsales, de una neuropatía sensitiva de fibra gruesa o de las vías espinocerebelosas. Por eso la marcha empeora con la oscuridad o al cerrar los ojos (signo de Romberg). Además, el apoyo de la extremidad dinámica no está controlado a nivel propioceptivo y por tanto puede golpear al suelo, denominándose entonces *marcha taconeante*.

3.4. Trastornos del aparato osteomuscular

Un porcentaje importante de los trastornos de la marcha que se observan en el niño no tienen un origen neurológico, ya que son debidos a problemas a nivel articular, muscular u óseo.

3.4.1. Marcha antiálgica

Se observa una asimetría en la longitud y duración del paso entre ambas extremidades inferiores. La fase dinámica del lado sano es más corta para que la extremidad con dolor cargue el peso del cuerpo durante menos tiempo. También se puede observar marcha claudicante en los pacientes con diferencias de más de 1 cm en la longitud de las extremidades inferiores, aunque no presenten dolor. En la exploración es preciso buscar deformidades y explorar las diferentes articulaciones en busca del punto doloroso.

3.5. Otros tipos de marchas

3.5.1. Trastorno de la marcha funcional

Frecuentemente se observan adolescentes con trastornos de la marcha con características complejas, abigarradas, que no tienen características propias de ninguno de los trastornos mencionados. Generalmente suele ser una marcha inestable, cautelosa, pero que en cambio no empeora con situaciones en las que se requiere mayor equilibrio (por ejemplo, en el giro, al correr o con la distracción). Además, suelen ser poco habituales las caídas y realizan movimientos abigarrados para recuperar la posición erecta. En otras ocasiones, se observan pasos cortos, con movimientos en bloque de las piernas, tipo robot, sin otros signos típicos de bradicinesia o parkinsonismo.

3.5.2. Marcha de puntillas

Es aquella en la que la marcha se produce con el apoyo de los pies en puntas. A pesar de que es habitual en otros trastornos de la marcha comentados previamente (en lesión corticoespi-

nal, asociada a retracciones en patología muscular o en deformidades articulares del tobillo), existe una marcha de puntillas que no asocia otro tipo de anomalías. Puede verse en niños sin patología al iniciar la deambulación y suele ser transitoria. En algunos casos persiste durante la infancia, y es más frecuentes en niños con trastornos del neurodesarrollo (principalmente con trastornos del espectro autista). La exploración motora es, por lo demás, normal.

4. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS Y CLAVES DIAGNÓSTICAS

El trastorno de la marcha puede ser de presentación aguda o crónica, y las causas y las formas de estudio son diferentes en cada caso. En la **Tabla 1** se describen las principales causas de los trastornos de la marcha de instauración aguda y en la **Tabla 2** los trastornos de la marcha de instauración crónica en la infancia. En la **Figura 1** se detallan, además, las características clínicas diferenciales de cada etiología y las pruebas complementarias que pueden llevarnos al diagnóstico etiológico definitivo.

BIBLIOGRAFÍA

- Cerda L. Evaluación del paciente con trastorno de la marcha. Rev Hosp Clin Univ Chile. 2010;21:326-36.
- Cottalorda J, Violas P, Seringe R; French Society of Pediatric Orthopaedics. Neuro-orthopaedic evaluation of children and adolescents: a simplified algorithm. Orthop Traumatol Surg Res. 2012;98(6 Suppl):S146-S153.
- Fenichel GM. Neurología pediátrica clínica un enfoque por signos y síntomas. 6.ª edición. Barcelona: Elsevier; 2010. p.227-67.

- Gage JR, Schwartz MH. Normal gait. En: Gage JR, Schwartz MH, Koop SE and Novacheck TF (eds.). The identification and treatment of gait problems in cerebral palsy. 2.ª edición. Londres: Mac Keith Press; 2009. p.31-64.
- Singer HS, Mink JW, Gilbert DL, Jankovic J. Movement disorders in childhood. Filadelfia: Saunders Elsevier; 2010. p.219-31.

Tabla 1. Trastornos de la marcha de instauración aguda.

Marcha hemipléjica aguda		
<ul style="list-style-type: none"> • Por lesión hemisférica cerebral contralateral. Puede asociar otros déficits hemisféricos según la extensión de la lesión, como hipoestesia homolateral, hemianopsia o afasia, si es por lesión en hemisferio dominante • Por lesión en el tronco del encéfalo. Menos frecuente que las de origen hemisférico. No asocia sintomatología hemisférica y sí puede asociar déficit de pares craneales: parálisis facial periférica contralateral a la hemiparesia o trastorno oculomotor • La neuroimagen cerebral será la prueba de elección en toda hemiparesia aguda. Angio-TC craneal urgente y RM cerebral como prueba de elección 		
Etiología	Características clínicas	
ACV isquémico o hemorrágico	Instauración brusca, puede asociar otros déficits hemisféricos según extensión. En ocasiones, crisis convulsiva previa	
Tumores cerebrales	Instauración insidiosa, signos de hipertensión intracraneal (HTIC), otros déficits hemisféricos	
Infecciones del SNC	Fiebre, disminución del nivel de consciencia, signos de HTIC	
Parálisis de Todd	Debilidad transitoria de un miembro o un hemicuerpo tras convulsiones prolongadas o repetidas; en la mayoría de los casos cede en menos de 1 hora	
Migraña hemipléjica familiar / no familiar	Episodios de cefalea con características migrañosas y hemiparesia de horas o días	
Hemiplejía alternante de la infancia	Episodios recurrentes de hemiplejía que afecta a uno u otro lado, asociado a trastorno del movimiento (crisis distónicas, coreoatetosis) y retraso psicomotor progresivo	
Marcha paraparéctica aguda		
<p>La aparición de una marcha por lesión corticoespinal aguda paraparéctica es poco frecuente y suele ser debida a una lesión medular. Es importante diferenciar entre una debilidad de extremidades inferiores de origen medular y una de origen neuromuscular. En el caso de haber lesión medular, se asociará a trastorno sensitivo y afectación de esfínteres. La espasticidad puede ser poco evidente si el cuadro es muy agudo. Los reflejos osteomusculares estarán vivos y se encontrará Babinski bilateral</p>		
Etiología	Características	Pruebas complementarias
Traumatismo	Paraplejía flácida, nivel sensitivo, hiporreflexia y retención urinaria	RM medular completa urgente ante sospecha de lesión medular. Puede haber lesión medular sin lesión ósea tras traumatismo (SCIWORA)
Infección (absceso epidural, discitis)	Fiebre, dolor local, rigidez de nuca, posible incontinencia de esfínteres	<ul style="list-style-type: none"> • TC de columna: útil para el estudio óseo vertebral • RM de columna completa o gammagrafía
Tumores	Además de la debilidad, se pueden presentar con dolor local de tipo radicular y alteración de esfínteres	RM medular
Mielitis transversa	Proceso desmielinizante agudo, habitualmente precedido de infección vírica. Afectación de un segmento torácico, con parestias, dolor de espalda y debilidad de piernas. Evolución rápida con aparición de nivel sensitivo e incontinencia de esfínteres	<ul style="list-style-type: none"> • RM medular • Analítica sanguínea: serología viral, estudios específicos para vasculitis y enfermedades desmielinizantes • LCR: PCR de virus y bandas oligoclonales • Otras pruebas para diagnóstico diferencial de enfermedades desmielinizantes

Ataxia aguda		
Etiología	Características clínicas	Pruebas complementarias
Intoxicación por drogas, fármacos, tóxicos ambientales	Alteración del nivel de conciencia o del comportamiento asociado a la ataxia	Tóxicos en sangre y orina
Cerebelosa	Dismetría de extremidades superiores, disdiadococinesia, disartria y nistagmo	
Ataxia cerebelosa posinfecciosa	Puede cursar con nistagmo, cefalea, vómitos y disartria. Tras infecciones virales, principalmente varicela	Si el cuadro es muy típico y tras varicela, pueden no realizarse pruebas complementarias. Valorar neuroimagen si cuadro no típico
Cerebelitis aguda	Asocia fiebre, mal estado general. Puede asociar signos de HTIC	Neuroimagen
Neoplasia: astrocitoma cerebeloso, ependinoma, meduloblastoma...	Ataxia progresiva, afectación de otras vías y pares craneales. Puede asociar HTIC	Neuroimagen
ACV	Ictus isquémico o hemorrágico	Neuroimagen: angio-TC en fase aguda. Analítica estudio ACV
Traumatismos	Puede aparecer ataxia posconmoción o secundaria a disección arteria vertebral traumática	Neuroimagen si clínica persistente
Opsoclonus-mioclonus	<i>Opsoclonus</i> y mioclonías asociados a ataxia. Irritabilidad y alteraciones de sueño	Búsqueda de neuroblastoma: catecolaminas en orina, RM cuerpo completo
Vestibular	Vértigo, nistagmo horizontal hacia lado hiperfuncionante, lateropulsión hacia lado hipofuncionante	
Migraña vestibular	Cuadro vestibular asociado a cefalea	
Vértigo paroxístico benigno	Aparecen ataques súbitos, breves y recurrentes de desequilibrio, que pueden estar acompañados de palidez y nistagmo. El niño está asustado y se agarra con fuerza a su cuidador o se queda muy quieto	No precisa pruebas complementarias si estudio normal. Valorar estudio ORL
Neuritis vestibular y laberintitis	Ataxia vestibular asociada a vértigo intenso con náuseas y vómitos. Nistagmo contralateral a la lateropulsión	Valoración ORL

Tabla 2. Trastorno de la marcha de instauración crónica.

Marcha hemipléjica		
<ul style="list-style-type: none"> • La localización de la lesión será la misma que en las de instauración aguda • La mayoría de los casos de hemiparesia en la infancia son formas de parálisis cerebral tipo hemiplejia congénita. La mayoría serán de origen vascular, aunque existen otras etiologías • La prueba complementaria de elección será la RM cerebral 		
Etiología	Clínica	
Lesión vascular perinatal. Principalmente ACV en territorio de arteria cerebral media	<ul style="list-style-type: none"> • Primeros síntomas hacia los 6 meses • Mayor afectación braquial que extremidad inferior • Antecedentes de convulsiones perinatales • Pocas veces historia previa de encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) • En las formas leves, el trastorno de la marcha puede ser el único signo clínico, a veces solo evidente en la carrera o el salto 	
Malformación cerebral (malformación cortical, trastorno de la migración neuronal)	Hemiparesia frecuentemente asociada a epilepsia	
Infección congénita/perinatal	<ul style="list-style-type: none"> • CMV: calcificación periventricular, microcefalia, coriorretinitis • VHS tardío: encefalitis de lóbulos temporales-frontales • Toxoplasmosis: hidrocefalia, calcificaciones difusas, convulsiones • Varicela precoz: malformación SNC • Virus Zika: malformación SNC, microcefalia 	
Síndrome de Sturge-Weber	<ul style="list-style-type: none"> • Epilepsia (75-90%) • Déficit intelectual (65-85%) • Episodios <i>stroke-like</i> (episodios transitorios de hemiplejia sin crisis y con EEG normal) • Angioma rojo vinoso en <i>vino de Oporto</i> en recorrido de primera y segunda ramas del trigémino • Glaucoma 	
Marcha paraparética		
<p>A diferencia de las formas agudas, la marcha paraparética crónica en el niño suele ser principalmente secundaria a lesión cerebral periventricular posterior en niños con antecedentes de prematuridad o a una causa genética hereditaria. La lesión medular es mucho menos frecuente</p>		
Etiología	Clínica	Pruebas complementarias
Medular <ul style="list-style-type: none"> • Infarto/traumatismo medular neonatal • Malformación congénita: disrafismo espinal, mielomeningocele, médula anclada • Tumores medulares • Malformación arteriovenosa 	<ul style="list-style-type: none"> • Espasticidad, ROT aumentados, déficit sensitivo en extremidades inferiores, alteración esfinteriana • Si hay alteración a nivel de cono medular o cola de caballo: combinación de síntomas medulares y de segunda motoneurona 	RM medular Estudio urodinámico
Paraparesia espástica hereditaria (SPG)	<ul style="list-style-type: none"> • Cuadro progresivo • Formas de inicio en la infancia y otras más tardías • Puede asociar otros síntomas en las formas <i>plus</i> (ataxia, neuropatía, déficit cognitivo) 	RM medular Estudio genético, a través de paneles o exoma

Etiología	Clínica	Pruebas complementarias
Parálisis cerebral infantil: diplejía espástica	<ul style="list-style-type: none"> • Antecedente de prematuridad • Hipotonía hasta los 4 meses • Retraso en desarrollo motor • Luxación o subluxación de caderas 	RM cerebral: leucomalacia periventricular quística o difusa extensa

Marcha distónica

Por lesión de ganglios basales. La mayoría de las veces secundario a PCI distónica. En el caso de instauración progresiva, plantear diagnóstico de formas genéticas y metabólicas. A continuación se describen algunas de las más frecuentes

Etiología	Clínica	Pruebas complementarias
Parálisis cerebral infantil distónica (causa más frecuente): EHI en neonatos a término y kernicterus	Tono en reposo variable, lenguaje alterado por afectación bucofaringea-laríngea, sialorrea. Respuestas motoras primitivas. Poca afectación intelectual	RM cerebral: lesiones hiperintensas en ganglios basales (T2), atrofia cortical
Distonía genética D. primaria: DYT 1,4,16,13 D. plus: DYT 5,12,3,11	<ul style="list-style-type: none"> • Distonía, con variabilidad en gravedad y edad de debut según gen afecto • D. plus: distonía como síntoma principal, asocia otros síntomas (coreatetosis, parkinsonismo, sordera, neuropatía óptica) 	<ul style="list-style-type: none"> • Estudio genético • Algunas mejoran con levodopa, por lo que se recomienda hacer una prueba terapéutica
Neurodegeneración asociada a la pantotenato-quinasa (PKAN)	Distonía, disartia, disfagia, coreatetosis, rigidez, temblor, retinopatía (2/3), deterioro cognitivo y espasticidad progresiva	<ul style="list-style-type: none"> • RM cerebral: baja intensidad del globo pálido con una zona central de intensidad aumentada (T2) <i>signo del ojo de tigre</i> = depósito de hierro • Estudio genético (PANK2)
Acidemia glutárica tipo I	Macrocefalia progresiva, retraso motor, síndrome distónico-discinético, episodios de encefalopatía epiléptica	<ul style="list-style-type: none"> • Estudio metabólico (incluida con frecuencia en cribados neonatales) • RM cerebral: atrofia frontotemporal y estriatal <i>en violín</i>, hematoma/higroma subdural • Estudio genético
Síndrome posecefálico	El cuadro puede empezar en el momento agudo a la encefalopatía aguda o años después, sin otra degeneración adicional. Las de comienzo tardío tienen una distribución generalizada	RM cerebral

Marcha parkinsoniana

Marcha extremadamente infrecuente en el niño. Existen algunas enfermedades genéticas y degenerativas que pueden producirla a lo largo de la infancia tardía o adolescencia

Etiología	Clínica	Pruebas complementarias
Parkinsonismo juvenil (gen <i>parkina</i>)	Distonía inicial en una extremidad inferior, progresa a bradicinesia y rigidez	<ul style="list-style-type: none"> • RM cerebral • Estudio genético
Enfermedad de Huntington	Bradicinesia y rigidez. Distonía, temblor, epilepsia, regresión cognitiva, trastorno de la conducta, disartria, signos piramidales...	<ul style="list-style-type: none"> • Estudio genético • RM cerebral: atrofia de núcleos caudados, evolutivamente atrofia generalizada SNC

Etiología	Clínica	Pruebas complementarias
Enfermedad de Wilson	Parkinsonismo de predominio en musculatura facio-bucofaringea. Temblor, distonía, problemas de comportamiento, risa sardónica	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ cobre sérico y en orina de 24 h (> 100 µg/día). • ↓ ceruloplasmina en sangre. Anillo de Kayser-Fleischer. • RM: hiperseñal de ganglios basales (T2)

Marcha dandinante

Producida por debilidad neuromuscular, habitualmente por enfermedades musculares de origen genético. Otras causas menos frecuentes pueden ser las inflamatorias (polimiositis, dermatomiositis) o farmacológicas (miopatía corticoidea). Se describen a continuación las más frecuentes

Etiología	Clínica	Pruebas complementarias
Distrofinopatías D. Duchenne o Becker	Varones, debilidad muscular de cinturas, hipertrofia de pantorrillas, signo de Gowers, retracción aquilea, equinismo. 30% discapacidad intelectual, miocardiopatía dilatada	<ul style="list-style-type: none"> • CK ↑↑ (x10-50), GOT ↑, GPT ↑ • Estudio genético • Ecocardiografía/función respiratoria
Distrofia muscular de cinturas	Amiotrofia y debilidad progresiva de cintura escapulopelviana, con evolución distal. Edad de aparición según el tipo	<ul style="list-style-type: none"> • CK ↑ • EMG: miopático • Biopsia: cambios distróficos • Estudio genético según tipo
Atrofia muscular espinal tipo 3	Hipotonía, debilidad de predominio en extremidades inferiores, arreflexia, fasciculaciones linguales, temblor de manos	<ul style="list-style-type: none"> • EMG: neuropático • Estudio genético: gen <i>SMN1</i>
Miopatía de Bethlem (defecto de colágeno VI)	Hiperlaxitud distal, retracción articular (aquilea y flexores de los dedos), queratosis folicular, queloides. ROT N o ↓	<ul style="list-style-type: none"> • CK N o ↑ • EMG: miopático • Biopsia: miopatía inespecífica • Estudio genético

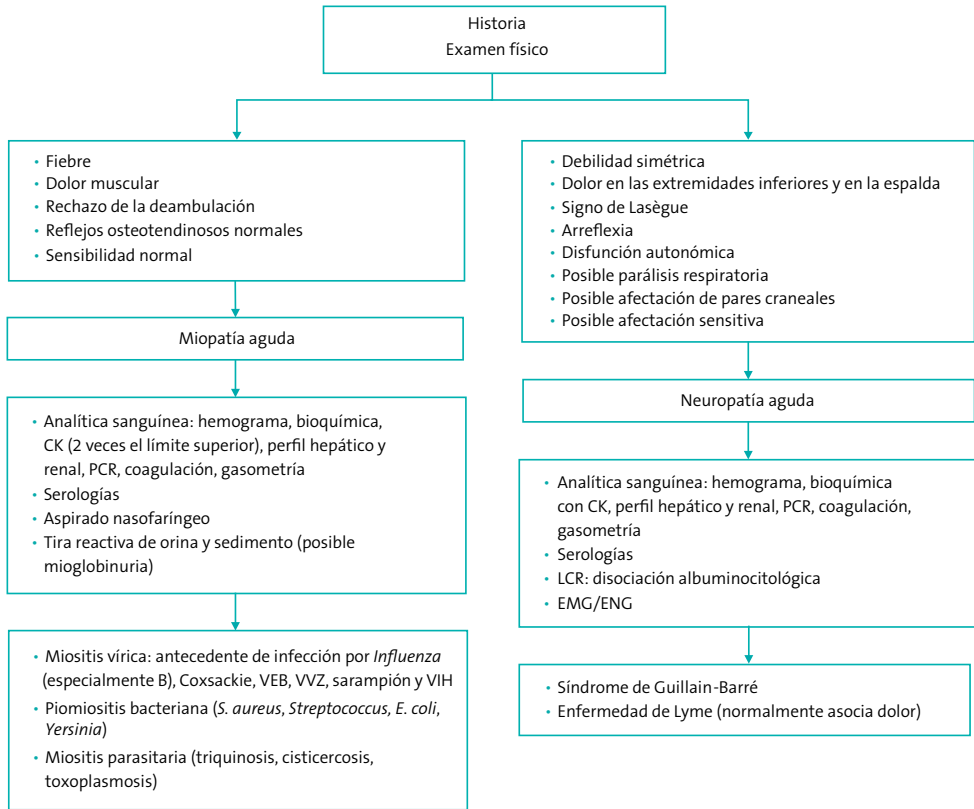
Marcha en estepaje

Secundaria a debilidad distal en extremidades inferiores, por afectación de segunda motoneurona, nervio periférico o musculatura distal. Se exponen las más frecuentes

Etiología	Clínica	Pruebas complementarias
Atrofia muscular espinal distal	Calambres y dolor de músculos distales con ejercicio y frío	<ul style="list-style-type: none"> • Estudio neurofisiológico • Estudio genético
Neuropatías hereditarias: Charcot-Marie-Tooth (desmielinizante, axonal, formas intermedias)	Amiotrofia distal, dedos de garra, dedos en martillo, pies cavos. Escoliosis. Ataxia sensitiva	<ul style="list-style-type: none"> • Estudio neurofisiológico • Estudio genético
Distrofia muscular de tipo Emery-Dreifuss	Contractura de Aquiles, codo y cuello. Posterior debilidad peroneo-humeral (biceps/triceps) con evolución lenta progresiva. Trastorno de conducción cardíaca	<ul style="list-style-type: none"> • CK x10 • EMG: miopático • Biopsia: cambios distróficos, emerina • Estudio genético
Distrofia miotónica tipo 1	Debilidad de cara (atrofia temporal y de maseteros) y distal de extremidades, miotonía, cataratas, bloqueo AV, problemas cognitivos	<ul style="list-style-type: none"> • Estudio genético y antecedentes familiares • EMG

Ataxia crónica no progresiva		
Etiología	Clínica	Pruebas complementarias
Malformación de Arnold Chiari tipo I/II	Cefalea occipital con esfuerzos, ataxia, disfunción de PC bajos, inclinación cefálica	RM cerebral
Impresión basilar	Inclinación cefálica, rigidez de nuca y cefalea. Más riesgo en síndrome de Down	RM cerebral
Hipoplasia congénita de <ul style="list-style-type: none"> • Hemisferio cerebeloso: síndrome de Norman, PEHO • Vermis cerebeloso: síndromes de Joubert, Dandy-Walker, Marinesco-Sjogren 	Retraso del desarrollo, hipotonía, titubeo cefálico, dismetría, ataxia, temblor intencional...	<ul style="list-style-type: none"> • RM cerebral • Estudio genético
Ataxia congénita	Hipotonía, retraso motor, ataxia, temblor intencional	<ul style="list-style-type: none"> • RM cerebral: puede no haber relación entre imagen y clínica (atrofia cerebelo o normal) • Antecedentes perinatales o causas genéticas, muy heterogéneas
Ataxia crónica progresiva		
Existen múltiples enfermedades que pueden debutar o presentar como síntoma principal la ataxia. Se describen algunas de ellas. Se remite al protocolo de ataxias para una revisión más profunda		
Ataxia de Friedreich. La más frecuente de las ataxias hereditarias	Ataxia, arreflexia de extremidades inferiores, pies cavos, Babinski. Miocardiopatía hipertrófica	<ul style="list-style-type: none"> • RM: atrofia de médula espinal cervical, ligera atrofia cerebelo • Ecocardiografía • Estudio genético: gen <i>frataxina</i>, expansión de triplete GAA
Enfermedad von Hippel-Lindau	Hemangioblastoma de cerebelo y retina, quistes pancreáticos, carcinoma renal, feocromocitoma	<ul style="list-style-type: none"> • Estudio genético • Oftalmología • ECO renal • RM cerebral
Ataxias hereditarias espinocerebelosas	Ataxia asociada a otros síntomas según el tipo de SCA. Herencia autosómica dominante o recesiva	• Estudio genético (paneles o exoma)
Ataxia-telangiectasia	Ataxia troncal progresiva, apraxia oculomotora, regresión cognitiva, telangiectasia conjuntival y en cara, inmunodepresión (infecciones de repetición), patología hematológica	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Alfafetoproteína • ↓ Ig A/E/G(2) • Acantocitosis • Estudio genético
Niemann-Pick tipo C	Ataxia asociada a apraxia oculomotora vertical. Hepatoesplenomegalia, regresión cognitiva	<ul style="list-style-type: none"> • Oxiesteroles en suero • Tinción de filipina en fibroblastos
Déficit de vitamina E	Ataxia, hiporreflexia, trastorno de sensibilidad vibratoria, disminución de agudeza visual	<ul style="list-style-type: none"> • Niveles de vitamina E • Estudio genético TTPA
Ataxia crónica recurrente		
Ataxia episódica <ul style="list-style-type: none"> • Tipo 1 • Tipo 2 	<ul style="list-style-type: none"> • Tipo 1: episodios recurrentes de ataxia, disartria, temblor, visión borrosa. Duran segundos • Tipo 2: desencadenado por ejercicio, estrés, emociones. Duran unas horas. A veces asocia hemiplejía o migraña 	Estudio genético <ul style="list-style-type: none"> • Tipo1: gen <i>KCNA1</i> • Tipo 2: gen <i>CACNA1A</i>

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la marcha balanceante de instauración aguda



Teresa González Campillo⁽¹⁾, Eduardo López Laso^(1,2), Marcos Madruga Garrido⁽³⁾

⁽¹⁾ Unidad de Neurología Pediátrica. Unidad de Gestión Clínica de Pediatría y sus Especialidades. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

⁽²⁾ Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC) y CIBERER

⁽³⁾ Neurolinkia. Hospital Viamed Santa Ángela de la Cruz. Sevilla

González Campillo T, López Laso E, Madruga Garrido M. Tics. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:295-303.



1. INTRODUCCIÓN

Los tics en la infancia son un motivo de consulta frecuente en Pediatría y en ocasiones generan preocupación, no solo por la posibilidad de un trastorno neurológico subyacente, sino por la posible disfunción física o social que pueden conllevar.

Se estima que entre un 10 y un 20% de la población pediátrica presenta tics en la edad escolar y que la mayoría de ellos tienen un curso transitorio (menos de un año de evolución), cronificándose en un 2-4% y cumpliendo criterios para síndrome de Tourette o síndrome de Gilles de la Tourette (ST) en un 0,3-0,8% de di-

cha población (ver **Tabla 1** para la clasificación y criterios de los trastornos por tics de la DSM-5).

Con frecuencia se hace referencia a los tics como “tics nerviosos”, aludiendo a que ciertos estados de estrés son la causa de los tics. Si bien es cierto que determinadas situaciones emocionales (exámenes, frustraciones, viajes, celebraciones...) pueden desencadenar los tics, el origen de estos tiene una base biológica sobre la que influyen los factores ambientales. Numerosos estudios en el ST han puesto de manifiesto la alta proporción de antecedentes familiares (52%), así como la existencia de un número variable de genes implicados sobre los que influirán factores ambientales. Estos ac-

Tabla 1. Características de los trastornos por tics según criterios de DSM-5.

	Inicio < 18 años	Duración	Tics motores o fónicos	Curso fluctuante	Ausencia de otra causa de tics (trastorno o fármaco)
Trastorno de tics transitorios o provisionales	✓	< 1 año	> 1 motor o fónico	✓	✓
Trastornos de tics motores crónicos	✓	> 1 año	≥ 2 motores	✓	✓
Trastornos de tics vocales crónicos	✓	> 1 año	≥ 2 fónicos	✓	✓
Síndrome de Tourette*	✓	> 1 año	≥ 2 motores y ≥ 1 fónico	✓	✓

*En el síndrome de Tourette los tics motores y fónicos no tienen necesariamente que coincidir en el tiempo.

tuarán a través de mecanismos epigenéticos y modularán la expresividad clínica del trastorno, y es controvertida la infección estreptocócica respecto al origen en un subgrupo de pacientes con tics. Estos genes de riesgo codifican proteínas relacionadas principalmente con la neurotransmisión y las conexiones sinápticas.

2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los tics son movimientos o sonidos abruptos, breves, repetitivos, estereotipados, no rítmicos. Tienen un carácter semivoluntario, pues muchos pacientes pueden suprimir los tics voluntariamente, aunque en ocasiones, especialmente en situaciones emocionales intensas, puede producirse un rebote marcado de los tics tras dicha supresión voluntaria.

Según la forma de manifestarse se clasifican en *tics motores simples* (afectan a un músculo o grupo muscular) y *complejos* (implican varios grupos musculares coordinados con un patrón específico), y en *tics fónicos simples* (emisión de sonidos sin significado verbal) y *complejos* (emisión de palabras o frases) (ver **Tabla 2** para ejemplos de tics).

Los tics motores simples se subclasifican en *tics clónicos* (movimientos con sacudidas bruscas),

tónicos (contracciones musculares isométricas) y *distónicos* (condicionan posturas mantenidas).

La coprolalia es un tic característico del ST, aunque poco frecuente, cuya presencia se estima en solo el 10-20% de los pacientes y que aparece generalmente tras 5 años del inicio de los tics.

Los tics suelen comenzar entre los 5 y los 7 años, aunque en ocasiones pueden presentarse a edades más precoces, y son más frecuentes en el sexo masculino. Es habitual que comiencen en ojos, cara o cuello, y pueden progresar de manera rostrocaudal a otras partes del cuerpo, como el tronco y los miembros. Es frecuente que los niños comiencen con un tic (casi siempre se inician con tics motores), que lo mantengan días o semanas y que cambien a otro tic diferente, presentando fluctuaciones en frecuencia e intensidad a lo largo del día y en diferentes días y semanas. Los niños controlan mejor los tics en el colegio y presentan más tics al llegar a casa, en la cena o viendo la televisión al final del día. Por otro lado, actividades creativas como bailar, tocar instrumentos, leer o pintar y, en general, las que requieren concentración especial, producen mejoría de los tics.

A diferencia de otros movimientos anormales, como corea o distonía, los tics pueden presentarse durante el sueño. Son reproducibles por el

Tabla 2. Tipos de tics y ejemplos.

Tipos de tics	Ejemplos
Tics motores simples	<ul style="list-style-type: none"> • Tics clónicos: parpadeo, arrugar nariz, movimientos de cuello • Tics tónicos: contracción abdominal o de algún miembro • Tics distónicos: apertura forzada de boca, crisis oculógira
Tics motores complejos	Agacharse, salto al caminar, copropraxia (gestos obscenos)
Tics vocales simples	Carraspeo, gritos, gruñidos, olfateo, sonidos de animales
Tics vocales complejos	Ecolalia (repetir palabras de otros), palilalia (repetir palabras propias), coprolalia (palabras obscenas)

niño si se le pide a voluntad y son sugestionables, pues en ocasiones hablar de los tics en casa o en la consulta inducen la realización del tic.

Una característica importante de los tics es la presencia de una sensación premonitoria justo antes de estos, aunque es raro que sea referida o identificada por los niños antes de los 8-10 años, y esta identificación es fundamental para el éxito de la terapia cognitiva que se puede realizar en formas crónicas e intensas de los tics. Dicha sensación premonitoria consiste en sensación interna (tensión, picor, hormigueo, cosquilleo) que lleva a la necesidad imperiosa de realizar el movimiento o sonido concreto.

3. EVOLUCIÓN DE LOS TICS

Como se ha mencionado anteriormente, los tics, tras el inicio, habitualmente desaparecen en semanas o meses, cronificándose (más de un año de evolución) en un 2-4% de los casos, sin que eso signifique en todos los casos una disfunción para el paciente en los años siguientes o incluso en los casos en los que persisten en la vida adulta.

En las formas que se hacen crónicas, como el ST, los tics presentan fluctuaciones, y adquieren en la mayoría de los casos un pico máximo en torno a los 10-12 años. En la evolución posterior, aproximadamente un tercio desaparece, un tercio mejora y otro tercio persiste con fluctuaciones.

4. COMORBILIDADES

En la población pediátrica con tics no es raro encontrar síntomas de otros trastornos del neurodesarrollo o psiquiátricos (a veces más de

uno), especialmente en las formas crónicas de los tics como el ST. Estos trastornos asociados pueden generar mayor disfunción que los tics y requerir mayor atención por los profesionales implicados. Se incluyen:

- **Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).** Es el trastorno que más frecuentemente se asocia a los tics, precediendo su sintomatología a los tics hasta en 2 o 3 años. Entre el 10 y el 20% de la población con TDAH va a presentar tics y un 50-80% de pacientes con ST va a tener como comorbilidad un TDAH. El inicio de tics en pacientes con TDAH tras el comienzo del tratamiento farmacológico, especialmente con metilfenidato, puede ser identificado como efecto adverso de dicha medicación; sin embargo, podría ser parte de la evolución de pacientes con tics crónicos.
- **Trastorno obsesivo compulsivo (TOC).** Se ha descrito sintomatología de TOC hasta en un 50% de pacientes con ST y lo habitual es que los tics precedan a la sintomatología obsesiva compulsiva. En ocasiones es difícil diferenciar tics de compulsiones. Los tics van precedidos de una sensación premonitoria y se alivian al realizar el tic. Las compulsiones van precedidas de un pensamiento obsesivo, se entienden como absurdas, aunque inevitables, y suelen generar malestar en el paciente. Las compulsiones del ST suelen estar más relacionadas con el orden, la simetría y la puntualidad que con la limpieza y la contaminación.
- **Trastorno del espectro autista (TEA).** Un 10-25% de la población con TEA va a presentar tics, mientras que un 5-15% de la población con ST va a presentar TEA.

- **Trastornos del aprendizaje.** Entre el 16 y el 27% de los pacientes con ST pueden tener dificultades de aprendizaje.
- **Otros.** En pacientes con ST pueden asociarse *trastornos de ansiedad* (20-36%), *trastornos del ánimo* (13-76%) y *trastornos en el control de la ira o trastornos explosivos* (25-70%). Estos últimos son característicos de pacientes con ST y consisten en episodios súbitos de agresividad verbal o física, exagerados, inesperados, desproporcionados al estímulo que lo ocasiona, con duración de minutos a horas, con sensación de falta de control durante los mismos y alto grado de arrepentimiento tras dichos episodios. Generan una importante disfunción en el medio familiar y en el escolar si son repetidos.

5. TICS SECUNDARIOS

Se debe pensar una causa secundaria de los tics, a pesar de ser mucho menos frecuentes que los primarios, cuando la presentación de estos es tardía, está asociada a otras alteraciones neurológicas o aparece en contexto de infección.

Los tics pueden estar presentes en varios trastornos del neurodesarrollo y enfermedades o síndromes genéticos: discapacidad intelectual, trastorno del espectro autista, distrofia muscular de Duchenne, síndrome de X frágil, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Beckwith-Wiedemann, esclerosis tuberosa y neurofibromatosis, hiperplasia suprarrenal congénita, fenilcetonuria y síndrome de Kliefelter, entre otros.

A su vez, pueden aparecer tras una lesión aguda o subaguda del sistema nervioso central,

sobre todo si afecta a circuitos de los ganglios basales que unen regiones de la corteza frontal con estructuras subcorticales (circuitos córtico-estriado-tálamo-corticales): traumatismo craneoencefálico, lesiones ocupantes de espacio intracraneales, intoxicación por monóxido de carbono, accidente cerebrovascular o infecciones (virus varicela-zóster, virus herpes simple, *Mycoplasma pneumoniae*, enfermedad de Lyme).

Otras causas de tics secundarios son enfermedades neurodegenerativas (enfermedad de Huntington, neuroacantocitosis, enfermedades neurodegenerativas con acúmulo cerebral de hierro), enfermedades autoinmunes (enfermedad de Behçet, síndrome antifosfolípido), consumo de sustancias psicoestimulantes (cafeína, heroína, cocaína, anfetaminas) y algunos fármacos (metilfenidato, flunarizina, carbamazepina, fenobarbital, lamotrigina, fenitoína, levodopa, antidepresivos).

6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El principal grupo con el que debemos hacer diagnóstico diferencial es con el de otros trastornos del movimiento, como por ejemplo:

- **Distonía:** contracciones musculares involuntarias, sostenidas o intermitentes, que provocan posturas anormales, torsiones y movimientos repetitivos, predecibles y estereotipados. No aparecen durante el sueño.
- **Corea:** movimientos involuntarios, generalmente rápidos, de aparición aleatoria, que fluyen de un grupo muscular a otro. Pueden suprimirse hasta cierto grado, pero en menor medida que los tics.

- **Atetosis:** movimientos de torsión lentos, continuos e involuntarios, que imposibilitan mantener una postura estable. Es típica su asociación con corea (coreoatetosis).
- **Mioclonus:** sacudidas repetidas y breves, no rítmicas, similares a una descarga, debidas a la contracción o relajación involuntaria y repentina de uno o más músculos. Pueden, como los tics, persistir durante el sueño. Su origen puede ser cortical o subcortical.
- **Temblor:** movimiento involuntario rítmico y oscilante alrededor del eje de una articulación.
- **Estereotipia:** movimientos simples y repetitivos, sobre todo de miembros superiores. Ausencia de impulso premonitorio claro, lo que es difícil de determinar en niños con retraso madurativo o trastorno del espectro autista, a los que está comúnmente asociada. Tienden a ocurrir en contexto de estrés, emoción, aburrimiento o concentración, y

pueden detenerse al distraer al paciente o iniciar otra actividad. Por lo general, no interfieren en la capacidad de realizar tareas. La edad de aparición suele ser más temprana que los tics (alrededor de los 2 años) y tienen un patrón más constante y rítmico (aleteo, ondulación) (ver **Tabla 3**).

- **Acatisia:** inquietud motora asociada a sensación de angustia e intranquilidad.

La dificultad en el diagnóstico diferencial aumenta cuando los tics aparecen en pacientes con comorbilidades o alteraciones neurológicas, o cuando están asociados a otros trastornos del movimiento.

En primer lugar, es importante descartar una causa orgánica, ya que podría hacernos catalogar erróneamente como tics movimientos o sonidos que el paciente realiza y que están relacionados con una patología subyacente: parpadeo o guiño en el caso de un déficit visual, rascado en un paciente con parasitosis

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de tics y estereotipias.

Características	Tics	Estereotipias
Edad de inicio	5-7 años	< 2 años
Movimientos	Parpadeo, muecas, sacudidas	Ondulante, postural o sacudidas de miembros superiores
Patrón	Variable	Fijos, idénticos, predecibles
Ritmo	Rápido, repentino, sin un objetivo	Rítmico
Duración	Intermitente, corto, súbito	Intermitente, repetido, prolongado
Sensación premonitoria	Sí	No
Desencadenantes	Excitación, estrés	Excitación, estrés, distraídos o absortos
Supresión	Breve con esfuerzo consciente	Distracción externa, rara vez con esfuerzo consciente
Impacto negativo en la calidad de vida	En ocasiones, en función de la gravedad de los síntomas	Infrecuente

cutáneas o capilares, olfateo constante en una rinitis alérgica...

Los tics también pueden confundirse con crisis epilépticas (mioclonías, crisis focales), compulsiones presentes en el trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del sueño (síndrome de piernas inquietas, parasomnias) o movimientos psicógenos o funcionales (imitación, somatización).

7. EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

La anamnesis y la exploración física son las claves para el diagnóstico. Es por ello que en raras ocasiones será necesario realizar pruebas complementarias como electroencefalograma, neuroimagen o estudios de laboratorio para el diagnóstico diferencial con los trastornos previamente mencionados.

En aquellos pacientes en los que sospechemos comorbilidad con el trastorno obsesivo compulsivo o el trastorno de déficit de atención o hiperactividad, deberemos disponer de una evaluación psiquiátrica o cognitiva.

8. TRATAMIENTO DE LOS TICS EN LA EDAD PEDIÁTRICA

Como se ha comentado previamente, el trastorno por tics transitorio va a desaparecer antes del primer año desde que se inician los tics y, por norma general, no va a requerir más intervención que la explicación de la naturaleza de los tics y algunas pautas generales por parte del profesional sanitario.

En las formas crónicas de los tics, en especial en el ST, una vez diagnosticado al paciente, el tra-

tamiento debe iniciarse proporcionando a la familia información detallada sobre el trastorno: en qué consiste, cuál es su evolución (carácter fluctuante de los tics, reconocimiento de situaciones que pueden predisponer o empeorar la sintomatología), pronóstico, terapias disponibles, indicaciones de tratamiento y objetivos terapéuticos. También se informa acerca de las comorbilidades que pueden aparecer asociadas al trastorno. Si es preciso, se proporcionará información escrita al centro escolar u otros ámbitos relevantes para el paciente. El objetivo fundamental de esta psicoeducación es resolver las dudas que pueda haber acerca de la enfermedad, disminuir los niveles de ansiedad y el sentimiento de culpa en el paciente y la familia, y como consecuencia, mejorar la calidad de vida del niño. En casos con afectación moderada e importante grado de discapacidad, la psicoeducación suele resultar una terapia insuficiente y es necesaria la introducción de otras intervenciones terapéuticas, como las terapias cognitivas o el tratamiento farmacológico. La derivación a Neuropediatría debería realizarse cuando los tics provoquen una gran disfunción en el paciente y el entorno y no se controle con las primeras líneas propuestas de medicación, o bien cuando se sospeche algún trastorno o enfermedad neurológica de base. En caso de existir importante comorbilidad psiquiátrica (TOC, trastornos de ansiedad o conductual) debería remitirse a la unidad de Salud Mental infanto-juvenil.

8.1. Tratamiento cognitivo-conductual

El entrenamiento en reversión de hábitos (HRT) y la intervención global de comportamiento para tics (CBIT) son tan efectivos como los tratamientos farmacológicos, pero con menos efectos secundarios, por lo que deben ser em-

pleados de primera línea (nivel de evidencia A). Estos tratamientos no influyen sobre los problemas comórbidos, y de 5 a 10 sesiones pueden ser efectivos, sean *online* o presenciales, si bien puede ser complicado encontrar psicólogos entrenados y especializados en su aplicación.

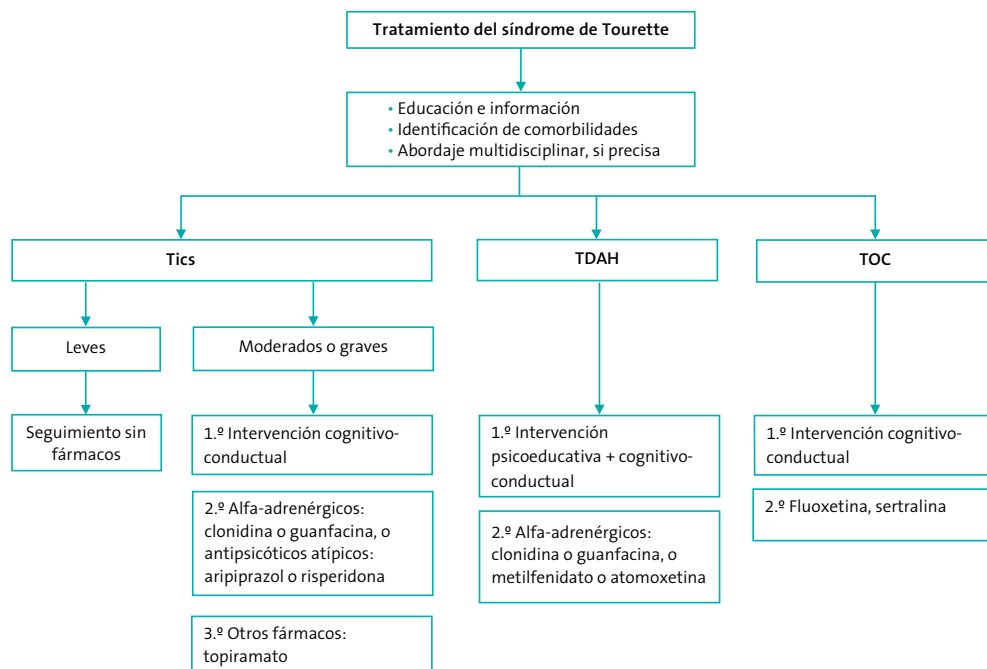
8.2. Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico se debe considerar para aquellos pacientes con afectación moderada a grave cuyos tics repercuten socialmente, trastornan la calidad de vida, interfieren funcionalmente o generan dolor u otros problemas relevantes, en los que o bien no se puedan aplicar terapias cognitivas con demostrada eficacia (HRT/CBIT) o estas no hayan resultado eficaces. Los agonistas alfa-2 adrenérgicos y los antipsicóticos (antagonistas de los receptores dopaminérgicos D2) han demostrado efectividad a corto plazo a través de ensayos clínicos controlados (nivel de evidencia A) y parece poco probable que existan diferencias significativas entre diferentes antipsicóticos y entre antipsicóticos y agonistas alfa-2 adrenérgicos en los estudios comparativos. Al elegir el fármaco hay que tener en cuenta los efectos secundarios: los antipsicóticos producen ganancia de peso, somnolencia, alteraciones metabólicas y de la conducción cardiaca, además de efectos extrapiramidales; los agonistas alfa-2 adrenérgicos (clonidina y guanfacina) tienen un perfil similar de efectos adversos, que incluyen sedación dosodependiente, alteraciones del sueño, bradicardia e hipotensión arterial. Existe controversia entre las diferentes guías acerca de cuál es la primera línea de tratamiento recomendada; las guías europeas consideran de primera línea los antipsicóticos, mientras que las guías de EE. UU. y Canadá consideran como primera línea a los alfa-adrenérgicos por su perfil de

efectos secundarios. La **Figura 1** resume las opciones de tratamiento disponibles con mejor evidencia científica.

- Agonistas alfa-2 adrenérgicos: la clonidina y la guanfacina tienen la mejor evidencia dentro de este grupo. Ambos fármacos, para el tratamiento del ST en España, son indicación fuera de ficha técnica (uso *off-label*).
- Antipsicóticos: haloperidol, pimozida, risperidona y aripiprazol, sin diferencias de efectividad entre ellos. El perfil de efectos secundarios sí difiere: la pimozida tiene riesgo de prolongación del intervalo QT, y es mejor el perfil del aripiprazol y la risperidona frente al haloperidol, por ser más selectivos a nivel de los receptores. Solamente haloperidol tiene indicación en ficha técnica para el ST en España.
- Probablemente efectivo (nivel de evidencia B): flufenacina, tiaprida, sulpirida, ziprasidona, olanzapina, metoclopramida y topiramato. Dentro de este grupo, los antipsicóticos, por sus efectos secundarios relevantes y menor evidencia de eficacia que los mencionados previamente, se emplean menos.
- Fármacos empleados para pacientes con ST y trastornos comórbidos: estas comorbilidades no parecen interferir en los efectos de los tratamientos farmacológicos mencionados sobre los tics. El objetivo, en estos casos, sería tratar aquello que provoque más disfunción, intentando evitar politerapias y monitorizando tanto la eficacia como la seguridad de los fármacos empleados.
- TDAH: aparte de agonistas alfa-2 adrenérgicos, se emplean metilfenidato y ato-

Figura 1. Algoritmo terapéutico del síndrome de Tourette.



TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad; **TOC:** trastorno obsesivo/compulsivo.

moxetina. A través de ensayos clínicos no hay evidencia de que empeoren o exacerben los tics; de hecho, los dos últimos fármacos pueden reducirlos.

- TOC: fluoxetina y sertralina; tampoco hay evidencia de que empeoren los tics.

La dificultad que conlleva en muchas ocasiones el correcto control de los tics y otros síntomas asociados al ST a pesar de las terapias disponibles ha llevado a que se hayan ensayado múltiples terapias dentro de las conocidas como terapias alternativas o complementarias. Es preciso insistir ante los pacientes y sus familias en que su uso carece de la suficiente evidencia científica que apoye su seguridad y eficacia.

BIBLIOGRAFÍA

- Blackburn JS. Tics disorders and PANDAS. *Semin Pediatr Neurol.* 2018;25:25-33.
- Efron D, Russell CD. Tics and Tourette syndrome. *J Paediatr Child Health.* 2018;54(10):1148-53.
- Grupo de estudio de trastornos del movimiento de la Sociedad Española de Neurología (SEN). Consenso nacional sobre el síndrome de Tourette. En: Sociedad Española de Neurología (SEN) [en línea]. Disponible en: <https://www.sen.es/component/content/category/220-consenso-nacional-sobre-el-sindrome-de-tourette?Itemid=437>
- Hollis C, Pennant M, Cuenca J, Glazebrook C, Kendall T, Whittington C, *et al.* Clinical effectiveness

- and patient perspectives of different treatment strategies for tics in children and adolescents with Tourette syndrome: a systematic review and qualitative analysis. *Health Technol Assess.* 2016;20(4):1-450, vii-viii.
- Martino D, Mink JW. Tic disorders. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2013;19(5):1287-311.
 - Mittal SO. Tics and Tourette's syndrome. *Drugs Context.* 2020; 9: 2019-12-2.
 - Ong MT, Mordekar SR, Seal A. Fifteen minutes consultation: tics and Tourette syndrome. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2016;101(2):87-94.
 - Rizzo R, Pellico A, Silvestri PR, Chiarotti F, Cardona F. A randomized controlled trial comparing behavioral, educational, and pharmacological treatments in youths with chronic tic disorder or Tourette Syndrome. *Front Psychiatry.* 2018; 9:100.
 - Shprecher D, Kurlan R. The management of tics. *Mov Disord.* 2009;24(1):15-24.
 - Singer HS. Tics and Tourette syndrome. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2019;25(4):936-58.
 - Sociedad Española de Neurología Pediátrica (SENEP). Síndrome de Tourette. En: Sociedad Española de Neurología Pediátrica (SENEP) [en línea]. Disponible en: https://www.senep.es/images/site/hojas_fomativas/S%C3%8DNDROME_DE_TOURETTE.pdf
 - Sociedad Española de Neurología Pediátrica (SENEP). Tics. En: Sociedad Española de Neurología Pediátrica (SENEP) [en línea]. Disponible en: https://www.senep.es/images/site/hojas_fomativas/TICS.pdf
 - Verdellen C, Van de Griendt, Kriens S, Van Oostrum I. Tics. Barcelona: Viguera Editores; 2019. Disponible en: <https://www.viguera.com/TICS/>

Trastornos paroxísticos no epilépticos

Amparo López Lafuente⁽¹⁾, Anna Duat Rodríguez⁽²⁾, Cristina Cáceres Marzal⁽³⁾, Ana Abeledo Gómez⁽⁴⁾

⁽¹⁾Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

⁽²⁾Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

⁽³⁾Hospital Universitario de Badajoz. Badajoz.

⁽⁴⁾Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia.

López Lafuente A, Duat Rodríguez A, Cáceres Marzal C, Abeledo Gómez A. Trastornos paroxísticos no epilépticos. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:305-317.



1. INTRODUCCIÓN

Los trastornos paroxísticos no epilépticos (TPNE) son un grupo heterogéneo de trastornos que por su semiología clínica pueden ser confundidos con crisis epilépticas. Ante un episodio paroxístico, diferenciar si es o no de origen epiléptico es un reto para el pediatra. Y aunque la mayoría de estos episodios tienen buen pronóstico y tienden a desaparecer, generan una gran inquietud en las familias. Son muy frecuentes en la infancia, principalmente en el primer año de vida, cuando la incidencia es del 9%, unas 10 veces mayor que la de las crisis epilépticas. En general, los TPNE no tienen una fisiopatología bien definida pero, a diferencia de la epilepsia, los signos y síntomas del TPNE no son producidos por una descarga hipersincrónica excesiva de un grupo neuronal. Con frecuencia, los TPNE son edad-dependientes y autolimitados, por lo que se les ha relacionado con un cerebro inmaduro y en desarrollo. No obstante, algunos se han asociado a alteraciones genéticas como la hemiplejía alternante o las discinesias paroxísticas.

2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS. CLASIFICACIÓN

Son un grupo muy heterogéneo que presenta manifestaciones clínicas diferentes según la entidad y que mantiene como nexo de unión que se trata de imitadores de epilepsia (**Tablas 1, 2, 3 y 4**).

3. CLAVES DIAGNÓSTICAS. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En primer lugar, es importante conocerlos para poder identificarlos. El desconocimiento que existe de los TPNE, al ser un grupo tan heterogéneo, implica la facilidad de considerar epiléptico cualquier episodio paroxístico.

La siguiente estrategia es identificar los elementos clave de la historia del paciente para un correcto diagnóstico diferencial, evitando las principales causas de error.

La anamnesis del episodio paroxístico debe ser minuciosa y detallada. Debe referirse la situa-

Tabla 1. Trastornos paroxísticos no epilépticos (TPNE) en el periodo neonatal.

Relacionados con el movimiento						
	Debut	Descripción	Evolución	Diagnóstico diferencial	Pruebas complementarias	Tratamiento
Temblo neonatal o tremulaciones (50% de los neonatos)	1. ^a -2. ^a semana	<ul style="list-style-type: none"> • Movimientos rítmicos, de igual amplitud, afecta extremidades o mentón, sin afectar la conciencia • Se provocan por estímulos sensoriales (táctiles, auditivos) • Ceden al sujetar la zona afecta • No asocia trastornos vegetativos 	Hasta los 2 meses (recaídas)	Formas secundarias o patológicas	Vídeo-EEG	No
Hiperekplexia “Enfermedad del sobresalto”	Primer día	<ul style="list-style-type: none"> • Reacción de sobresalto exagerada y sostenida en respuesta a estímulos auditivos, táctiles o visuales inesperados. Puede seguirse de rigidez muscular (crisis tónicas) y mioclonías nocturnas. Puede asociar apnea, cianosis y muerte súbita • La percusión en la glabella provoca un espasmo flexor* • La flexión del neonato presionando la cabeza hacia las rodillas aborta la rigidez 	Rigidez < 3 años Sobresalto hasta adulto	<ul style="list-style-type: none"> • Epilepsia • Parálisis cerebral infantil (PCI) • Artrogriposis 	<ul style="list-style-type: none"> • Percusión glabellar • Vídeo-EEG • Mutación gen <i>CLRA1</i> 	Clonacepan*
Apnea neonatal	Primeros días	Episodios de interrupción del flujo aéreo > 20 s, +/- ↓ frecuencia cardíaca, o < 20 s + repercusión cardiocirculatoria. Pueden asociar cianosis, palidez e hipotonía. La prematuridad es la causa + frecuente	Mejoran con la edad	Formas secundarias Epilepsia	<ul style="list-style-type: none"> • Analítica, marcadores de infección • Ecografía cerebral • Vídeo-EEG 	Monitorizar Cafeína
Relacionados con el sueño						
Mioclono neonatal benigno del sueño	Primeras semanas	<ul style="list-style-type: none"> • Mioclonías que se repiten en salvas, generalizadas o de extremidades, que ocurren solo durante el sueño (1-30 min) • Los favorece el balanceo • Ceden al despertarlo 	3-6 meses [< 12 meses]	Epilepsia	Vídeo-EEG	No

Tabla 2. TPNE en lactantes.

Relacionados con la hipoxia						
	Debut	Descripción	Resolución / Evolución	Diagnóstico diferencial	Pruebas complementarias	Tratamiento
Espasmo del sollozo cianótico	6 meses - 3 años	<ul style="list-style-type: none"> Acceso de llanto súbito con espiración prolongada que termina en apnea → cianosis, y si se prolonga, se produce pérdida de conciencia e hipotonía y a veces rigidez y clonias Desencadenado por frustración, dolor, temor, ira o trauma leve Antecedentes familiares: 30% Recuperación espontánea rápida, sin poscrítico 	3-6 años	Epilepsia	No necesario	No
Espasmo del sollozo pálido		<ul style="list-style-type: none"> Síncope vasovagal por mecanismo cardinoinhibitorio provocado por trauma leve occipital o inesperado, susto o sorpresa Se inicia con un llanto débil o sin llanto → palidez → hipotonía → rigidez +/- clonias Recuperación rápida, sin poscrítico 		QT largo	No necesario Si repetitivos: ECG	
Relacionados con el movimiento						
Miclonías benignas del lactante (síndrome de Fejerman)	3-9 meses [Neonato - 15 meses]	<ul style="list-style-type: none"> Contracción brusca de la musculatura cervical (flexión cefálica) o EESS (extensión/abducción), de breve duración, frecuencia variable, a veces salvas Pueden provocarla la excitación o frustración No producen deterioro neurológico 	< 2-3 años	Síndrome de West Epilepsia mioclónica del lactante	Vídeo-EEG normal	No
Estremecimientos o shuddering	4-24 meses	<ul style="list-style-type: none"> Cese de actividad sin pérdida de conciencia → temblor rápido ("escalofrío") cabeza, hombros, tronco. A veces mueca facial y postura tónica EESS Dura: 5-15' min. Frecuencia: 1-100/día Relación con situaciones emocionales, alegría, rabia, etc. 	Primera década (4-5 años)	Epilepsia	No necesario (vídeo-EEG)	No
Crisis reflejas tónicas del lactante	2-3 meses	<ul style="list-style-type: none"> Contracción tónica con extensión de extremidades, apnea y congestión facial durante 3-10 min No pérdida de conciencia A veces, pequeño grito al ceder No poscrítico En ocasiones, en salvas Desencadenante: estímulos táctiles o cambios posicionales 	4-5 meses	Epilepsia	No necesario (vídeo-EEG)	No ↓ factores desencadenantes

	Debut	Descripción	Resolución / Evolución	Diagnóstico diferencial	Pruebas complementarias	Tratamiento
Distonia transitoria idiopática del lactante	4-10 meses	<ul style="list-style-type: none"> Postura distónica de una EESS (hiperpronación, flexión de muñeca), a veces ambas, tronco o EEII (equino, anteverción del pie) Solo es postural y desaparece con la manipulación 	< 2 años	<ul style="list-style-type: none"> Parálisis braquial obstétrica PCI Distonias progresivas 	<ul style="list-style-type: none"> No precisa Seguimiento hasta resolución 	No
Torticollis paroxístico benigna (TPB)	Primer año	<ul style="list-style-type: none"> Episodios recurrentes de aparición súbita de inclinación lateral de la cabeza (distonía cervical) con o sin rotación, que ceden en pocos días Al inicio pueden asociar irritabilidad, palidez, vómitos, nistagmo o ataxia 	3. ^{er} -4. ^{er} año Algunos evolucionan: VPB, migraña	<ul style="list-style-type: none"> Tumor FP Distonias S. Sandifer S. Grisel 	<ul style="list-style-type: none"> RM cerebral-cervical pHmetría Vídeo-EEG 	No
Síndrome de Sandifer	18-36 meses [3 sem. - adulto]	<ul style="list-style-type: none"> Postura distónica de hiperextensión o flexión lateral de cabeza, arqueamiento del tronco, irritabilidad, de minutos de duración y en relación con la ingesta Se asocia a reflujo gastroesofágico (RGE) RGE + torticollis + posturas distónicas paroxísticas 	Hasta el tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> Crisis epilépticas Distonias TPB 	pHmetría	Del RGE
Vértigo paroxístico benigno (VPB)	1-4 años	<ul style="list-style-type: none"> Episodios bruscos de inestabilidad, se queda pálido, asustado, inmóvil o se intenta agarrar. Puede asociar: nistagmo, vómitos Son breves (minutos) y recurren periódicamente 	Meses - 5 años Algunos evolucionan a migraña	<ul style="list-style-type: none"> Otras formas de vértigo Epilepsia Ataxia episódica 	<ul style="list-style-type: none"> Audiometría Pruebas vestibulares Vídeo-EEG (RM cerebral) 	No
Conductas de autoestimulación o autogratificantes	2 meses - 5 años	<ul style="list-style-type: none"> Movimientos rítmicos y estereotipados que implican pelvis y EEII: aducción de muslos o balanceos con piernas cruzadas o posturas aplicándose presión en zona genital con algún objeto Pueden acompañarse de sudor, congestión facial, temblor o rigidez de tronco, mirada perdida y finalmente relajación y tendencia al sueño Fácil de distraer, pero contrariado lo reinicia 	Meses-años	Crisis focales	Vídeo casero (vídeo-EEG)	No

Relacionados con alteraciones oculomotoras o movimientos cefálicos						
Debut	Descripción	Resolución/ Evolución	Diagnóstico diferencial	Pruebas complementarias	Tratamiento	
4-18 meses	Triada: nistagmo + temblor cefálico (100%) + tortícolis (40%) Presentación intermitente	3-6 años	<ul style="list-style-type: none"> Tumor Quiasma Retinopatías 	<ul style="list-style-type: none"> RM cerebral Electromiograma 	No	
3 meses - 10 años	<ul style="list-style-type: none"> Movimientos cefálicos (2-3 Hz) involuntarios, continuos o episódicos, generalmente de afirmación, raro de negación Se controla: concentrar atención o fijar mirada Desaparece: sueño-decúbito dorsal Se puede asociar: ataxia leve, temblor manos, atrofia óptica, nistagmo y alteraciones endocrinas Secundario a hidrocefalia con dilatación del III ventrículo 	Hasta intervención quirúrgica	<ul style="list-style-type: none"> Quiste III ventrículo o aracnoideo supraselar Estenosis del acueducto de Silvio Obstrucción valvular 	RM cerebral	Quirúrgico	
6-24 meses	<ul style="list-style-type: none"> Episodios de desviación tónica conjugada de la mirada hacia arriba, con flexión cefálica, nistagmo vertical y a veces ataxia, de segundos a horas de duración No afectación de conciencia Cede con el sueño 	2-3 años	<ul style="list-style-type: none"> Epilepsia Distonía Patología ocular 	<ul style="list-style-type: none"> RM cerebral Vídeo-EEG Oftalmólogo 	L-Dopa	
1.ª sem. - 6 meses	<ul style="list-style-type: none"> Desviación paroxística de la mirada hacia abajo con nistagmo vertical compensador Cede con el sueño Desencadenantes: supino, durante la convergencia, ↓ luz Hay formas sintomáticas, con evolución desfavorable 	< 12 meses	<ul style="list-style-type: none"> Hidrocefalia Epilepsia 	<ul style="list-style-type: none"> RM cerebral Vídeo-EEG Oftalmólogo 	No	

Relacionados con el sueño					
Rítmicas motoras del sueño					
Movimientos o conductas repetitivas estereotipadas, se asocian a la transición vigilia-sueño, se mantienen durante el sueño superficial					
Debut	Descripción	Resolución / Evolución	Diagnóstico diferencial	Pruebas complementarias	Tratamiento
Head-banging: cabeceo anteroposterior Head-rolling: balanceos laterales de cabeza Body-rocking: estando sobre manos y rodillas, balanceo anteroposterior de todo el cuerpo	6-24 meses <ul style="list-style-type: none"> • Duran de pocos minutos a > 30 • Suelen aparecer en <i>cluster</i> • Generalmente suaves y esporádicos 	2-5 años		Vídeo casero	No
Debut	Descripción	Resolución / Evolución	Diagnóstico diferencial	Pruebas complementarias	Tratamiento
Miscelánea					
Vómitos cíclicos del lactante	<ul style="list-style-type: none"> • Episodios: incoercibles y repetidos de vómitos (1-3) • Pueden durar de horas a días • Tienen periodicidad y no se encuentra factor desencadenante • Asintomáticos entre los episodios • Pueden asociar: náuseas, letargia, palidez, diarrea, diarrea, fiebre, dolor, etc. • Antecedentes familiares de migraña 	Varios años Algunos evolucionan a migraña	Enfermedades digestivas, metabólicas neurológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Vídeo-EEG • RM cerebral • Estudios metabólicos, digestivos 	<ul style="list-style-type: none"> • Hidratación • Antieméticos (Proflaxis: ciproheptadina)
Hemiplejía alterna de la infancia	<ul style="list-style-type: none"> • Episodios de hemiplejía aguda asociada a síntomas autonómicos y nistagmo monocular e ipsilateral a la hemiplejía • Dura de minutos a horas, puede afectar ambos hemicuerpos de forma alterna • Desaparecen durante sueño • Remiten con la edad, pero evolucionan a retraso, ataxia, epilepsia y coreoatetosis 	Remiten con la edad, pero producen deterioro neurológico	<ul style="list-style-type: none"> • Crisis focales • Migraña hemipléjica • Trastornos metabólicos 	<ul style="list-style-type: none"> • Vídeo-EEG • RM cerebral • Estudios Metabólicos • Mutación gen AT2JA3 	Responde parcialmente a flunaricina

Tabla 3. TPNE en niños mayores de 2 años.

Relacionados con el movimiento		Descripción	Evolución	Diagnóstico diferencial	Pruebas complementarias	Tratamiento
Esterotipias primarias	Debut < 3 años	<ul style="list-style-type: none"> Movimientos repetitivos, estereotipados, rítmicos, no propositivos y suprimibles por la distracción o inicio de actividad Desencadenadas por la excitación, el estrés o el aburrimiento Primarias: aparecen en niños sanos. Historia familiar conocida en un 25% Secundarias: en niños con discapacidad intelectual, autismo o déficit neurosensorial 	<ul style="list-style-type: none"> Pronóstico favorable. Suelen disminuir con la edad Pueden asociarse a otros trastornos comórbidos (TDAH, tics, ansiedad, TOC) 	<ul style="list-style-type: none"> Tics Epilepsia Otros movimientos hipericinéticos 	<ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico clínico Escalas clínicas 	<ul style="list-style-type: none"> No precisan En casos graves: terapia conductual Tratamiento de los trastornos comórbidos
Tics	< 18 años (3-5 años)	<ul style="list-style-type: none"> Movimientos estereotipados, involuntarios, no propositivos, absurdos e irresistibles (el niño lo vive como una pulsión o recompensa) Es el trastorno del movimiento + frecuente en la infancia. Predomina en varones (3/1) – Motores simples: afecta un grupo muscular – Motores complejos: provocan movimiento elaborado y complejo – Fonicos: vocalizaciones 	<ul style="list-style-type: none"> Los tics crónicos (> 1 año de evolución) pueden desaparecer espontáneamente antes de los 18 años; en un 30% persisten en la edad adulta Trastornos comórbidos: TDAH, TOC 	<ul style="list-style-type: none"> Otros TM: distonía, mioclonía, corea Epilepsia 	No indicadas, salvo en casos de duda sobre otras patologías (epilepsia)	Reservado solo a aquellos casos que producen disfunción importante en la vida diaria: <ul style="list-style-type: none"> Pimocide Risperidona Clonidina Aripiprazol Haloperidol
Síndrome opsoclonus-mioclonus	1-4 años	<ul style="list-style-type: none"> Movimientos caóticos y conjugados en varias direcciones de los ojos, asociados a irritabilidad, ataxia y polimioclonias no epilépticas 45% de los casos asociado a neuroblastoma 	<ul style="list-style-type: none"> Crónica con exacerbaciones Secuelas en 75%: déficit cognitivo, ataxia, trastorno motor 	<ul style="list-style-type: none"> Epilepsia Encefalitis de tronco 	Las orientadas a descartar neuroblastoma	<ul style="list-style-type: none"> ACTH/corticoides Inmunoglobulinas Inmunosupresores

	Debut	Descripción	Evolución	Diagnóstico diferencial	Pruebas complementarias	Tratamiento
Discinesias paroxísticas	Lactante-40 años	<ul style="list-style-type: none"> Episodios de movimientos coreicos, distónicos o balísticos, de inicio brusco, que no impiden habitualmente una actividad normal Puede haber factores desencadenantes (estrés, fatiga, alcohol) Etiología genética (herencia AD): <i>MR-1, PRR7, SIC2A1</i> 	Aumentan en frecuencia durante la adolescencia y disminuyen gradualmente a partir de los 20 años	Otras discinesias	Neuroimagen normal Estudios bioquímicos normales Estudios genéticos	Clonacepan Carbamacepina Acetazolamida
Ataxia episódica	2-12 años	<ul style="list-style-type: none"> Aparición brusca de episodios de desequilibrio por disfunción cerebelosa, con ataxia, disartria y fenómenos visuales, de duración variable, y desencadenados por estrés, enfermedad intercurrente o ejercicio físico Tipo 1: episodios de breve duración y pluricotidianos. Aparición de mioquimias Tipo 2: episodios de mayor duración, asocian vértigo, náuseas y vómitos Origen genético (AD): canalopatías (<i>KCNAL1, CACNA1A</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> Tipo 1: disminución con la edad Tipo 2: a veces evolución a ataxia crónica y debilidad muscular 	<ul style="list-style-type: none"> Discinesias paroxísticas Migraña, vértigo (tipo 2) Otras ataxias 	Estudio genético	<ul style="list-style-type: none"> Acetazolamida Carbamacepina Flunaricina
Cataplejía	Habitualmente en > 10 años	<ul style="list-style-type: none"> Pérdida súbita y transitoria del tono muscular desencadenada por emociones intensas (risa). Puede ser parcial (cabece) o total (caída al suelo). Sin pérdida de conciencia Habitualmente se acompaña de narcolepsia (narcolepsia-cataplejía): el 95% de los pacientes haplotipo DQB1*0602 	Narcolepsia-cataplejía: enfermedad crónica y limitante	<ul style="list-style-type: none"> Epilepsia Síncope 	Disminución de orexina-A en LCR (no hallazgo constante) <ul style="list-style-type: none"> Pruebas orientadas al diagnóstico de narcolepsia 	<ul style="list-style-type: none"> Psicoestimulantes: modafinilo ISRS Oxibato sódico (si narcolepsia)

Relacionados con la hipoxia			
Debut	Descripción	Evolución	Tratamiento
<ul style="list-style-type: none"> • Síncopes: Pérdida brusca de conciencia, asociada a pérdida del tono postural, que se resuelve espontáneamente • Presíncope: pródomos vegetativos que producen atenuación del nivel de conciencia sin llegar a perderla 			
Síncope vasovagal o neuromediado	<ul style="list-style-type: none"> • El más frecuente. Fase prodromática importante para el diagnóstico • Antecedente previo claro: ortostatismo, miedo, situacional (defecación, peinado) 	Favorable	Medidas a adoptar ante la presencia de pródomos: posición decubito con piernas elevadas
Síncope cardiogénico	<ul style="list-style-type: none"> • Raros. Ausencia de pródomos • Antecedente previo: ejercicio físico, estrés, palpitaciones o dolor torácico • Relacionado con arritmias cardíacas o cardiopatías 	<ul style="list-style-type: none"> • Riesgo de muerte súbita • Pronóstico relacionado con la patología cardíaca 	Si sospecha de cardiopatía: valoración cardiológica Tratamiento de la patología de base

Tabla 4. TPNE relacionados con el sueño.

Debut	Descripción	Evolución	Diagnóstico diferencial	Pruebas complementarias	Tratamiento
Parasomnias en fase NO REM: primer tercio de la noche, ojos abiertos, tono muscular activo que permite actividades complejas; difícil despertarlos, amnesia del episodio cuando se despierta					
Torres nocturnos	Episodio de llanto inconsolable, el niño parece "aterrorizado", gran descarga autonómica. Duración de 10-20 minutos; empeora si es estimulado por el adulto; al ceder, queda dormido profundamente	Pronóstico favorable. Suelen ↓ con la edad. Empeoran en épocas de estrés y falta de sueño	Crisis epiléptica Pesadillas	Agenda de sueño + video casero (video-EEG si dudas)	<ul style="list-style-type: none"> • Higiene del sueño • Despertares programados
Despertar confusional	Episodio asimilable a un despertar "desorientado", con capacidad de responder a preguntas sencillas y ejecutar tareas simples, se puede sentar y estar agitado. No se acompaña de descarga autonómica. La duración es corta (5-15 minutos), se prolonga si se interactúa con el niño; al ceder, el niño sigue durmiendo profundamente		Estado poscrítico	Agenda de sueño + video casero (PSG nocturna si sospecha de SAHS)	Higiene del sueño

	Debut	Descripción	Evolución	Diagnóstico diferencial	Pruebas complementarias	Tratamiento
Sonambulismo	Escolares	Episodio de deambulación y actividades similares a la vigilia, no descarga autonómica, atienden a órdenes sencillas y pueden responder a preguntas simples al interactuar con ellos. Se les puede reconducir a la cama con facilidad y continúan con el sueño profundo; si se le despierta, estará confuso	Recurrente. Empeoran en épocas de estrés y falta de sueño	Crisis epiléptica	Agenda de sueño + video casero (video-EEG si dudas)	Higiene del sueño Medidas de seguridad
Parasomnias en fase REM: segunda mitad de la noche, atonía muscular (aunque son posibles vocalizaciones), síntomas vegetativos mínimos, fácil despertar, no amnesia al despertar						
Pesadillas	Cualquier edad	<ul style="list-style-type: none"> Episodio de sensaciones perturbadoras que generan miedo y ansiedad durante el sueño Suelen despertar al soñador Descartar drogas (cafeína, benzodiazepinas, montelukast...) y SAHS 	Empeoran en épocas de estrés	<ul style="list-style-type: none"> Crisis epilépticas Terrores nocturnos 	<ul style="list-style-type: none"> Agenda de sueño PSG nocturna si sospecha de asociación a SAHS 	Higiene del sueño
Parálisis del sueño	Desde adolescencia	<ul style="list-style-type: none"> Episodio de incapacidad de movimiento voluntario, respetando musculatura respiratoria y ocular. La sensibilidad está conservada. Final brusco tras mover los ojos con esfuerzo o estímulo externo Asocia sensación terrorífica 	Empeoran con estrés y falta de sueño	<ul style="list-style-type: none"> Crisis epiléptica Parálisis periódica familiar 	<ul style="list-style-type: none"> Agenda de sueño PSG nocturna y estudio de TLM si sospecha Narcolepsia 	Higiene del sueño
Otros movimientos relacionados con alteraciones del sueño						
Síndrome de piernas inquietas (SPI)	Edad escolar y adolescente	Impulso irresistible de mover piernas, brazos o, menos frecuentemente, otras partes del cuerpo. Sensación de "incomodidad, hormigueos, ardor, bichos que corren, dolor". Aparece al estar sentado o tumbado, sobre todo al final del día (puede interferir con la conciliación del sueño). Empeoran con el estrés	<ul style="list-style-type: none"> Recurrente 80% asocian MPP Asociado a: TDAH y trastornos de aprendizaje 	<ul style="list-style-type: none"> Dolores de crecimiento Acatisia Neuropatía periférica Calambres nocturnos 	<ul style="list-style-type: none"> Estudio metabolismo del hierro PSG nocturna si se sospecha asociación con MPP o SAHS 	<ul style="list-style-type: none"> Hierro oral Agonistas dopaminérgicos, benzodiazepinas
Movimientos periódicos de las piernas (MPP)		<ul style="list-style-type: none"> Tirones o patatales repetidos de las piernas, y a veces de los brazos, durante el sueño. En tandas cada 20-40 segundos. El paciente no suele ser consciente de los mismos, ni de los microdespertares que fragmentan el sueño Excesiva somnolencia diurna 	<ul style="list-style-type: none"> Recurrente En ocasiones asociado a SPI Narcolepsia 	<ul style="list-style-type: none"> Miclonías del sueño Calambres nocturnos Neuropatía periférica 	PSG nocturna	Agonistas dopaminérgicos

Debut	Descripción	Evolución	Diagnóstico diferencial	Pruebas complementarias	Tratamiento
Relacionados con el dolor					
Migrañas: algunas veces se manifiestan con clínica que semejan crisis epiléptica, como disminución de conciencia, parálisis transitoria, ilusiones visuales, etc.					
Aura típica sin cefalea					
Síndrome de Alicia en el país de las maravillas: migraña con aura visual compleja en forma de ilusiones y distorsiones espaciales					
Migraña retiniana: episodios reversibles de alteración visual monocular + dolor retroorbitario ipsilateral					
Migraña basilar: crisis repetidas con síntomas o signos de tronco cerebral y cerebelo (mareo, vértigo, acúfenos, disartria, diplopia, ataxia o parestesias) seguidos o no de cefalea. Con frecuencia asocia disminución del nivel de conciencia					
Migraña confusional aguda: aparición abrupta de agitación, desorientación y cambios de comportamiento, seguidos o no de cefalea y amnesia de lo ocurrido					
Migraña hemipléjica: comienza con alteraciones visuales, sensitivas o afasia y se sigue de hemiparesia antes o durante la cefalea					
Relacionados con trastornos psicógenos					
Crisis de pánico (crisis de angustia)	<ul style="list-style-type: none"> Episodio de intenso terror o incomodidad + palpitaciones y falta de aire (sensación de muerte inminente o volverse loco). Dura de minutos a horas A veces sin desencadenante identificable. Puede derivar en agorafobia, desorden de pánico ↑ riesgo de depresión, suicidio y abuso de sustancias 	Mejor pronóstico si abordaje temprano	Crisis convulsiva	Vídeo-EEG si dudas diagnósticas	Psicofarmacología si se repiten
Crisis de hiperventilación psicógena	<ul style="list-style-type: none"> Sensación de dificultad respiratoria y opresión torácica, con hiperventilación, posteriormente cefalea, parestesias y síncope. Inicio brusco y duración corta Relacionadas con eventos estresantes 	Suelen mejorar al identificar desencadenante	Crisis convulsiva	Vídeo-EEG si dudas diagnósticas	Psicoterapia
Pseudocrisis o crisis psicógenas	<ul style="list-style-type: none"> Episodios de movimientos anormales o sensación de alteración del nivel de conciencia. Puede ayudar identificar: movimientos erráticos, asincrónicos; pélvicos, balanceos; no mordedura lingual; resistencia a apertura ocular; recuperación rápida (para lo prolongados que suelen ser) En vigilia y con espectadores 	Más frecuentes en epilépticos (complica el manejo)	<ul style="list-style-type: none"> Crisis convulsiva Trastorno facticio Trastorno por simulación 	<ul style="list-style-type: none"> Vídeo-EEG si dudas diagnósticas Puede ser útil niveles de prolactina (↑ crisis convulsiva) 	Psicoterapia

ACTH: hormona adrenocorticotropa; **AD:** autosómico dominante; **EEG:** electroencefalograma; **ECG:** electrocardiograma; **EES:** extremidades superiores; **EELI:** extremidades inferiores; **ISRS:** inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina; **PSG:** polisomnografía; **RM:** resonancia magnética; **Sem.:** semanas; **SAHS:** Síndrome de apnea hipopnea del sueño; Tumor **FP:** tumor fosa posterior; **TLM:** test de latencias múltiples; **TDAM:** trastorno por déficit de atención e hiperactividad; **TOC:** trastorno obsesivo compulsivo; **TM:** trastornos del movimiento.

ción que precede al episodio y las condiciones asociadas, recoger el horario y lugar donde ha acontecido, si se presenta en vigilia o en sueño, en ayuno, durante un enfado, con cansancio o malestar. La descripción propia de los síntomas del episodio, la duración, el fin brusco o paulatino, así como el periodo posterior al episodio. Con frecuencia los padres, preocupados por lo sucedido, nos relatan con detalle el episodio, pero no describen la fenomenología previa al episodio, que nos ayuda a orientar la posibilidad de TPNE. De este modo, un espasmo del sollozo suele venir precedido de llanto por una frustración, o bien de un traumatismo inesperado o susto. Un síncope suele ir precedido de aturdimiento, visión borrosa y palpitaciones. Un inicio gradual es más propio de una hipoglucemia, una intoxicación, una migraña o una pseudocrisis. En la descripción hay que evitar el lenguaje médico, que da lugar a interpretaciones erróneas; rechazar el uso de palabras como *ausencia* para decir que el paciente queda detenido o de *crisis* para hablar del episodio o de *convulsión* para describir fenómenos motores. Para recoger los datos del episodio hay que interrogar a las personas que lo presenciaron y al propio paciente si fuera posible. Registrar los episodios en vídeos caseiros facilita su descripción clínica y ayuda considerablemente al diagnóstico, pero no deben sustituir a una historia clínica detallada, pues los neuropediatras solo son capaces de juzgar correctamente estos episodios en el 67% de los casos y el porcentaje baja de forma considerable cuando la valoración de los vídeos la realizan otros médicos o los padres. Es necesario evitar que un determinado fenómeno clínico aislado, más propio de epilepsia, nos lleve a la interpretación directa del episodio paroxístico como epiléptico. Es el caso de la mordedura de lengua, la sialorrea, la pérdida de conciencia, la relajación de esfínteres, las clonías o la somnolencia pos-

crítica, que también pueden presentarse en un síncope convulsivo. Si el niño además presenta otra patología neurológica, aún puede resultar más difícil poder realizar el diagnóstico diferencial con epilepsia, pues la mayor incidencia de epilepsia en este grupo puede sesgar y condicionar nuestro diagnóstico. Pero también estos pacientes tienen un mayor número de afecciones médicas asociadas que pueden predisponer a TPNE como, por ejemplo, el síndrome de Sandifer en pacientes hipotónicos. Además, un mismo paciente puede presentar epilepsia y TPNE. En este sentido, un niño con parálisis cerebral puede presentar episodios distónicos además de epilepsia, y en un niño con epilepsia pueden coexistir crisis y pseudocrisis.

Se realizará un examen físico general y una exploración neurológica, así como una adecuada valoración de los antecedentes. Además, se indagará en los antecedentes familiares y personales, así como en los factores precipitantes que pueden orientar a la etiología.

Es necesario realizar un enfoque racional para la solicitud de las pruebas complementarias. En la mayoría de los casos, no es necesario realizar ningún examen adicional. Solo en caso de duda y para descartar se realiza electroencefalograma (EEG) o, si es posible, un vídeo-EEG. Lo ideal es registrar los episodios, pero en general solo cuando los episodios son pluricotidianos tenemos mayor posibilidad. Aunque el EEG es la prueba fundamental en las crisis epilépticas, hay que tener presente que un EEG intercrítico normal no descarta una epilepsia y, por otro lado, la presencia de anomalías epilépticas no es diagnóstico de epilepsia. Hasta el 30-40% de las presuntas convulsiones fueron TPNE y, sin embargo, es menos común que un trastorno epiléptico se diagnostique erróneamente de TPNE.

Por tanto, ante una sospecha de crisis epiléptica se debe considerar seriamente la posibilidad de que se trate de un TPNE, pues etiquetarlos como una crisis epiléptica da una orientación inicial errónea y un diagnóstico sesgado que, lamentablemente con frecuencia, se arrastrará en caso de posteriores episodios y conllevará el uso de fármacos antiepilepticos sin efecto terapéutico y no exentos de efectos secundarios.

Existen una serie de fenómenos motores paroxísticos no epilépticos en lactantes (síndrome de Fejerman) que pueden confundirse con los espasmos infantiles. En estos niños, se recomienda realizar el estudio vídeo-EEG para evitar un retraso en el diagnóstico y aplicar tratamiento de un síndrome de West, en el cual los espasmos pueden ser sutiles e incluso confundirse con reflujo gastroesofágico. También suele estar indicada su realización en los recién nacidos, por las características de la epilepsia a esta edad, así como en las pseudocrisis, para poder realizar una intervención temprana y ofrecer además una mayor comprensión por parte de los padres de la naturaleza emocional, no epiléptica de los eventos. Está igualmente indicada en pacientes en los que puedan coexistir epilepsia y TPNE.

En general, la historia clínica conduce al diagnóstico subyacente del TPNE pero, a veces, la realización de pruebas complementarias (evaluaciones cardiacas, digestivas, neuroimagen u otras dirigidas en función de los síntomas o el tipo de TPNE) pueden estar indicadas para su confirmación.

4. TRATAMIENTO

Aunque la mayoría de estos episodios son benignos, autolimitados y desaparecen sin dejar secuelas, generan una gran inquietud en las

familias, por lo que es importante tranquilizar e informar padres. Finalmente, al ser un grupo tan heterogéneo, una vez identificado el tipo de TPNE debemos profundizar en este, su posible tratamiento y pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

- Campistol J. Trastornos paroxísticos no epilépticos en la infancia. *Pediatr integral*. 2015;XIX:622-31.
- Campistol J. Trastornos paroxísticos no epilépticos en la infancia. 1.ª ed. Barcelona: Viguera editores; 2014.
- Duat Rodríguez A. Convulsión. En: García JJ CO, Mintegi S, Moreno JM. *Manual Cruz de Pediatría* (4.ª ed). Madrid: Ergon; 2019:41-5.
- ILAE. ILAE. EpilepsyDiagnosis.org. Epilepsy imitators [internet]. Disponible en: <https://www.epilepsydiagnosis.org/epilepsy-imitators.html>
- Jafari A, Rezaei Tavirani M, Parvareshi Hamrah M, Ahmadi Karvigh S, Bashi Zadeh Fakhhar H. Psychogenic non-epileptic seizures; a narrative review. *Arch Acad Emerg Med*. 2020;8:e10.
- Jung SY, Kang JW. Is it really a seizure? The challenge of paroxysmal non-epileptic events in young infants. *Clin Exp Pediatr*. 2021; 64:384-92.
- Nagy E, Hollody K. Paroxysmal non-epileptic events in infancy: five cases with typical features. *Epileptic Disord*. 2019;21:458-62.
- Paolicchi JM. The spectrum of nonepileptic events in children. *Epilepsia*. 2002;43 Suppl 3:60-4.

Trastornos del movimiento hiperkinético

Juan Darío Ortigoza-Escobar^(1,2), Alejandra Darling^(1,2), Julia Ferrero⁽³⁾

⁽¹⁾Unidad de Trastornos del Movimiento y Estimulación Cerebral Profunda. Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

⁽²⁾European Reference Network for Rare Neurological Diseases.

⁽³⁾MIR Pediatría y Áreas Específicas. Hospital Regional Universitario de Málaga Carlos de Haya. Málaga.

Darío Ortigoza-Escobar J, Darling A, Ferrero J. Trastornos del movimiento hiperkinético. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:319-326.



1. INTRODUCCIÓN

Los trastornos del movimiento son un grupo heterogéneo de síndromes neurológicos que se manifiesta con anomalías de tono, postura y equilibrio o con movimientos involuntarios que producen un deterioro del control motor fino. Se dividen atendiendo a su cinética (disminución o exceso de movimiento) en dos grandes grupos: hipocinéticos e hiperkinéticos. En conjunto, los movimientos hiperkinéticos son mucho más frecuentes que los movimientos hipocinéticos.

Los **trastornos del movimiento hiperkinéticos** son movimientos involuntarios anormales y repetitivos. Este grupo está formado principalmente por los siguientes trastornos del movimiento: tics, estereotipias, corea, distonía, mioclonías, temblor y discinesias paroxísticas.

En Pediatría, a diferencia de lo que sucede con los pacientes adultos, estos movimientos suelen presentarse a menudo de forma combinada en el mismo paciente y aparecer en distintos momentos durante la enfermedad debido a la

interacción del neurodesarrollo con la patología de base. La etiología de estos trastornos del movimiento incluye afecciones tanto genéticas como adquiridas.

2. DEFINICIONES DE LOS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO HIPERCINÉTICOS

A continuación, ofrecemos la definición de estos movimientos anormales según la frecuencia y la facilidad para diagnosticarlos.

2.1. Tics

Los tics son movimientos involuntarios repetitivos que pueden ser imitados fácilmente y que son precedidos de una urgencia premonitoria a realizar el movimiento que el paciente refiere como sensación de incomodidad y que desaparece al realizar el movimiento. Predominan en el sexo masculino y aparecen con dos picos de incidencia, uno en los 4-6 años de edad y el otro en los 10-12 años de edad. Los más frecuentes son el parpadeo, los tics oculares o el carraspeo (ver protocolo de Tics).

2.2. Estereotipias

Las estereotipias son movimientos involuntarios o semiinvoluntarios, rítmicos, repetitivos, no propositivos, en ocasiones ritualísticos, que ocurren siempre de la misma forma. Son a menudo bilaterales y predominan en las extremidades superiores. Suelen ocurrir cuando el niño está distraído, estresado, excitado o ensimismado. Se interrumpen con el inicio del movimiento o la distracción y no interfieren con las actividades habituales. Pueden ser primarias o manierismos, en pacientes con desarrollo psicomotor normal con antecedentes familiares, como el *head nodding*, *spasmus nutans* o *shuddering*, o secundarias, en pacientes afectos de espectro autista / síndrome de Rett, déficit intelectual o sordera/ceguera congénita, como el aleteo de manos, movimientos de lavado de manos, morderse la mano, bruxismo en vigilia, lanzamiento de objetos o protrusión lingual.

2.3. Temblores

Los temblores son movimientos rítmicos y oscilatorios, en relación con un punto fijo o eje de una articulación del cuerpo, de una o varias partes del cuerpo, con una frecuencia fija y una amplitud variable. Se producen por contracción alternante de músculos agonistas y antagonistas. Los cambios de movimiento o postura, el cansancio y las emociones del individuo aumentan la variabilidad de la amplitud. Son muy frecuentes en las extremidades superiores. Es importante clasificar el temblor según su condición de activación:

- **Temblor de reposo.** Se observa en una extremidad en la que no actúa la gravedad, por ejemplo, al apoyarla contra un objeto (mesa, cama, etc.). Este tipo de temblor es muy raro

en niños y está asociado a parkinsonismo o síndrome rígido-acinético.

- **Temblor de acción (postural, cinético o isométrico).** Para valorar el temblor **postural** se debe pedir al paciente que extienda sus brazos contra gravedad con las palmas hacia abajo y después ponerlas una frente a otra en la línea media. El temblor **cinético** se evidencia durante la maniobra dedo-nariz, al dibujar una espiral o al verter agua en una taza, y se observa en la ataxia cerebelosa o temblor distónico. El temblor **isométrico** se explora contra una resistencia estática y puede ser fisiológico. El temblor más frecuente es el esencial en > 5 años y se manifiesta como un temblor postural o de acción, bilateral, frecuentemente simétrico, que involucra las extremidades superiores.

2.4. Coreia

La corea consiste en movimientos involuntarios, impredecibles, irregulares, no repetitivos ni rítmicos, breves y muy variables que se alternan de una parte del cuerpo a otra. Suele ser generalizada, aunque habitualmente predomina en extremidades superiores y cara. Empeora con el movimiento o las posturas, desaparece normalmente durante el sueño y no se suprime de forma voluntaria.

Dentro del espectro de la corea podemos identificar el **balismo** y la **atetosis**. El **balismo** consiste en movimientos proximales, violentos y de gran amplitud que se observan sobre todo en extremidades superiores; suelen ser unilaterales, en cuyo caso se denomina *hemibalismo*. Si el balismo es muy grave puede producir una *rabdomiolisis*. Por el contrario, la **atetosis** consiste en movimientos distales, lentos y de

forma continua, que no permiten mantener una postura estable.

La corea se explora solicitando al paciente que mantenga quietos ambos brazos extendidos hacia el frente o también solicitando que mantenga la lengua fuera de la boca; observaremos movimientos involuntarios de manos o brazos o de la lengua, con imposibilidad de mantener una postura estable. También se puede realizar el *signo del ordeñador*, en el que el paciente no es capaz de mantener el puño cerrado alrededor del dedo examinador, simulando que están ordeñando el dedo. También es fácil observarla pidiendo al paciente que mantenga la lengua protruida hacia el exterior, de modo que se ve el movimiento constante de la lengua.

2.5. Mioclonías

Son movimientos involuntarios abruptos en forma de descarga eléctrica, de duración breve, que suelen ser debidos a una contracción muscular (*mioclonías positivas*, las más frecuentes) y en algunas ocasiones a una pérdida brusca del tono muscular (*mioclonías negativas*). Pueden producirse de forma aislada o de forma continua en series, y cuando esto ocurre las contracciones pueden ser rítmicas o irregulares. Es importante valorar el momento en el que se producen: de forma espontánea en reposo, durante el movimiento (*mioclonía de acción*) o provocadas por un estímulo externo tanto táctil como acústico (*mioclonía refleja*). Las mioclonías pueden ser fisiológicas (como las que ocurren en las primeras fases del sueño, también denominadas hipnagógicas) o patológicas, causadas por un trastorno neurológico. En función del origen a nivel del sistema nervioso, las mioclonías se clasifican en corticales, subcorticales, espinales y periféricas. En las

primeras etapas del desarrollo es frecuente el *mioclonus* benigno del lactante, un trastorno paroxístico no epiléptico autolimitado y que debe diferenciarse de los síndromes epilépticos por su curso benigno y la ausencia de anomalías en el electroencefalograma. Las mioclonías patológicas pueden estar asociadas al síndrome de *opsoclonus-mioclonus-ataxia* (síndrome de Kinsbourne), con frecuencia añadidas a la presencia de *opsoclonus* (movimientos oculares multidireccionales rápidos), ataxia y trastorno de conducta (irritabilidad). Las mioclonías también pueden tener un origen epiléptico, y ante cualquier duda será necesario realizar un vídeo-EEG.

2.6. Distonía

Consiste en movimientos repetitivos involuntarios que ocasionan posturas anormales por contracciones musculares frecuentes, sostenidas o intermitentes. La distonía siempre empeora con el inicio del movimiento voluntario y se observa una difusión a otros grupos musculares, lo que se denomina *fenómeno de overflow*. Al inicio del cuadro, la distonía suele ser de acción, es decir, puede no estar presente con el paciente en reposo o en una postura determinada, y aparecer con una acción concreta como caminar, correr o escribir. Con la evolución, la distonía puede progresar y estar presente también en reposo, provocando posturas fijas y contracturas osteotendinosas. Puede ceder con gestos antagonistas o trucos sensitivos, como presionar el mentón cuando existe una distonía de apertura bucal, el canto externo de la cara en el blefaroespamo o el dorso de la mano en la distonía del escribiente. La distonía cervical (retrocolis) con desviación oculógira aguda es muy sugestiva de distonía por fármacos.

2.7. Discinesias paroxísticas

Las discinesias paroxísticas son movimientos episódicos, frecuentemente coreodistónicos, que suelen ser desencadenados por movimientos voluntarios, como correr o levantarse de la silla (discinesias paroxísticas cinesigénicas), con el ejercicio (discinesia paroxística inducida por el ejercicio) y, en ocasiones, sin desencadenante previo (discinesia paroxística no cinesigénica).

3. ESTUDIO INICIAL DE UN PACIENTE CON TRASTORNO DEL MOVIMIENTO

Por frecuencia, los movimientos hiperkinéticos adquiridos más frecuentes son los **tics** (ver protocolo Tics), de muy fácil identificación. Los tics transitorios, o de leve intensidad (sin repercusión funcional, social o familiar) pueden manejarse en la consulta del pediatra de Atención Primaria. Los tics moderados-graves, o asociados a patología neuropsiquiátrica, deben derivarse a Salud Mental (SM) de zona o a la Unidad de Trastornos del Movimiento (UTM) para valoración.

La presencia de **estereotipias** es muy común en las primeras fases del desarrollo neurológico (aleteo o balanceo en lactantes, mirarse las manos, chuparse el dedo, etc.). Son estereotipias patológicas aquellas que persisten, e incluso aumentan en intensidad y frecuencia, según avanza el desarrollo neurológico. En estos casos, también se derivará a SM de zona para descartar comorbilidades (autismo, discapacidad intelectual, trastorno de ansiedad, etc.).

Los trastornos del movimiento pueden aparecer con el uso de fármacos (disonía o temblor por fármacos, entre los más frecuentes) o en el contexto de una encefalopatía aguda infecciosa/pairnecciosa (asociada a fiebre o signos de infec-

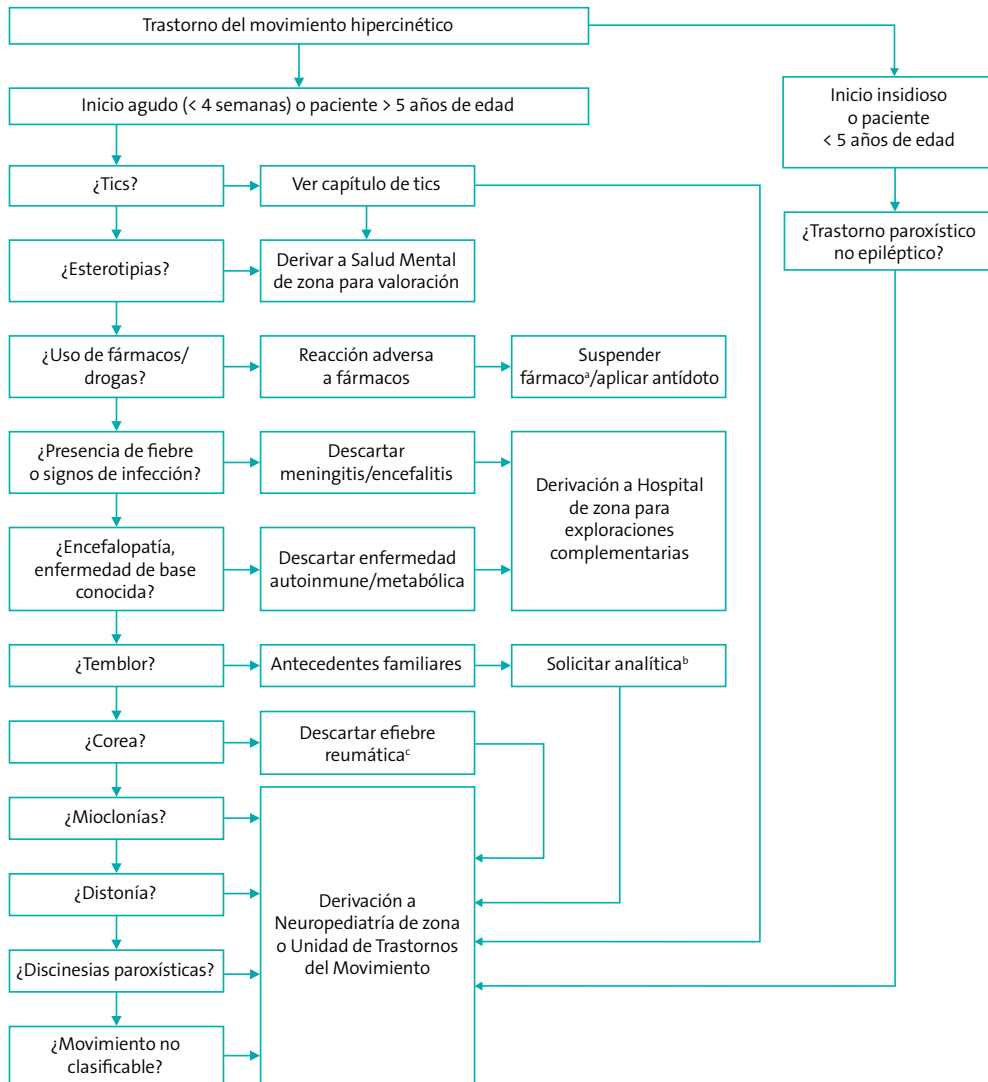
ción), en cuyo caso suelen asociarse a alteración del estado de conciencia (encefalopatía, somnolencia, etc.). En ambos casos, dado que podrá requerirse un tratamiento específico inmediato, deberá remitirse a un centro hospitalario para realizar exploraciones complementarias.

En el caso de **temblor** postural o cinético de reciente aparición, se interrogará sobre antecedentes familiares de temblor (frecuente en temblor esencial) y se solicitará analítica para descartar otras causas adquiridas frecuentes. Tras este estudio inicial, en caso de desconocerse la causa del temblor, se derivará a Neuropediatría/UTM.

Si el niño presenta **corea** adquirida se interrogará sobre antecedentes de faringitis, se realizará auscultación cardiaca para descartar soplos y se solicitará analítica sanguínea, buscando descartar una corea de Sydenham (ver protocolo de Fiebre reumática), y derivándose además a Neuropediatría/UTM para tratamiento específico de la corea. En caso de no tratarse de una corea de Sydenham, se derivará a Neuropediatría/UTM.

En caso de mioclonías, distonía, discinesias paroxísticas o trastorno del movimiento no clasificable, se derivará a Neuropediatría/UTM para valoración, sin realizar exploraciones complementarias.

En el caso de trastornos hiperkinéticos de inicio insidioso o en un niño < 5 años, primero se descartará un trastorno paroxístico no epiléptico (ver protocolo TPNE). En caso de no corresponder a ningún TPNE o de presentar otros signos neurológicos asociados (retraso psicomotor, epilepsia, etc.), se derivará a Neuropediatría/UTM. En la **Figura 1** se muestra un algoritmo diagnóstico para los trastornos del movimiento hiperkinéticos.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico para los trastornos del movimiento hiperkinéticos.


^aFármacos frecuentemente desencadenantes de trastornos del movimiento: metilfenidato, metoclopramida, fármacos antiepilépticos, flunarizina, baclofeno, azitromicina, corticoesteroides, anticonceptivos orales, salbutamol, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, levodopa, trihexifenidilo.

^bAnalítica en niño con temblor: hemograma, glucosa basal, ionograma, ALT, AST, urea, creatinina, TSH, T4, ceruloplasmina, vitamina B₁₂, ácido fólico, anticuerpos antinucleares (ANA).

^cExploraciones complementarias para descartar fiebre reumática: hemograma, VSG, ASLO, faringotest, electrocardiograma/ecocardiograma.

4. TRATAMIENTOS EN TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO HIPERCINÉTICOS

Los tratamientos para los diferentes trastornos del movimiento hiperkinéticos son diversos y algunos de ellos pueden utilizarse en varios de estos defectos. El espectro de tratamientos incluye desde la farmacoterapia hasta tratamientos invasivos como la neuromodulación, con resultados muy variables. En trastornos del movimiento en la edad pediátrica existe escasa evidencia asociada a ensayos controlados y aleatorizados, y la mayoría de las opciones te-

rapéuticas se basan en experiencias personales o recomendaciones de estudios realizados en adultos. Es importante aclarar que la elección del tratamiento en cada paciente se realiza de forma individualizada. Una recomendación general del manejo farmacológico es iniciarlo con dosis bajas y aumentarlas lentamente, así como evitar suspender el fármaco súbitamente, para minimizar el riesgo de efectos adversos.

En la **Tabla 1** se describen los principales fármacos utilizados en la práctica clínica en cada trastorno del movimiento hiperkinético.

Tabla 1. Fármacos utilizados en la práctica clínica en cada trastorno del movimiento hiperkinético.

Trastornos del movimiento	Rango de dosis	Comentarios
Tics y estereotipias		
Risperidona	0,25-6 mg/día	Indicado en ST y estereotipias motoras. EA: discinesias tardías, síndrome neuroléptico maligno
Aripiprazol	2,5-20 mg/día	Indicado en ST y estereotipias motoras. EA: discinesias tardías, síndrome neuroléptico maligno
Guanfacina	1-4 mg/día	Indicado en ST. EA: hipotensión ortostática, sedación, fatiga, estreñimiento
Clonidina	0,1-0,4 mg/día	Indicado en ST. EA: hipotensión ortostática, bradicardia, sedación, fatiga, cefalea. No suspender abruptamente
Tetrabenazina	50-150 mg/día	Indicado en ST. EA: náuseas, depresión, ideación suicida, parkinsonismo
Haloperidol	0,25-5 mg/día	Indicado en ST. EA: discinesias tardías, síndrome neuroléptico maligno
Pimozida	1-4 mg/día	Indicado en ST. EA: discinesias tardías, síndrome neuroléptico maligno
Distonía		
Levodopa-carbidopa	1-5 mg/kg/día (máxima dosis diaria: 10 mg)	Indicada en distonía sensible a levodopa, distonía de inicio en la infancia, parkinsonismo juvenil. EA: náuseas, vómitos, estreñimiento, disquinesias
Trihexifenidilo	2-60 mg/día	EA: sequedad de mucosas, visión borrosa, retención urinaria, estreñimiento
Gabapentina	15-90 mg/kg/día dividido en 3 tomas	Indicada en distonía genética o adquirida. EA: sedación
Clonidina	1-75 µg/kg/día	Indicada en distonía genética o adquirida. EA: hipotensión, bradicardia, sedación, fatiga, cefalea. No interrumpir abruptamente
Tetrabenazina	25-150 mg/día	Indicada en distonía genética o adquirida. EA: ver estereotipias y tics
Baclofeno oral	5-60 mg/día	Indicada en distonía genética o adquirida. EA: hipotonía, estreñimiento, depresión respiratoria
Baclofeno intratecal	50-1500 µg/día	

Clonazepam	0,5-5 mg/día	Indicada en distonía genética o adquirida. Discinesias paroxísticas no cinesigénicas. EA: depresión respiratoria, dependencia, babeo
Acetazolamida	250-1000 mg/día	Indicada en discinesias inducidas por el ejercicio. EA: acidosis metabólica, trastornos hidroelectrolíticos, hepatotoxicidad
Corea		
Tetrabenazina	50-150 mg/día	Indicada en enfermedad de Huntington y otros trastornos hiperkinéticos. EA: ver estereotipias y tics
Amantadina	100-200 mg/día	Indicada en corea, atetosis, balismo
Ácido valproico	15-25 mg/kg/día	Indicado en corea secundaria, corea de Sydenham. EA: náuseas, vómitos, hiperamonemia, hepatotoxicidad, temblor, pancreatitis, exantema, supresión de médula ósea, efectos teratógenos
Carbamazepina	10-30 mg/kg/día	Indicada en diferentes coreas, corea de Sydenham
Risperidona	0,25-6 mg/día	Indicada en diferentes coreas, corea de Sydenham. EA: ver, estereotipias y tics
Mioclónias		
Piracetam	4,8-24 g/día	La interrupción súbita puede generar convulsiones, trombocitopenia, leucopenia
Levetiracetam	20-60 mg/kg/día	La interrupción súbita puede generar convulsiones, depresión, pancreatitis, pancitopenia
Ácido valproico	15-25 mg/kg/día	Ver corea
Clonazepam	0,5-5 mg/día	Ver distonía
Temblor		
Primidona	25-125 mg/día	Indicada en temblor esencial
Propranolol	1-2 mg/kg/día	Indicada en temblor esencial y temblor distónico. EA: asma bronquial
Topiramato	50-300 mg/día	Indicado en temblor esencial EA: somnolencia, pérdida de apetito, dificultad para denominar
Trihexifenidilo	6-60 mg/día	Indicado en temblor distónico. EA: ver distonía

ST: síndrome de Tourette; **EA:** efectos adversos.

Merecen una consideración especial los siguientes tratamientos:

- **Toxina botulínica.** Su acción farmacológica consiste en bloquear la liberación de acetilcolina en la placa neuromuscular, con la consecuente debilidad, y con una duración de unos 6 meses. Su aplicación periférica mediante inyección en músculos seleccionados se utiliza principalmente en pacientes con espasticidad y distonía. Puede mejorar el tono muscular, mejorar la postura y evitar el dolor. Puede utilizarse también en tics
- **Baclofeno oral e intratecal.** El baclofeno es un agonista del receptor GABA A, ampliamente utilizado para el manejo de la distonía y la espasticidad. Puede utilizarse con administración oral o intratecal, mediante la infusión a través de un catéter conectado a una bomba programable. Se utiliza en espasticidad y en niños con distonía generalizada grave, refractaria al tratamiento vía oral.

- **Estimulación cerebral profunda (DBS, *deep brain stimulation*)**. La neuromodulación se considera un tratamiento seguro y efectivo en niños con distonía aislada de causa genética farmacorresistente. El tratamiento consiste en modular las vías pálido-tálamo-corticales. El globo pálido interno es el objetivo diana para estimular en los casos de niños con distonía. El tratamiento con esta técnica de otros trastornos del movimiento en niños no está estandarizado.
- Dentro de las terapias no farmacológicas, la **fisioterapia** es central en el tratamiento del paciente con trastornos del movimiento. Por otra parte, un tratamiento dietético específico, como es el caso de la dieta cetogénica, es el tratamiento dirigido a la deficiencia del transportador de glucosa cerebral GLUT-1 (gen *SLC2A1*), que puede producir desde discinesias paroxística inducidas por el ejercicio hasta ataxia.

BIBLIOGRAFÍA

- Abdo WF, Van De Warrenburg BPC, Burn DJ, Quinn NP, Bloem BR. The clinical approach to movement disorders. *Nat Rev Neurol*. 2010;6:29-37.
- Koy A, Lin JP, Sanger TD, Marks WA, Mink JW, Timmermann L. Advances in management of movement disorders in children. *Lancet Neurol*. 2016;15:719-35.
- Ortigoza Escobar JD. Movimientos anormales en pediatría. En: García-García J, Cruz O, Mintegi S, Moreno J (eds.). *Manual de Pediatría*. 4.ª edición. Madrid: Ergon; 2019. p. 1250-5.
- Pearson TS, Pons R. Movement disorders in children. *Continuum (Minneap Minn)*. 2019;25:1099-120.
- Sanger TD, Chen D, Fehlings DL, Hallett M, Lang AE, Mink JW, *et al*. Definition and classification of hyperkinetic movements in childhood. *Mov Disord*. 2010;25:1538-49.
- Singer H, Mink JW, Gilbert D, Jankovic J. *Movement disorders in childhood*. 2.ª edición. Londres: Academic Press; 2015.

Trastornos del movimiento hipocinéticos

Alejandra Darling⁽¹⁾, Natalia Juliá⁽²⁾, Ángels García Cazorla⁽²⁾

⁽¹⁾Unidad de Metabólicas. Unidad de Trastornos del Movimiento. Servicio de Neurología. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

⁽²⁾Unidad de Metabólicas. Servicio de Neurología. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Darling A, Juliá N, García-Cazorla A. Trastornos del movimiento hipocinéticos. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:327-330.



1. INTRODUCCIÓN

Una forma práctica de definir el tipo de trastorno del movimiento es catalogarlo entre la categoría de hiperkinético o hipocinético. El trastorno hipocinético más definido es el **parkinsonismo**. En la población adulta, la enfermedad de Parkinson es una de las enfermedades neurológicas más frecuentes a partir de los 50 años de edad, mientras que el inicio de síntomas parkinsonianos antes de los 40 años es excepcional. En el caso de la población pediátrica, en un sistema nervioso en desarrollo, los signos parkinsonianos pueden observarse en diferentes edades y condiciones neurológicas, y pueden ser más difíciles de definir. En comparación con los trastornos hiperkinéticos, el parkinsonismo infantil es extremadamente infrecuente, y pueden asociarse ambos fenotipos (hiper- e hipocinéticos) en el mismo paciente.

2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La definición de parkinsonismo se basa en las características clínicas de la enfermedad de Parkinson, definida por consenso por los síntomas motores como la bradicinesia (lentitud

del movimiento), la rigidez (aumento de tono y la resistencia muscular en todo el rango del movimiento pasivo), temblor en reposo (oscilación rítmica alrededor de un eje) e inestabilidad postural (falta de reflejos posturales). El parkinsonismo se define por la presencia de al menos dos signos de la enfermedad de Parkinson.

Dependiendo de la edad de inicio, se han utilizado distintos términos para describir este grupo de defectos en la población joven (parkinsonismo de inicio temprano: inicio de síntomas antes de los 50 años; parkinsonismo Juvenil: inicio de síntomas antes de los 21 años). La caracterización clínica del parkinsonismo en los primeros años, cuando el desarrollo neuomotor está en curso, es controvertida y no hay un consenso con respecto a los criterios clínicos. En relación con las definiciones en el adulto, el parkinsonismo en niños suele ser incompleto, atípico y complejo. Una característica diferencial del parkinsonismo de inicio temprano es que el temblor en reposo es muy raro. Además, cuando se define como complejo se refiere a que está asociado a otras manifestaciones neurológicas como retraso psicomotor, signos piramidales y otros trastornos del movimiento. Recientemente, expertos en estos defectos han

diseñado una clasificación que demuestra la complejidad clínica de estos pacientes y describen cinco categorías:

1. Parkinsonismo asociado al neurodesarrollo.
2. Parkinsonismo de inicio infantil asociado a enfermedades neurodegenerativas.
3. Parkinsonismo en el contexto de trastornos del neurodesarrollo.
4. Parkinsonismo en el contexto de enfermedades multisistémicas.
5. Parkinsonismo juvenil y distonía-parkinsonismo.

(Ver características específicas en **Tabla 1**).

3. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Para comprender las pruebas complementarias que se utilizan en la práctica clínica del neuropediatra, comentaremos brevemente unas nociones de las bases neurobiológicas del parkinsonismo.

Las bases fisiopatológicas del parkinsonismo en la enfermedad de Parkinson están en discusión, y se considera que tienen más peso los factores ambientales y la susceptibilidad genética. Si bien la dopamina es el neurotransmisor con mayor implicación en la patología, otros neurotransmisores como el GABA, el glutamato o la acetilcolina también están implicados en la dinámica de la regulación motora en los ganglios de la base.

El parkinsonismo de inicio pediátrico se asocia a numerosos defectos genéticos, relacionados

Tabla 1. Causas secundarias de parkinsonismo en Pediatría.

Farmacológicas
<ul style="list-style-type: none"> • Antipsicóticos (haloperidol, aripiprazol, risperidona) • Citostáticos (vincristina, ciclofosfamida, metotrexato) • Valproato • Antieméticos • Fluoxetina • Bloqueantes cálcicos
Tóxicas
<ul style="list-style-type: none"> • Manganeso, monóxido de carbono, etanol
Infecciosas y parainfecciosas
<ul style="list-style-type: none"> • Encefalitis por HIV, panencefalitis esclerosante subaguda, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> • Encefalitis inmunomediadas: encefalitis por anticuerpos anti-NMDA, anti-D2R • Lupus eritematoso sistémico
Estructurales
<ul style="list-style-type: none"> • Encefalopatía hipóxico-isquémica, accidente cerebrovascular • Tumores en ganglios de la base/tronco • Hidrocefalia
Otras
<ul style="list-style-type: none"> • Hipoparatiroidismo • Pseudohipoparatiroidismo • Homocistinuria • Enfermedad de Chediak-Higashi

con diversas moléculas componentes de distintos sistemas intra- y extracelulares, implicados directa o indirectamente en la **neurotransmisión**. La complejidad de la neurotransmisión hace que desde un defecto del metabolismo de un neurotransmisor particular hasta el transporte del neurotransmisor mediante la vesícula sináptica y su formación, o su llegada al receptor postsináptico, puedan ser potenciales mecanismos patogénicos. A esto se suman diversas **entidades neurometabólicas**, genéticamente determinadas, que afectan de

alguna manera al metabolismo sináptico, más allá de la neurotransmisión, como trastornos del metabolismo energético (enfermedades mitocondriales), enfermedades asociadas a depósito patológico de metales, enfermedades por depósito lisosomal, entre otras.

La **neuroimagen** es un estudio obligado en todos los pacientes con una afección neurológica y, particularmente, cuando existe un trastorno del movimiento. La resonancia magnética (RM) cerebral nos ayudará a descartar algunas causas secundarias de parkinsonismo infantil (**Tabla 1**).

Una RM con una lesión específica en ganglios de la base (depósito de minerales o una lesión específica) o incluso una RM normal nos guiarán al estudio de distintas entidades genéticas asociadas a parkinsonismo. Por otra parte, la neuroimagen con el uso de radiofármacos (DaTSCAN®), brindará una idea de la presencia o no de degeneración en la vía nigroestriatal. Excluidas las causas secundarias (**Tabla 1**), los estudios con determinaciones específicas en sangre y líquido cefalorraquídeo, pueden dar indicios de una metabolopatía específica (por ejemplo: defecto primario de la neurotransmisión o defecto del

Tabla 2. Clasificación del parkinsonismo de inicio en la edad pediátrica.

Parkinsonismo y contexto	Neurodesarrollo	Enfermedad neurodegenerativa	Trastornos del neurodesarrollo	Enfermedad multisistémica	Parkinsonismo juvenil / Distonia-parkinsonismo
Edad de inicio	Neonatal-Infancia temprana	Neonatal-Infancia temprana	Infancia-Adolescencia	Infancia-Adolescencia	Infancia-Adolescencia
Clínica	Hipotonía, hipocinesia, bradicinesia, retraso psicomotor, temblor, fluctuación diaria de los síntomas, disautonomía, crisis oculogiras	Síndrome rígido hipocinético grave, mioclonías, falta de desarrollo postural, distonía, deterioro del desarrollo global, disautonomía	Trastorno del neurodesarrollo de inicio temprano, seguido de aparición de signos parkinsonianos. Puede asociar epilepsia	Signos de afectación multisistémica de SNC (espasticidad, ataxia, mioclonías, distonía, corea, demencia, epilepsia)	Parkinsonismo como signo predominante +/- distonía, mioclonías, deterioro cognitivo
Evolución	Respuesta favorable a levodopa o agonistas dopaminérgicos	Respuesta positiva inicial a la levodopa, seguida de falta de respuesta. Curso progresivo	Ausencia de progresión. Fases de regresión y estabilidad	Progresión, asociada con alteraciones metabólicas / neuroimagen	Respuesta a levodopa variable, dependiendo del defecto genético particular (respuesta positiva: <i>DNAJC6</i> , <i>SYNJ1</i> , <i>PINK1</i>)
Etiología (ejemplos)	Defecto primario de neurotransmisores (defecto de tirosina hidroxilasa, etc.)	Defectos primarios o secundarios de neurotransmisores (déficit de <i>WARS2</i>)	Trastornos del neurodesarrollo (síndrome de Rett- <i>MECP2</i>)	Defectos neurometabólicos y neurodegenerativos (enfermedades por depósito lisosomal, enfermedad por depósito patológico de metales)	Distonía primaria o parkinsonismos monogénicos (<i>ATP1A3</i> , <i>PINK1</i> , <i>SYNJ1</i> , <i>DNAJC6</i>)

Fuente: modificada de Leuzzi *et al.*, 2020.

metabolismo energético), que sumado al contexto clínico orientará el estudio genético que solicitará el neuropediatra o el genetista.

4. CLAVES DIAGNÓSTICAS

Los síntomas parkinsonianos, en el contexto de la edad de inicio de los síntomas y el contexto clínico orientarán al estudio etiológico. Descartando inicialmente las causas secundarias o adquiridas, pueden considerarse las categorías descritas en la **Tabla 2**.

Ante este tipo de cuadro motor, es importante la derivación a un neuropediatra para su valoración.

5. TRATAMIENTO

En el caso de algunos defectos monogénicos, la respuesta a levodopa o agonistas dopaminérgicos es favorable en distintos grados. La respuesta es contundente y positiva con una mejoría notable y restitución de la función motora en la distonía sensible a levodopa por deficiencia de la enzima GTP-ciclohidrolasa de herencia autosómica dominante (*GTPCH*). Los defectos de síntesis de neurotransmisores (aminas biógenas) suelen tener una respuesta variable. En los defectos primarios de neurotransmisores la terapia con levodopa debe iniciarse a dosis bajas, se recomienda una dosis inicial de levodopa de 0,5-1 mg/kg/día dividida en 3 a 6 dosis, y aumentar con intervalos de 4 semanas, de acuerdo con la tolerancia. Los efectos adversos más comunes con bajas dosis suelen ser irritabilidad y discinesias. Si la tolerancia es adecuada, la dosis crónica suele ser de 3 a 20 mg/kg/día. En casos seleccionados, cuan-

do la levodopa no es eficaz y los signos parkinsonianos son prominentes, fármacos como los agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, pergolida) o anticolinérgicos (trihexifenidilo) o inhibidores de la degradación de la dopamina (selegilina) pueden ser de utilidad.

En el caso de defectos metabólicos específicos, se instaurará el tratamiento con levodopa o agonistas dopaminérgicos, que podrán tener una respuesta variable. En el caso de trastornos neurodegenerativos, la respuesta inicial a la levodopa suele ser positiva y, posteriormente, descender a lo largo de la evolución.

BIBLIOGRAFÍA

- García-Cazorla A, Duarte ST. Parkinsonism and inborn errors of metabolism. *J Inher Metab Dis*. 2014;37:627-42.
- Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:368-76.
- Leuzzi V, Nardecchia F, Pons R, Galosi S. Parkinsonism in children: Clinical classification and etiological spectrum. *Parkinsonism Relat Disord*. 2021;82:150-7.
- Morales-Briceño H, Mohammad SS, Post B, Fois A, Dale R, Tchan M, *et al*. Clinical and neuroimaging phenotypes of genetic parkinsonism from infancy to adolescence. *Brain*. 2020;143:751-70.
- Niemann N, Jankovic J. Juvenile parkinsonism: Differential diagnosis, genetics, and treatment. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019; 67:74-89.
- Singer H, Mink JW, Gilbert D, Jankovic J. *Movement Disorders in Childhood*. 2.ª edición. Londres: Elsevier; 2015. p. 302-312.

Ataxia aguda

Almudena Chacón Pascual⁽¹⁾, Luisa Arrabal Fernández⁽²⁾, María Concepción Miranda Herrero⁽¹⁾

⁽¹⁾Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

⁽²⁾Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

Chacón Pascual A, Arrabal Fernández L, Miranda Herrero MC. Ataxia aguda. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:331-339.



1. INTRODUCCIÓN

Ataxia significa “incoordinación motriz” y define un trastorno caracterizado por una dificultad para mantener el equilibrio con falta de coordinación de los movimientos intencionados. Se manifiesta como una marcha inestable y, en los niños más pequeños, como un rechazo a caminar. Se debe a la afectación del cerebelo y de sus vías aferentes y eferentes, incluidas las espinocerebelosas y las vías frontopontocerebelosas.

La *ataxia cerebelosa* se puede acompañar de otros signos de disfunción del cerebelo como nistagmo, disartria, dismetría, disdiadococinesia, temblor o hipotonía.

La *ataxia sensorial* ocurre por afectación de la sensibilidad propioceptiva y empeora de forma característica con el cierre ocular (signo de Romberg positivo).

Otros cuadros pueden presentar también desequilibrio, como el vértigo, la pérdida de fuerza en los músculos proximales de los miembros inferiores, la hidrocefalia... y hemos de diferenciarlos de la ataxia cerebelosa verdadera.

Según el patrón temporal, las ataxias se clasifican en *agudas*, *agudas recurrentes* y *crónicas*

(*progresivas o no progresivas*). En este protocolo nos centraremos en las ataxias agudas y en las agudas recurrentes.

2. ETIOLOGÍA

2.1. Ataxia aguda

La ataxia aguda es una urgencia neurológica. Las causas más frecuentes (postinfección e intoxicación) suelen tener un curso benigno, pero la ataxia aguda puede ser la manifestación de un cuadro potencialmente grave, habitualmente asociado a signos de hipertensión intracraneal o focalidad neurológica.

2.1.1. Ataxia cerebelosa aguda

Afecta fundamentalmente a niños entre 2 y 5 años y suele existir un antecedente infeccioso o de inmunización en los 15 días previos. Provoca una ataxia simétrica, con afectación del tronco y temblor intencional que dificultan la marcha y la bipedestación, sin otras alteraciones neurológicas, y cuyo diagnóstico se realiza por exclusión. En el líquido cefalorraquídeo (LCR) pueden encontrarse pleocitosis e hiperproteorraquia leves y las pruebas de

imagen cerebrales suelen ser normales. En el 10% de los casos puede cursar con edema cerebeloso, acompañándose de signos de hipertensión intracraneal (HIC), y entonces se denomina *cerebelitis aguda*. La ataxia cerebelosa aguda suele autolimitarse en 1-2 semanas. En los casos graves de cerebelitis aguda puede ser necesario un tratamiento urgente para reducir la presión intracraneal y pueden quedar secuelas. En ambos casos, los agentes más frecuentemente implicados son los virus.

2.1.2. Tóxicos

La historia clínica es fundamental, pero el antecedente frecuentemente es desconocido, por lo que debe sospecharse en cualquier ataxia con alteración de conciencia y del comportamiento sin antecedentes de traumatismo o infección. Las sustancias que más frecuentemente la producen son: metales (mercurio, plomo, talio), fármacos (antihistamínicos, antiepilépticos, psicofármacos, benzodiacepinas), químicos (alcohol, insecticidas, disolventes, monóxido de carbono) o drogas (inhalación de pegamento, cannabis, drogas de diseño).

2.1.3. Infecciones del SNC

Fundamentalmente, las meningoencefalitis agudas y las encefalitis postinfecciosas y autoinmunes. La ataxia se puede presentar en la fase de estado o de convalecencia y suele asociarse a otros signos de afectación neurológica como rigidez de nuca (meningitis aguda) o alteración del nivel de conciencia (encefalitis). Aunque poco frecuentes, se han de tener en cuenta por su potencial gravedad los abscesos cerebelosos, las rombencefalitis y la encefalomiélitis aguda diseminada (ADEM, por sus siglas en inglés).

2.1.4. Postraumática

Puede presentarse tras traumatismos craneales o cervicales. Existen formas de aparición precoz (que junto con cefalea, vómitos y confusión forman parte del síndrome posconmoción) que puede persistir hasta 4-6 meses, y formas diferidas producidas por el desarrollo de hematomas intracraneales, que se asocian a signos de focalidad neurológica y de pronóstico más incierto. Excepcionalmente, pero muy grave, puede ser debida a la oclusión traumática de las arterias vertebrobasilares; se produce por extensión forzada del cuello y cursa con cefalea occipital y vértigo.

2.1.5. Efecto de masa en fosa posterior

Los tumores, la hidrocefalia y los abscesos de la fosa posterior son los procesos que más frecuentemente causan ataxia. Esta suele ser de tipo hemisférico, ipsilateral a la lesión, y se acompaña de signos de focalidad neurológica, HIC y afectación de los pares craneales.

2.1.6. Ataxia secundaria a un daño cerebral agudo

Por hipoxia (síndrome de casi-ahogamiento), estatus convulsivo, hipoglucemia e hipertermia (golpe de calor).

2.1.7. Metabopatías o errores innatos del metabolismo

La ataxia se asocia a alteraciones de la conciencia, vómitos, irritabilidad o crisis convulsivas. Los episodios pueden estar precipitados por infecciones, transgresiones alimentarias o la toma de fármacos.

2.1.8. Migraña basilar

Habitualmente, los síntomas cerebelosos se acompañan de vómitos y cefalea. Frecuentemente existen antecedentes familiares de migraña. Los episodios se resuelven en unas horas y pueden recurrir. El vértigo paroxístico benigno se considera un equivalente migrañoso en edad preescolar y, aunque no es una verdadera ataxia, también se presenta con desequilibrio.

2.1.9. Ataxia de base inmunológica

- **Síndrome de opsoclonus-mioclonus.** Más frecuente en < 3 años. Además de ataxia (aguda o recurrente), existen movimientos caóticos pero conjugados de los ojos (*opsoclonus*) y mioclonías erráticas. Puede ser idiopático, postinfeccioso o paraneoplásico (neuroblastoma), por lo que es obligado realizar estudios de imagen toracoabdominal, así como determinación de catecolaminas en orina. En niñas adolescentes puede asociarse a teratoma de ovario con anticuerpos anti-NMDA.
- **Esclerosis múltiple.** Aunque es poco frecuente en los niños, puede presentarse como un síndrome cerebeloso global o hemisférico, en ocasiones tras un proceso febril, por lo que puede confundirse con la cerebelitis postinfecciosa.
- **Síndrome de Guillain-Barré.** Se trata de una ataxia sensorial y no cerebelosa por polineuropatía desmielinizante inflamatoria. El líquido cefalorraquídeo muestra disociación albuminocitológica y el electromiograma, la existencia de polineuropatía.

- **El síndrome de Miller-Fisher** (variante del síndrome de Guillain-Barré) se caracteriza por ataxia, arreflexia y oftalmoparesia.
- **Encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM).** Presenta un cuadro desmielinizante agudo tras procesos infecciosos o inmunización asociado a anticuerpos antineuronales. La ataxia habitualmente se asocia a encefalopatía (somnia).

2.1.10. Patología cerebrovascular (infarto, hemorragias, vasculitis)

Son poco frecuentes en los niños. Suelen ser procesos de comienzo brusco que, además de ataxia, presentan disfunción neurológica en función del área cerebral afectada. Deben tenerse en cuenta si existen antecedentes de enfermedad cardíaca o hematológica, de vasculopatía o un traumatismo previo (hemorragia intracraneal o disección arterial).

2.1.11. Ataxia psicógena

Trastornos de la marcha bruscos parecidos a la ataxia pueden aparecer como un signo conversivo/disociativo o simplemente como una llamada de atención a los padres. Se caracterizan por incongruencias en la exploración y mejoría con maniobras de distracción.

2.2. Ataxia aguda recurrente

Son episodios intermitentes de ataxia que recurren en el tiempo. Algunas causas ya se han mencionado en el epígrafe anterior: migraña (es la causa más frecuente de ataxia aguda recurrente), síndrome de *opsoclonus-mioclonus*, esclerosis múltiple y metabopatías. En este grupo también se han de tener en cuenta:

2.2.1. Epilepsia

Las crisis focales con afectación de conciencia, los estatus epilépticos no convulsivos y los estados poscríticos pueden ocasionar cuadros de desequilibrio de forma recurrente y habitualmente estereotipada.

2.2.2. Ataxia episódica familiar

Son episodios de ataxia recurrentes, de presentación familiar, transmitidos mediante una herencia autosómica dominante. Entre los episodios el paciente está asintomático.

3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La manifestación principal es la inestabilidad de la marcha con aumento de la base de sustentación y caídas frecuentes. En ocasiones se manifiesta también con inestabilidad postural con dificultad para mantener la bipedestación, incluso en los casos de mayor afectación, y puede asociarse a ataxia troncular, con dificultad para mantener la sedestación sin apoyo. A este síntoma fundamental común en todos los pacientes con ataxia aguda pueden asociarse diversos signos y síntomas en función de la etiología responsable del cuadro.

La presencia de fiebre, rigidez de nuca y signos meníngeos, así como exantemas cutáneos (ya sea de forma simultánea a la ataxia o como antecedente referido los días previos al debut de la inestabilidad), son síntomas característicos de los cuadros de origen infeccioso o postinfeccioso. También pueden manifestarse con alteraciones del nivel de conciencia o del comportamiento, síntoma que también encontramos

comúnmente en casos de ataxia secundarios a ingesta de tóxicos o ADEM, así como estatus no convulsivos o poscrisis.

Los pacientes con ataxia también pueden asociar vértigo o sensación de giro de objetos, así como nistagmo bilateral, ambas manifestaciones características de cuadros de ataxia de origen vestibular (laberintitis, neuritis vestibular, vértigo paroxístico benigno), que también suelen cursar comúnmente con palidez, náuseas o vómitos.

Es característico encontrar en aquellos casos que cursen con HIC, síntomas y signos propios de la misma como cefalea, papiledema u oftalmoplejía, y, en casos más graves, hipertensión arterial, bradicardia o anisocoria. Es propio de cuadros debidos a tumores de fosa posterior, hemorragias intracraneales e infecciones graves o abscesos. Otro signo característico de los tumores de fosa posterior es la torticolis.

En el síndrome de Guillain-Barré suele aparecer una ataxia sensitiva (por alteración de la sensibilidad propioceptiva), asociada a debilidad muscular y alteraciones de la sensibilidad táctil generalmente en forma de hiper/hipoestesia en guante o calcetín. Suele ser bilateral y progresiva, y se acompaña de abolición de los reflejos osteotendinosos.

Otras manifestaciones focales como parálisis de pares craneales o déficits motores o sensitivos focales pueden aparecer en casos secundarios a patología tumoral o cerebrovascular y en la variante Miller-Fisher del síndrome de Guillen-Barré.

En casos de manifestaciones clínicas o datos de la exploración poco congruentes o cambiantes

con maniobras de distracción se debe interrogar sobre posibles alteraciones emocionales que nos orienten hacia una ataxia funcional.

4. DIAGNÓSTICO (FIGURA 1)

4.1. Anamnesis

Es fundamental realizar una historia clínica detallada en busca de claves que nos guíen en el diagnóstico, como el momento y la forma de aparición, antecedentes relevantes tanto personales y familiares (aquellos relativos a eventos ocurridos los días o semanas previas al inicio del cuadro), así como síntomas y signos asociados.

En cuanto al momento de aparición, las causas de ataxia más frecuente en niños preescolares y escolares son las infecciosas y postinfecciosas. A mayor edad, cobran más relevancia otras etiologías como esclerosis múltiple y migraña basilar, tóxica o funcional.

Respecto a la forma de aparición, los cuadros de origen brusco generalmente son debidos a procesos infecciosos, traumáticos y tóxicos, mientras que otros procesos, como los secundarios a patología tumoral o desmielinizante, tienen un curso más larvado a lo largo de semanas.

En cuanto a los antecedentes personales y familiares, es preciso interrogar acerca del antecedente de abortos, consanguinidad, alteraciones del cribado metabólico neonatal, desarrollo psicomotor, historia previa de convulsiones, cefaleas, etc. También se deben buscar posibles desencadenantes del proceso, prestando especial atención a la existencia previa de traumatismos craneoencefálicos, procesos febriles o infecciosos, vacunaciones,

situaciones de estrés metabólico (como infecciones o ayuno) o nuevas medicaciones, así como posibilidad de ingesta intencionada o accidental de tóxicos.

4.2. Exploración física

Se debe realizar una exploración física detallada general, que incluya toma de constantes, valoración del nivel de conciencia, búsqueda de exantemas y otros estigmas cutáneos, lesiones craneales sugestivas de traumatismo, presencia de rigidez de nuca y signos meníngeos, así como una exploración neurológica en busca de diferentes signos de disfunción del sistema nervioso que nos orienten a un diagnóstico específico.

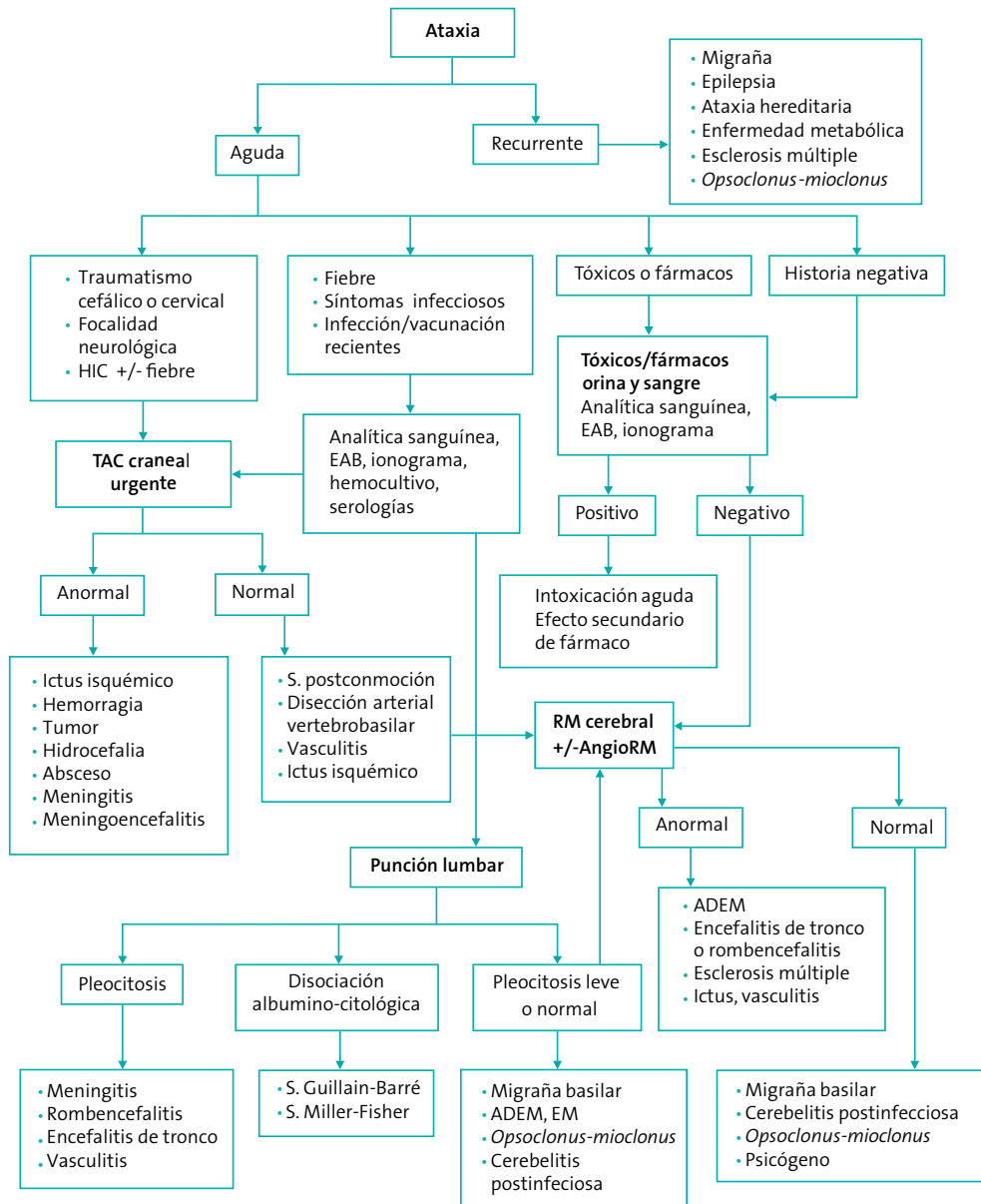
4.3. Estudios de neuroimagen

Está indicado realizar prueba de imagen urgente en todos aquellos casos de ataxia aguda asociados a déficits neurológicos focales, signos o síntomas de HIC, antecedente traumático o alteración del nivel de conciencia (excluyendo las secundarias a intoxicación). La prueba de imagen de elección es la resonancia magnética cerebral, que es superior a la tomografía computarizada (TC) craneal para el diagnóstico de lesiones isquémicas, así como para procesos inflamatorios o desmielinizantes. No obstante, por su mayor disponibilidad, de forma inicial se emplea la TC craneal, que permite identificar procesos graves que requieran un manejo urgente, como complicaciones obstructivas o compresivas secundarias a hemorragias, tumores, etc.

4.4. Determinaciones analíticas

- **Determinación de tóxicos en orina o sangre.** Debe realizarse como parte del estudio inicial en todos los casos de ataxia aguda de etio-

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la ataxia.



logía desconocida, independientemente de la edad y de que exista o no antecedente de consumo de fármacos o sustancias tóxicas.

- **Estudio de líquido ceforraquídeo (LCR).** Está indicado realizarlo de forma urgente en todos los casos de ataxia aguda en los que

se sospeche un origen infeccioso, siempre que el paciente esté estable y no haya datos de HIC, o bien si ya se dispone de una prueba de imagen que descarte dicha complicación. Se realizará estudio citoquímico, así como cultivos virales y bacterianos. En aquellos casos en los que se sospeche etiología inflamatoria o desmielinizante, se incluirá recuento de proteínas, inmunoglobulinas bandas oligoclonales, anticuerpos antineuronales...

- **Estudio metabólico.** Se trata de un estudio más específico que deberá realizarse en función del grado de sospecha clínica. Es preciso prestar especial atención a datos de la anamnesis que pueden alertar sobre la posibilidad de la existencia de un error innato del metabolismo, como son la existencia de historia previa de abortos, consanguinidad, retraso de desarrollo psicomotor, episodios recurrentes o desencadenados ante situaciones de estrés como infecciones, ayuno, etc. Se realizarán como pruebas de primer nivel estudios de hemograma, función hepática, iones, ácido láctico, equilibrio ácido-base y amonio. En caso de alteraciones en estas pruebas iniciales se deberán realizar pruebas de segundo nivel orientadas según datos de la anamnesis, la exploración física y los hallazgos radiológicos (aminoácidos en sangre y orina, ácidos orgánicos en orina, piruvato, lactato, carnitinas y acilcarnitinas, etc.). Es muy importante que la recogida de muestras sea realizada en el momento agudo.
- **Estudios neurofisiológicos.** La realización de electroencefalograma está indicada en aquellos casos en los que se sospeche un origen epiléptico, como los estatus no convulsivos, las crisis focales complejas o los

cuadros poscríticos. También pueden proporcionar información adicional en pacientes con sospecha de encefalitis en los que el hallazgo más habitual es la lentificación de la actividad de base.

El electromiograma es de utilidad en casos sugestivos de ataxia sensorial, como el síndrome de Guillain-Barré, en cuyo caso se observarán datos de polineuropatía, si bien este hallazgo puede no estar presente en las fases iniciales de la enfermedad.

5. TRATAMIENTO

El tratamiento de la ataxia aguda se basa en una serie de recomendaciones generales comunes y un tratamiento específico en función de la etiología.

5.1. Recomendaciones generales

- Mantener al niño cómodo y en reposo. Si no es posible la bipedestación o la sedestación estables, se recomienda mantenerlo tumbado en la cama.
- En caso de vómitos persistentes será preciso administrar antieméticos y, si no se consigue la tolerancia oral, se iniciará fluidoterapia intravenosa.
- Medidas de soporte necesarias en función del estado general y la clínica del paciente.

5.2. Tratamiento específico

- **Cerebelitis postinfecciosa.** Habitualmente no requiere un tratamiento específico. En los casos en los que la inflamación sea muy

importante y haya datos de hipertensión intracraneal el tratamiento con pulsos de corticosteroides puede mejorar la sintomatología. En casos muy graves puede ser necesario el manejo neuroquirúrgico.

- **Intoxicaciones de origen farmacológico.** Retirada del fármaco o tóxico, corrección de las alteraciones hidroelectrolíticas y tratamiento de la intoxicación según el agente concreto y el tiempo de evolución desde la ingesta (carbón activado, detoxificación, antídoto...).
- **Infecciones del SNC.** Además de las medidas de soporte, es necesario el tratamiento específico del agente infeccioso con antimicrobianos. Los abscesos cerebrales en ocasiones precisan neurocirugía asociada a la antibioterapia.
- **Ataxia de base inmunológica: ADEM (no olvidar que hay que solicitar anticuerpos específicos como los anti-MOG), encefalitis autoinmune por anticuerpos anti-NMDA, o brote de esclerosis múltiple.** Tratamiento con bolos de metilprednisolona +/- inmunoglobulinas. En el caso del Guillain-Barré o la variante Miller-Fisher, además de las medidas de soporte que pueden incluir soporte respiratorio, el tratamiento incluye inmunoglobulinas y plasmaféresis. En el síndrome *opsoclonus-mioclonus* que no responde a corticoterapia e inmunoglobulinas y plasmaféresis está indicado el tratamiento con rituximab.
- **Migraña basilar y equivalentes migrañosos.** Tratamiento general del episodio con analgésicos y antieméticos. En casos muy recurrentes está indicado el tratamiento profiláctico de la migraña.
- **Tumores de fosa posterior.** Requieren manejo neuroquirúrgico y tratamiento oncológico específico en función de las características del tumor.
- **Traumatismo craneoencefálico.** Medidas de soporte y manejo neuroquirúrgico.
- **Patología vascular.** Medidas generales y tratamiento con antiagregantes o anticoagulantes según la etiología en el ictus isquémico; en caso de hemorragia cerebral es necesario el tratamiento neuroquirúrgico.
- **Ataxias hereditarias.** Algunas ataxias hereditarias pueden responder al tratamiento con acetazolamida. El tratamiento de la ataxia en las enfermedades metabólicas es el mismo que precisa la propia enfermedad e incluye manejo dietético y suplementos vitamínicos o enzimáticos.
- **Ataxia psicógena.** Manejo psicológico; en casos graves se recomienda valoración por Psiquiatría.

BIBLIOGRAFÍA

- Arrabal Fernández L, García Peñas JJ. Ataxia. Vértigo. En: Domínguez Ortega G, Molina Cabañero JC, de la Torre Espí (eds.). Manual de Urgencias Pediátricas. Madrid: Ergon; 2008.
- Caffarelli M, Kimia AA, Torres AR. Acute ataxia in children: a review of the differential diagnosis and evaluation in the emergency department. *Pediatr Neurol.* 2016;65:14-30.
- Emelifeonwu JA, Shetty J, Kaliaperumal C, Gallo P, Sokol D, Soleiman H, *et al.* Acute cerebellitis in

- children: a variable clinical entity. *J Child Neurol.* 2018;33:675-84.
- Overby P, Kapklein M, Jacobson RI. Acute ataxia in children. *Review Pediatr Rev.* 2019;40:332-43.
 - Petley E, Prasad M, Ojha S, Whitehouse WP. Investigating ataxia in childhood. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2020;105:214-21.
 - Vázquez López M, Ferrero García-Loygorri C. Ataxia aguda. En: García JJ, Cruz O, Mintegi S, Moreno JM (eds.). *M. Cruz Manual de Pediatría.* 4.^a edición. Majadahonda: Ergón; 2020. p. 33-38.

Neurofibromatosis tipo 1

Sara Hernández Muela⁽¹⁾, María Navío Anaya⁽²⁾, Alberto de la Osa Langreo⁽¹⁾, Pablo Gargallo⁽³⁾, Francisco Menor⁽⁴⁾, A. Zúñiga⁽⁵⁾, María Teresa de Santos Moreno⁽⁶⁾

⁽¹⁾ Sección de Neuropediatría. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

⁽²⁾ Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

⁽³⁾ Sección de Oncología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

⁽⁴⁾ Sección de Neuroradiología Infantil. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

⁽⁵⁾ Servicio de Genética. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

⁽⁶⁾ Unidad de Neuropediatría. Instituto del Niño y Adolescente. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Hernández Muela S, Navío Anaya M, De la Osa Langreo A, Gargallo P, Menor F, Zúñiga A, *et al.* Neurofibromatosis tipo 1. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:341-352.



1. INTRODUCCIÓN: DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO CLÍNICO

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) o enfermedad de Von Recklinghausen es una enfermedad determinada genéticamente, transmitida en el 50% de los casos con patrón de herencia AD y alta incidencia de casos de novo incluyendo variantes patogénicas del gen, con penetrancia completa y cuya prevalencia estimada es de 1 caso cada 2.500-3.500 individuos. De afectación multisistémica pero predominantemente neurológica, su abordaje diagnóstico y terapéutico debe ser multidisciplinar. El diagnóstico, que suele hacerse en la infancia, siendo el signo guía las manchas café con leche (MCL), se apoya en los criterios clásicos de *National Institutes of Health* (NIH), que se detallan en la **Tabla 1**.

La variabilidad fenotípica y genotípica, junto con el descubrimiento de diversas formas de

Tabla 1. Criterios diagnósticos clásicos NIH: se deben cumplir 2 o más de los siguientes criterios clínicos.

• 6 o más MCL, ≥ 5 mm en pacientes prepúberes y de 15 mm de diámetro en pacientes pospúberes
• 2 o más neurofibromas de cualquier tipo, o uno plexiforme
• Presencia de efélides en axilas o ingles
• Glioma de NO
• 2 o más nódulos de Lisch
• Lesión ósea definida: displasia del esfenoides o adelgazamiento de la cortical de los huesos largos con pseudoartrosis o sin ella
• Un familiar de primer grado afecto en función de los criterios descritos

transmisión de NF1 y la existencia de pseudogenes moduladores de la expresión, que relacionan NF1 con las rasopatías, hacen necesaria la realización de estudios genéticos y posibilitan la investigación de nuevas estrategias terapéuticas.

2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La aparición de los diferentes signos y síntomas de la enfermedad en la evolución seguirá un patrón cronológico que debemos conocer para optimizar el seguimiento (**Tabla 2**).

2.1. Manifestaciones cutáneas

Las lesiones cutáneas son la manifestación más característica y precoz para la sospecha diagnóstica.

- **Manchas de color café con leche (MCL):** presentes al nacimiento, aumentan hasta la adolescencia. Muestran bordes regulares, superficie lisa y sin pelo, suelen aclararse con la edad y no malignizan. Son el primer signo de NF1 y el motivo más frecuente de derivación al especialista. Hasta el 10% de la población general puede presentar de 2 a 4 MCL, y no son diagnósticas como criterio aislado. Es necesario hacer diagnóstico diferencial de las manchas de otros síndromes neurocutáneos como McCune-Albright, síndrome de deficiencia de reparación de desajuste constitutivo (CMMRD, por sus siglas en inglés) y rasopatías, como los síndromes de Noonan, LEOPARD y Legius, mediante estudio genético.
- **Efélides** (pecas axilares e inguinales): son pequeñas MCL que se asientan en los pliegues. Aparecen después de las MCL, a partir de los 3 años de edad, y están presentes en el 90% de los pacientes en la edad adulta.
- **Xantogranuloma juvenil:** pápulas o nódulos de color rosado o rojizo que evolucionan a anaranjado, de hasta 2 cm de diámetro, que aparecen en cabeza, cuello y tronco.

Tabla 2. Cronología de aparición de patología tumoral.

	Edad
SNP Neurofibromas periféricos Neurofibromas plexiformes	7 años en adelante De 0 a 18 años
SNP GNO Otros tumores SNC Neurofibromas espinales	Infancia pico de aparición 2-6 años Toda la vida Toda la vida
Malignos MPNST Randomiosarcoma embrionario Tumores gastrointestinales Feocromocitoma Carcinoma duodenal Glomus y tumores del lecho ungueal	Toda la vida 5 primeros años de vida Toda la vida De los 10 años en adelante De los 10 años en adelante Vida adulta

Esquema que muestra las edades de presentación preferente de las lesiones tumorales en NF1. Elaboración propia.

SNP: sistema nervioso periférico; **GNO:** glioma de nervio óptico; **MPNST:** tumor maligno de la vaina del nervio periférico.

- **Nevus anémico:** Área pálida de 3 a 6 cm, con bordes irregulares, que aparece en el tronco que se evidencia por el halo periférico de vasodilatación consecuencia del calor o estrés.
- **Hiperpigmentación melánica difusa:** se hace evidente con la edad en áreas de roce cutáneo continuado con agentes externos y puede englobar y camuflar las MCL.
- **Prurito cutáneo:** es habitual que los pacientes con NF1 refieran prurito cutáneo que empeora con las duchas con agua excesivamente caliente o fría. Puede mejorar con antihistamínicos y gabapentina.
- **Neurofibromas cutáneos:** los más frecuentes, localizados en el tronco, son blandos, carnosos, sésiles o pedunculados, de hasta 2 cm como máximo, y se movilizan fácilmente por no estar adheridos a planos profundos. Aparecen antes de la adolescencia y aumentan en tamaño y número con la edad. Son benignos, tienen importancia estética si son muy numerosos y pueden producir prurito.
- **Neurofibromas subcutáneos:** son nódulos gomosos y firmes a lo largo del trayecto de un nervio periférico, de localización más profunda que los anteriores, que no se movilizan con la piel suprayacente; son menos circunscritos y dolorosos a la presión. Pueden producir déficit relacionado con el nervio comprometido. Aparecen en el 80% de los casos, al inicio de la adolescencia o en adultos jóvenes, y no suelen malignizar. La detección de neurofibromas subcutáneos es un signo de alarma porque en ese momento se triplica el riesgo de presentar neurofibromas plexiformes.
- **Neurofibromas plexiformes:** se detectan en la mitad de los pacientes adultos con NF1 mediante resonancia magnética (RM) de cuerpo entero, aunque solo el 20% necesitarán intervención en la infancia. Su velocidad de crecimiento es inversamente proporcional a la edad. Diferenciamos dos subtipos de neurofibromas plexiformes:

2.2. Manifestaciones oftalmológicas

Nódulos de Lisch: son hamartomas melanocíticos iridianos de 1-2 mm de diámetro que aparecen a partir de los 3 años de edad y aumentan progresivamente en número, llegando a estar presentes en el 90% de los casos. Cronológicamente preceden a la aparición de neurofibromas cutáneos y glioma de nervio óptico (GNO), por lo que es útil considerarlos como marcadores de inicio de etapa tumoral.

2.3. Manifestaciones neurológicas del sistema nervioso periférico

Los neurofibromas son tumores benignos, que se generan en la vaina de los nervios y se clasifican en cutáneos, subcutáneos y plexiformes. A diferencia de la NF2, en la que se desarrollan schwannomas que desplazan las fibras del nervio, los neurofibromas engloban las fibras nerviosas, dando lugar a síntomas neurológicos o déficit tras su extirpación.

- **Nodulares profundos:** aparecen a lo largo de raíces nerviosas y trayectos proximales de grandes nervios. No involucran o invaden otros tejidos y, según su localización, pueden crear compromiso neurológico, por lo que cuando afectan a las

raíces nerviosas cervicales pueden llegar a producir una compresión medular sintomática.

- **Plexiforme difuso:** se consideran lesiones congénitas presentes al nacimiento, aunque no son evidentes hasta pasado el año de vida; rara vez aparecen cumplidos los 10 años. Su superficie muestra hiperpigmentación y vello, a veces son subyacentes a lesiones cutáneas como “placa de piel de naranja” y tienen un comportamiento invasivo local de los tejidos circundantes, pudiendo alcanzar gran tamaño, lo que hace muy difícil su exéresis completa. Malignizan espontáneamente o como consecuencia de un traumatismo repetido o cirugía previa hasta en un 10% de los casos, en forma de tumor maligno de la vaina del nervio periférico (MPNST, por sus siglas en inglés). Estos adolescentes deben ser vigilados e instruidos en la detección de aceleración del crecimiento de una lesión y en la presencia de dolor como signos marcadores de malignización. Se ha descrito como necesaria la presencia de alteración de genes relacionados con el gen *NF1*, como mediadores de la progresión a MPNST (*TP53*, *CDKN2A*, *SUZ12*).

2.4. Manifestaciones neurológicas del sistema nervioso central

- **Glioma de vías ópticas GNO:** histológicamente son gliomas de muy bajo grado (astrocitomas pilocíticos) que se presentan en el 4-25% de los pacientes, según las series, y que aparecen generalmente antes de los 6 años, y excepcionalmente después de los 20 años. Aparecen en el trayecto del nervio óptico, quiasma o cintillas ópticas. Pueden manifestarse con disminución de la agudeza visual y de la visión periférica, así como con alteración en la discriminación de colores; más raramente, exoftalmos o alteraciones hipofisarias, aunque la mayoría son asintomáticos y estables y no precisan tratamiento. En los niños pequeños es difícil de detectar y el uso de la tomografía de coherencia de nervio óptico (OCT, por sus siglas en inglés), no invasiva, proporciona datos objetivos para el diagnóstico precoz. Se han relacionado fisiopatológicamente con el GNO, por una parte, procesos inmunológicos locales (papel de la microglía como inmunosupresor a través de la liberación de factores de crecimiento tumoral [TGFbeta] y vascular [VEGF] y la infiltración linfocitaria tumoral), y por otra, la expresión de ligandos de muerte celular programada (PD-L1). Se ofrecen así nuevas perspectivas como diana terapéutica.
- **Lesiones hiperintensas cerebrales:** también conocidas como FASI (*focal areas of signal intensity*), son alteraciones de señal detectadas en RMN cerebral en sustancia blanca cerebral, cerebelo, troncoencéfalo y ganglios basales, hasta el 85% en tálamo, sin traducción clínica. Con un pico de incidencia entre los 2 y los 10 años, muestran tendencia a regresar (hasta en un 50%) por fenómenos de reparación miélinica en la segunda década. Radiológicamente muestran hiperintensidad en secuencias T2 y estabilidad en controles evolutivos, y no captan gadolinio, diferenciándose fácilmente de los gliomas. No son lesiones de comportamiento maligno ni premaligno y no presentan comportamiento expansivo.

- **Otros hallazgos en neuroimagen:** en las resonancias de control en los pacientes con NF1 podemos encontrarnos con otros hallazgos que, aunque característicos, no siempre tienen valor patológico, como **elongación del NO** por ectasia de las vainas mielínicas, **estenosis del acueducto de Silvio** (1%), **engrosamiento de cuerpo calloso** y **megalencefalia**. Con menos frecuencia, aparecen **otros tumores** (4-5%) como astrocitomas, tumores hipotalámicos y tumores de la glándula pineal. A nivel medular se ha descrito la asociación de **siringomielia** a escoliosis.

2.5. Tumores neurológicos

Los más representativos son el tumor maligno de la vaina del nervio periférico (MPNST), los gliomas de bajo grado de fosa posterior y los gliomas de alto grado.

- **Tumor maligno de la vaina del nervio periférico (MPNST):** son tumores con alto grado de malignidad pero de escasa frecuencia (1/1 000 000 de la población general), y el 20-50% corresponde a pacientes NF1. La mayoría surgen a partir de un neurofibroma plexiforme preexistente. Aparecen a partir de la adolescencia, con un pico de incidencia en la tercera-cuarta década de vida, en extremidades y tronco, como una lesión de crecimiento rápido, dolorosa o con progresión de déficit neurológico.
- **Gliomas de bajo grado de fosa posterior:** son tumores de crecimiento lento, que solo progresan en un tercio de los casos. Se recomienda actitud conservadora con control radiológico para monitorizar síntomas de expansión.

- **Gliomas de alto grado:** Suponen menos del 1%, pero sabemos que son más frecuentes cuando existe GNO previo. A diferencia de los gliomas de bajo grado, que no asocian otras mutaciones, estos presentan mutaciones en *ATRX*, *TP53* y *CDKN2*. Además, exhiben marcadores inmunológicos que median los procesos de malignización (citoquinas, interferón y señal de reclutamiento macrofágico), que ofrecen un *target* para terapias inmunomoduladoras.

Ante un niño con criterios de NF1, sin mutación detectada en el gen *NF1* y glioma de alto grado, debemos buscar los genes relacionados con los CMMRD (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*).

2.6. Patología tumoral extraneurológica

- **Tumores de estirpe hematopoyética:** existe mayor riesgo de desarrollar leucemia mielomonocítica juvenil, linfoma no-Hodgkin y leucemia linfoblástica aguda.
- **Rabdomiosarcoma embrionario:** de incidencia variable (< 1% vs. 1,4-6%), se presentan en niños < 5 años, sobre todo en el tracto urogenital y en la región orbitaria, con pronóstico de supervivencia similar a la población no afecta de NF1.
- **Otros tumores:** siendo una enfermedad de predisposición tumoral, los pacientes con NF1 muestran una frecuencia mayor (2-3 veces) de presentación de tumores propios del adulto (mama, ovario, pulmón, colon, esófago...), en edades más precoces, y otros más raros como **somatostatinoma**, **feocromocitoma**, el de estroma gastrointestinal (**GIST**, por sus siglas en inglés) o el **tumor glómico subungueal**.

2.7. Otras manifestaciones neurológicas

La variabilidad fenotípica de la NF1 condiciona un amplio espectro de impacto sobre el neurodesarrollo, desde la normalidad de capacidades cognitivas hasta un rango diferente de discapacidad intelectual, dificultades de aprendizaje, retraso del lenguaje y **trastorno por déficit de atención e hiperactividad** (TDAH). En etapas precoces son frecuentes las **dificultades en el desarrollo psicomotor y la hipotonía** como motivo inicial de consulta, junto con las MCL. Menos frecuente (4%) es la **epilepsia**, que puede ser primaria o en relación con la patología tumoral o cerebrovascular de base.

2.8. Manifestaciones esqueléticas

Los hallazgos más frecuentes son: **macrocefalia**, talla baja (que requerirá control endocrinológico), osteopenia (en relación con niveles bajos de vitamina D cuya suplementación habrá que valorar), **displasias óseas** (con especial tropismo por huesos largos, vértebras y esfenoides [en probable relación con NF plexiforme periorbitario]), **seudoartrosis** (4%, con afectación de tibia y antebrazo) y **escoliosis** (hasta el 25% de los pacientes, con predominio en mujeres y localización cervical; debe descartarseiringomielia o neurofibroma plexiforme subyacente, especialmente si se trata de una levoescoliosis).

Pueden presentar alteraciones de la parrilla costal (*pectus excavatum/carinatum*), solapándose fenotípicamente con otras rasopatías como síndrome de Noonan o de Silver-Russell.

2.9. Manifestaciones cardiovasculares

Tanto las cardiopatías congénitas como el desarrollo de hipertensión arterial suponen la segunda causa de muerte en pacientes con

NF1, tras la patología tumoral. Se recomienda el despistaje de cardiopatías congénitas al diagnóstico y el control de frecuencia cardiaca y tensión arterial anualmente.

Displasias vasculares: se producen por una proliferación de la íntima que produce estenosis/oclusión arterial. A nivel cerebral suele producirse en las arterias carótidas internas, porciones proximales de las cerebrales medias y anteriores. Pueden observarse fenómenos moyamoya con aumento de las arterias lenticuloestriadas como colaterales. También puede existir afectación vascular en las arterias renales. La NF1 en niños es la segunda causa de estenosis de arteria renal tras la displasia fibromuscular, por lo que se sugiere control de hipertensión arterial en estos pacientes.

3. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS Y CLAVES DIAGNÓSTICAS

- **Sistemática diagnóstica en la consulta:** la base del manejo de los pacientes es el control de las manifestaciones clínicas mediante la historia clínica y la exploración exhaustiva, según la edad del paciente y teniendo en cuenta la cronopatología de la enfermedad. El diagnóstico de las complicaciones graves asociadas a NF1 viene determinado por la presencia de síntomas y no por la realización de exploraciones complementarias de rutina. Todos los niños con enfermedad no complicada deben ser evaluados al menos de forma anual, registrando de forma sistemática los ítems detallados en la **Tabla 3**.
- **Diagnóstico por neuroimagen:** Siempre que aparezca clínica visual o sintomatología neurológica aguda como aumento del

Tabla 3. Ítems que explorar en la visita clínica al paciente con NF1.

• Inspección exhaustiva de la piel: descripción de lesiones en número y distribución ya sean MCL, efélides o neurofibromas
• Exploración física:
– Desarrollo auxológico: peso, talla, perímetro craneal (PC)
– Desarrollo puberal
– Tensión arterial
– Agudeza visual y fondo de ojo (FO)
– Examen cardiovascular
– Exploración de columna vertebral
– Examen específico de otros órganos si aparecen síntomas
• Exploración neurológica central y periférica
• Exploración de otros aspectos del neurodesarrollo
– Desarrollo del lenguaje
– Desarrollo académico
– Desarrollo psicosocial

perímetro craneal, cefalea o focalidad neurológica, se debe realizar un RM craneal y de órbitas. También está indicada la RM de cuerpo en el caso de sospecha de MPNST. Sin embargo, no hay consenso sobre cuál es la idoneidad o periodicidad de realizar RM craneal en casos asintomáticos. Algunos autores recomiendan realizar un primer estudio a partir de los 18- 24 meses, para descartar GNO cuando el niño no puede colaborar adecuadamente en la exploración oftalmológica. Sin embargo, otros autores y guías no recomiendan la neuroimagen de manera sistemática.

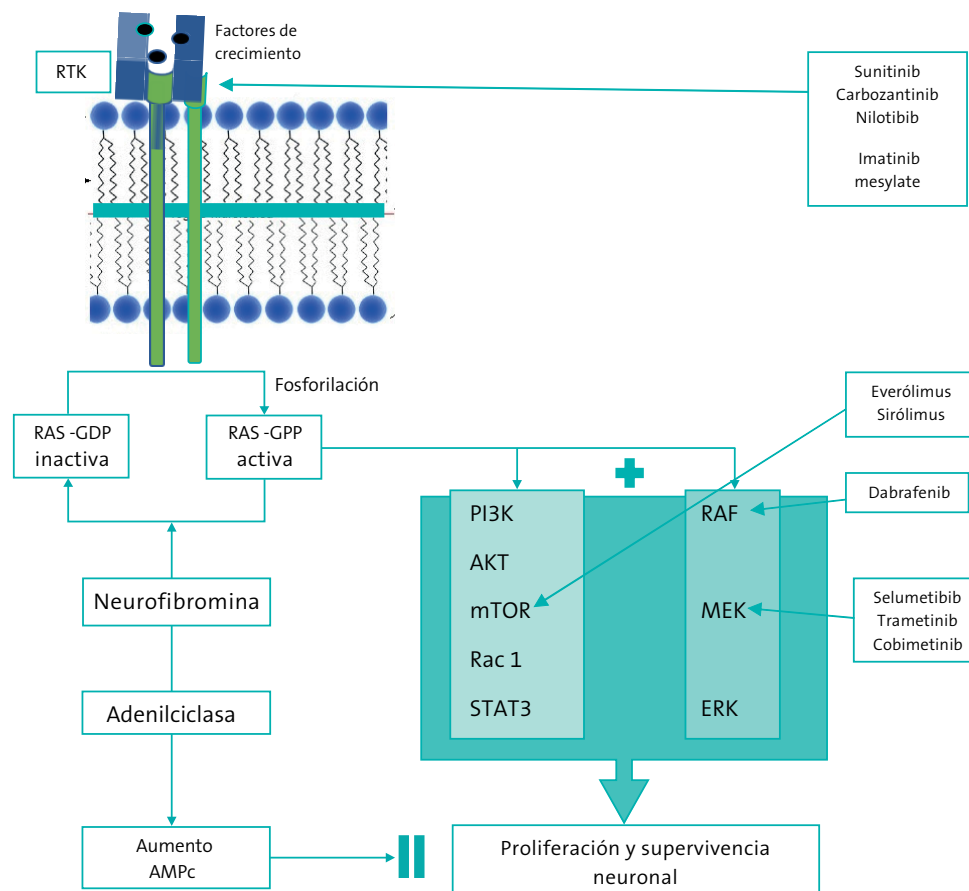
- **Diagnóstico genético:** El gen *NF1*, localizado en el brazo largo del cromosoma 17, fue descrito en 1990 y comprende 62 exones que codifican la proteína neurofibromina, de amplia expresión en neuronas, células de Schwann, oligodendrocitos, hígado, colon,

músculo y leucocitos, y que está implicada en procesos intracelulares reguladores de la actividad de quinasas en la vía RAS-MAPK. La alteración del gen resulta en una sobreactivación de la vía RAS, con la consecuente activación del crecimiento celular, la producción de citoquinas y la vascularización invasiva, procesos que justifican la predisposición al crecimiento tumoral (**Figura 1**).

La NF1 tiene una herencia autosómico dominante y una penetrancia completa para la edad de los 15 años. Hay mucha variabilidad fenotípica interpersonal, e incluso dentro de la misma familia. Se han descrito diferentes tipos de genotipos que no necesariamente se correlacionan con los fenotipos:

- **Delección completa del gen:** 2-7% de los casos, que cursan con manifestaciones fenotípicas más graves y con mayor incidencia de lesiones malignas.
- **Delección de tres pares de bases c. 2970-2972 delAAT:** da lugar a un tipo de neurofibromatosis que presenta “solo” MCL.
- **Sustitución de aminoácido en el codón 1809** (arginina), que cursa con manifestaciones pigmentarias sin neurofibromas y fenotipo *Noonan-like* con estenosis pulmonar y talla baja.
- **Variantes tipo missense o splicing** (*spinal NF*), que cursan con MCL, con o sin neurofibromas cutáneos, neurodesarrollo normal y alta frecuencia de neurofibromas profundos en raíces nerviosas y nervios periféricos.
- **Mutaciones en el gen SPRED1**, causante del síndrome de Legius, genética de transmisión

Figura 1. Esquema que muestra las principales vías implicadas en la cascada de RAS-MAP quinasas y los locus de acción de las terapias emergentes.



Modificado de Walker JA *et al.*, 2018.

AD, que conlleva la pérdida de función de una proteína de la vía RAS-MAPK similar a la neurofibromina, mostrando por ello cercanía fenotípica a NF1 (MCL, efélides, lipomas), sin predisposición tumoral (no GNO ni otro tipo de tumores).

- Se debe estudiar variante en otros genes relacionados con el síndrome de deficiencia de reparación constitucional (**CMMRD**) si el estudio

previo ha sido negativo o en el caso de existir antecedentes familiares de linfomas, leucemia linfóide aguda, cáncer colorrectal y gliomas de alto grado y supondrán una causa de diagnóstico diferencial con NF1.

- **NF segmentaria:** Es aquella en la que aparecen MCL y efélides y neurofibromas circunscrita a una zona del cuerpo. Se deben a mutaciones somáticas postcigóticas en el

gen NF1. No suele presentar complicaciones extracutáneas. El estudio genético se debe hacer en melanocitos procedentes de biopsia de dos MCL, ante la negatividad en los estudios genéticos en sangre periférica.

La metodología diagnóstica genética recomendada se resume en la **Figura 2**.

4. SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO EN NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

Tras el diagnóstico, se recomienda mantener un control multidisciplinar, al menos anual, en los casos no complicados, que irá adaptándose a

la aparición de signos y síntomas y a su progresión. Un seguimiento protocolizado asegura un mejor pronóstico a largo plazo y una mejor calidad de vida. Además, hay que informar a las familias y los pacientes sobre síntomas por los que deben buscar atención médica (disminución de agudeza visual, aumento del tamaño o dolor en un neurofibroma plexiforme...). En la **Figura 3** se describe el seguimiento oftalmológico y en la **Tabla 3** la cronología de presentación de los principales tumores.

El abordaje terapéutico también es multidisciplinar, coordinando especialidades como Oftalmología, Dermatología, Neurocirugía, Cirugía y Oncología. Como breves reseñas del manejo

Figura 2. Algoritmo de diagnóstico genético.

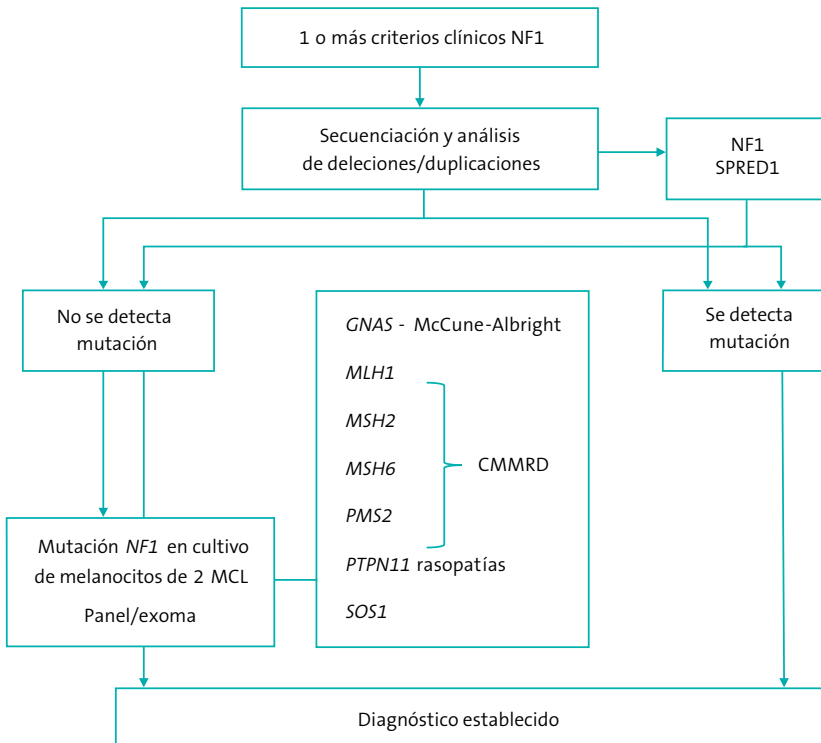
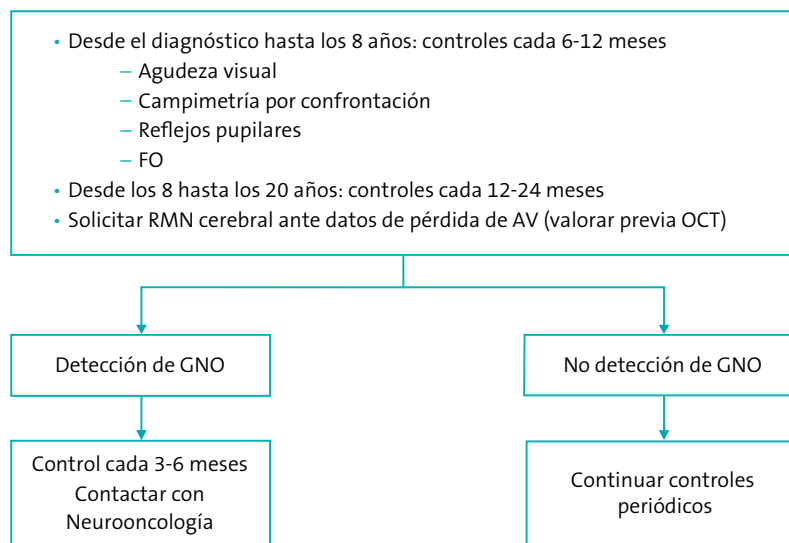


Figura 3. Seguimiento oftalmológico en NF1.



Fuente: elaboración propia.

FO: fondo de ojo; AV: agudeza visual; OCT: tomografía de coherencia óptica; GNO: glioma de nervio óptico.

de las lesiones más frecuentes en pacientes con NF1, cabe destacar:

- **Glioma de vías ópticas (GNO):** generalmente no se tratan, salvo en los raros casos en los que causan sintomatología relevante como hidrocefalia, proptosis o pubertad precoz. En estos casos puede encontrarse respuesta con quimioterapia (vincristina/ carboplatino). En la actualidad, se encuentran en desarrollo nuevas terapias emergentes con dianas en vía RAS-MAPK e inmunomoduladoras.
- **Neurofibromas:** los neurofibromas cutáneos no suelen requerir tratamiento. Se puede hacer tratamiento sintomático del prurito con antihistamínicos o gabapentina y tratamiento estético en los neurofibromas sésiles o pedunculados mediante exéresis, láser o electrodissección. Los NF

plexiformes suelen tener indicación quirúrgica, aunque a veces es difícil la resección completa y es frecuente la aparición de secuelas por las dificultades técnicas de la propia cirugía al ser tumores profundos y en íntima relación con los tejidos próximos. No es rara la recidiva posquirúrgica, especialmente en pacientes jóvenes, en resecciones incompletas y con localización en la parte superior del cuerpo y craneofacial. Cuando la cirugía no es una opción, otras técnicas pueden ser de utilidad, como quimioterapia o radioterapia. En los últimos años se están aplicando con éxito agentes inhibidores de la vía RAS-MAPK, por control del enzima MEK, mediador de la supervivencia celular y el crecimiento de vascularización, como el selumetinib, con resultados esperanzadores en el control de neurofibromas plexiformes de gran tamaño.

5. CONCLUSIONES

- La NF1 es una enfermedad multisistémica de predisposición tumoral en la infancia, de diagnóstico clínico guiado por los criterios clásicos.
- Los estudios genéticos permiten confirmar el diagnóstico y detectar otras mutaciones de genes vecinos moduladores de la vía RAS-MAPK, que cursan con MCL y otras afecciones, con valor pronóstico para riesgo tumoral (*TP53*, *CDKN2A*, *SUZ12*).
- A pesar de que se describen diversos tumores, los más frecuentes son GNO, neurofibromas y MPNST, seguidos de leucemias y feocromocitoma.
- En el seguimiento de los pacientes con NF1 es necesario conocer la cronopatología de las lesiones esperables, para adecuar así la vigilancia y los estudios programados.
- El examen clínico anual es la base del seguimiento de estos niños y debe guiar la realización de exploraciones complementarias.
- Los nuevos avances en el conocimiento de las vías moleculares e inmunológicas implicadas permiten desarrollar nuevas estrategias terapéuticas, aplicables tanto en patología tumoral como en manifestaciones no tumorales en pacientes con NF1.
- Como enfermedad crónica, debemos contemplar una transición coordinada a la vida adulta, teniendo en cuenta el impacto de las comorbilidades tumorales en la calidad de vida del niño y del adolescente.

BIBLIOGRAFÍA

- Avery RA, Hwang EI, Ishikawa H, Acosta MT, Hutcheson KA, Santos D, *et al*. Handheld optical coherence tomography during sedation in young children with optic pathway gliomas. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132:265-71.
- Byrne S, Connor S, Lascelles K, Siddiqui A, Hargrave D, Ferner RE. Clinical presentation and prognostic indicators in 100 adults and children with neurofibromatosis 1 associated non-optic pathway brain gliomas. *J Neurooncol*. 2017;133:609-14.
- Cemeli-Cano M, Peña-Segura JL, Fernando-Martínez R, Izquierdo-Álvarez S, Monge-Galindo L, López-Pisón J. Un nuevo síndrome neurocutáneo: síndrome de Legius. A propósito de un caso. *Rev Neurol*. 2014;59:209-12.
- Karajannis MA, Ferner RE. Neurofibromatosis-related tumors: emerging biology and therapies. *Curr Opin Pediatr*. 2015;27:26-33.
- Lobbous M, Bernstock JD, Coffee E, Friedman GK, Metrock LK, Chagoya G, *et al*. An update on neurofibromatosis type 1-associated gliomas. *Cancers (Basel)*. 2020;12:114.
- Mahdi J, Shah AC, Sato A, Morris SM, McKinstry RC, Listernick R, *et al*. A multi-institutional study of brainstem gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology*. 2017;88:1584-9.
- Miettinen MM, Antonescu CR, Fletcher CDM, Kim A, Lazar AJ, Quezado MM, *et al*. Histopathologic evaluation of atypical neurofibromatous tumors and their transformation into malignant peripheral nerve sheath tumor in patients with neurofibromatosis 1-a consensus overview. *Hum Pathol*. 2017;67:1-10.
- Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, Ullrich NJ; Council on Genetics; American College of Medi-



- cal Genetics and Genomics; *et al.* Health supervision for children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics*. 2019;143:e20190660.
- Packer RJ, Iavarone A, Jones DTW, Blakeley JO, Bouffet E, Fisher MJ, *et al.* Implications of new understandings of gliomas in children and adults with NF1: report of a consensus conference. *Neuro Oncol*. 2020;22:773-84.
 - Walker JA, Upadhyaya M. Emerging therapeutic targets for neurofibromatosis type 1. *Expert Opin Ther Targets*. 2018;22:419-37.

Complejo de esclerosis tuberosa

Patricia Smeyers Durá⁽¹⁾, M.ª Teresa de Santos⁽²⁾

⁽¹⁾Área de Epilepsia Infantil. Sección de Neuropediatría. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

⁽²⁾Unidad de Neuropediatría. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Smeyers Durá P, De Santos MT. Complejo de esclerosis tuberosa. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:353-359.



1. INTRODUCCIÓN

El complejo de esclerosis tuberosa (CET) es una enfermedad de origen genético, caracterizada por una predisposición para la formación de tumores benignos (hamartomas) en múltiples órganos. Los órganos más comúnmente afectados son el cerebro, la piel, los riñones, la retina, el corazón y los pulmones.

La enfermedad afecta por igual a ambos sexos y a todos los grupos étnicos, con una incidencia de 1 caso por cada 5800 recién nacidos y una prevalencia estimada de entre 6,8 y 12,4 casos por cada 100 000 habitantes.

2. ETIOPATOGENIA

La herencia del CET es autosómica dominante y es debida a mutaciones en los genes *TSC1* (situado en el cromosoma 9q34) y *TSC2* (situado en el cromosoma 16p13), los cuales codifican por las proteínas hamartina y tuberina, respectivamente. Estas dos proteínas son clave en la cascada de señales PI3K/PKB (Akt)/mTOR/S6K, que regula la captación de nutrientes, el tamaño celular y la proliferación celular. Las mutaciones que ocasionan la ausencia o disfunción de la hamartina o la tuberina dan lugar a una

pérdida del control proliferativo por activación permanente del receptor de la rapamicina en los mamíferos (mTOR).

La mutación se define como patogénica cuando claramente inactiva la función de *TSC1* o *TSC2*. El gen *TSC1* causa la enfermedad en un menor porcentaje de casos y está asociado a las formas más benignas de esta, mientras que el fenotipo asociado a mutaciones en el gen *TSC2* es más grave. Dos tercios de los pacientes presentan mutaciones esporádicas, un tercio muestra mutaciones heredadas y en un 10-25% de los pacientes no se encuentra la mutación.

3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

3.1. Criterios clínicos

La enfermedad se diagnostica en base al cumplimiento mínimo de criterios clínicos consensuados. Como habitualmente hay una amalgama de síntomas y órganos afectados, se habla de complejo de esclerosis tuberosa (CET).

3.1.1. Criterios mayores

- Máculas hipopigmentadas (≥ 3 de al menos 5 mm de diámetro).

- Angiofibromas (≥ 3) o placas fibrosas café-lílicas.
- Fibromas ungueales (≥ 2).
- Placas de Shagreen (lesiones cutáneas en forma de piel arrugada y gruesa).
- Hamartomas retinianos múltiples.
- Displasias corticales.
- Nódulos subependimarios.
- Astrocitoma subependimario de células gigantes.
- Rabdomioma cardíaco.
- Linfangioleiomiomatosis pulmonar.
- Angiomiolipomas renales.

3.1.2. Criterios menores

- Lesiones de piel “en confeti”.
- Manchas en el esmalte dentario.
- Fibromas intraorales.
- Manchas acrómicas retinianas.
- Quistes renales múltiples.
- Hamartomas no renales.

Diagnóstico definitivo clínico: dos criterios mayores o uno mayor y con ≥ 2 criterios menores.

Diagnóstico posible clínico: o uno mayor o ≥ 2 menores.

3.2. Diagnóstico genético

Está indicado en todos aquellos pacientes con diagnóstico clínico de CET, para su confirmación y determinación del perfil genético de afectación. El estudio genético se realizará con la siguiente técnica: extracción de ADN a partir de sangre periférica. Análisis de la región codificante de los dos genes implicados en la enfermedad, *TSC1* y *TSC2*, por secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés). Las variantes identificadas susceptibles de ser patológicas se confirman mediante amplificación por PCR con primers específicos y posterior secuenciación por Sanger.

En los casos en los que no se encuentren mutaciones mediante secuenciación, se realizará un análisis por MLPA (*Multiplex ligation-dependent probe amplification*) para la detección de grandes reordenamientos (grandes deleciones/duplicaciones) no detectables por secuenciación.

Se establecen las siguientes situaciones en las que se hará una ampliación del diagnóstico genético:

- **Caso índice en paciente pediátrico.** El estudio genético se realizará a los padres y, si estos son negativos, no será necesario hacer el estudio a los hermanos a menos que presenten clínica.
- **Gestación en padres no portadores de la mutación identificada en un hijo.** Se ofrecerá diagnóstico prenatal mediante amniocentesis por el riesgo de mosaicismo en línea germinal (3%).
- **Caso índice en paciente adulto.** Los adultos positivos tienen un riesgo de transmisión

a la descendencia del 50%, por ello se les ofrecerá diagnóstico prenatal o diagnóstico genético preimplantacional.

- Ofrecer diagnóstico genético mediante amniocentesis si la edad gestacional (EG) es adecuada (estudio de genes *TSC1* y *TSC2*).
- Ofrecer resonancia magnética (RM) fetal para estudio neurológico si la EG es avanzada y no es posible la amniocentesis (tercer trimestre).

4. MANEJO Y TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS POR ÓRGANOS

El CET presenta una cronología de aparición sintomática relacionada con la edad que puede ser detectada prenatalmente y que se resume en la **Figura 1**.

4.1. Cardiológicas

4.1.1. Valoración cardiológica prenatal

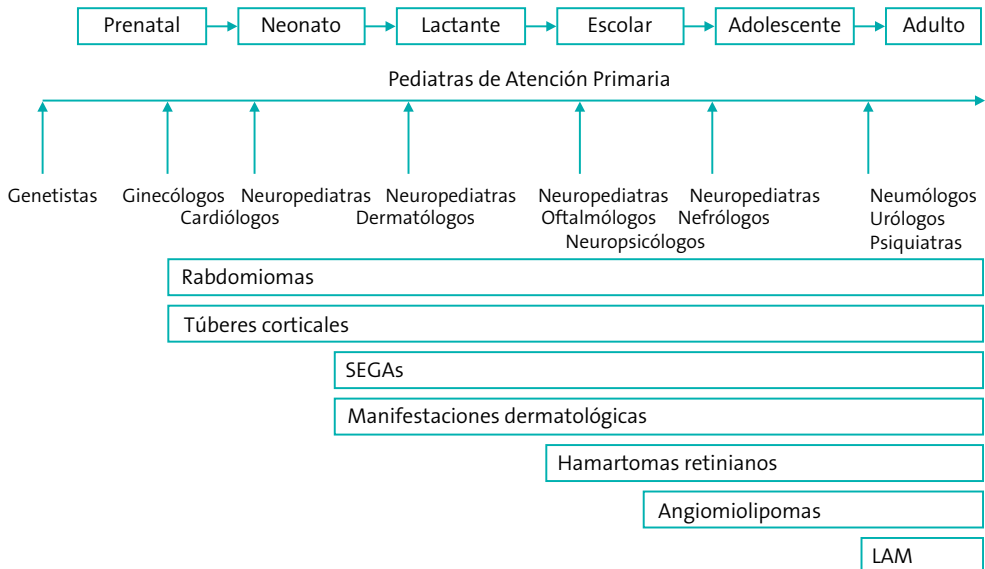
Detección de tumoraciones cardiacas con sospecha de rabdomiomas (realización de ecocardiografía fetal) y:

4.1.2. Valoración cardiológica posnatal

Los rabdomiomas cardiacos son tumores benignos que tienden a desaparecer. No requieren ningún tipo de tratamiento salvo cuando producen obstrucción significativa en senos de entrada o tractos de salida ventriculares, o arritmias no benignas.

Si existe diagnóstico inicial de tumoraciones cardiacas compatibles con rabdomiomas:

Figura 1. Cronología de aparición sintomática en CET.



- Ecocardiografía y electrocardiograma (ECG) como métodos de *screening*, especialmente en pacientes < 3 años.
- Si no hay afectación cardíaca, controles a sugerir desde la unidad de Neuropediatría y ECG cada 3-5 años en pacientes asintomáticos para detectar trastornos del ritmo cardíaco.

4.2. Cerebrales

Los síntomas principales son crisis epilépticas (80-90%), que en más del 60% son farmacorresistentes, trastornos neurocognitivos (80%) y alteraciones del sueño.

4.2.1. Epilepsia

- Espasmos infantiles. El debut de la epilepsia en el CET puede ser con espasmos infantiles, que pueden ocurrir hasta en 1/3 de los casos. El fármaco de elección en estos casos es la vigabatrina; si este fracasa, se debe probar con ACTH.
- Se recomienda adiestramiento de los padres en la detección precoz de crisis sutiles y espasmos infantiles.
- Otro tipo de crisis epilépticas deben tratarse según las pautas habituales para crisis.
- Existe una recomendación con respecto a las alteraciones electroencefalográficas del tipo de descargas ictales sin correlato clínico claro: iniciar tratamiento con antiepilépticos en los 2 primeros años de vida de forma preventiva.
- En caso de presentar una epilepsia refractaria se recomienda derivar el paciente a la unidad especializada de epilepsia.

Electroencefalograma (EEG)

En edad pediátrica se recomienda realizar un registro electroencefalográfico de vigilia y sueño al diagnóstico y cada 2 meses hasta los 24 meses. Si hay dudas acerca de la existencia clara de crisis epilépticas o la presencia de trastornos neuropsiquiátricos asociados a CET (TAND), se debe realizar vídeo-EEG de 24 horas para descartar crisis subclínicas.

Estudios con RM cerebral

- Se recomienda realizar RM al diagnóstico de sospecha de CET para valorar el cumplimiento de criterios diagnósticos mayores.
- Posteriormente, en pacientes asintomáticos y con el objetivo de detectar precozmente el astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA por sus siglas en inglés), se recomienda realizar RM en periodos entre 1 y 3 años (en función de la evolución clínica) hasta la edad de 25 años. A partir de esta edad ya no se recomienda realizar RM cerebrales de forma rutinaria en ausencia de nueva clínica neurológica, siempre y cuando no presenten un SEGA.
- Los pacientes con SEGA asintomático durante la infancia deben hacerse controles periódicos (cada 3 años) de RM cerebral durante la edad adulta para asegurarse que no hay crecimiento.

4.2.2. TAND (TSC-associated neuropsychiatric disorders)

Se denomina TAND a la existencia de alteraciones de conducta, trastorno del espectro au-

tista (TEA), discapacidad intelectual, trastornos psiquiátricos o alteraciones neuropsicológicas y del aprendizaje asociados a CET.

- Se recomienda que todos los pacientes sean evaluados con la *TAND-check list* (versión española).
- Todos los pacientes pediátricos diagnosticados de CET, deben de ser evaluados psicológicamente para tener una exploración neuropsicológica basal.
- Signos *TAND-like* pueden también presentarse en pacientes con CET que presentan SEGA, epilepsia refractaria o fallo renal. Por tanto, ante sintomatología neuropsiquiátrica, se deben descartar este tipo de problemas.
- Evaluaciones neuropsicológicas en los casos de CET para el despistaje de TAND. Se recomiendan evaluaciones neuropsicológicas de forma periódica:
 - A la edad de 3-4 años para el diagnóstico de TEA.
 - A la edad de 7-8 años para despistaje de trastornos de aprendizaje / valoración psicométrica.
 - En el adolescente y previa al alta para valoración de alteraciones conductuales/psiquiátricas/neuropsicológicas.

4.2.3. Trastornos de sueño

Son muy frecuentes y contribuyen a empeorar el pronóstico cognitivo y social.

4.3. Renales

La aparición de angiomiolipomas renales ocurre de forma característica en la adolescencia. Previamente, lo usual es la aparición de quistes renales. No obstante, hay que establecer una vigilancia nefrológica durante toda la etapa infantil.

- **Seguimiento por imagen.** Ecografía abdominal al diagnóstico y anualmente durante la edad pediátrica. Si en la ecografía aparecen alteraciones, hacer RM basal aprovechando un control de RM craneal. En la edad adulta, realizar ecografía anual y RM cada 3 años. En aquellas lesiones > 3 cm se recomienda realizar un angio-TAC para el estudio vascular y posteriormente seguimiento individualizado.
- Para angiomiolipomas (AML) con riesgo de sangrado (≥ 3 cm) se debe valorar el inicio de tratamiento con **everólimus** como primera opción terapéutica. La actitud conservadora en AML por encima de 3 cm es una opción para discutir con el paciente, dado el riesgo que conlleva de sangrado espontáneo. La embolización es la técnica de elección en caso de sangrado agudo. Si no se dispone de medios, se realizará nefrectomía parcial o total.
- **Control** periódico de la **tensión arterial** (TA) y control anual de la **función renal**.
- En los casos en que haya duda diagnóstica con lesiones neoplásicas tras las pruebas de imagen, se debería valorar la posibilidad de realizar una biopsia.

4.4. Pulmonares

- Los pacientes con riesgo de presentar linfangioleiomiomatosis (LAM) son mujeres > 18 años. En estas pacientes se recomien-

da realizar estudio de función pulmonar y TAC de alta resolución al diagnóstico y cada 5-10 años si la paciente permanece asintomática, o en el momento en que presente síntomas.

- En pacientes no de riesgo (varones y mujeres < 18 años), estas pruebas deben realizarse en caso de presentar síntomas.

4.5. Dermatológicas

- Varias lesiones dermatológicas constituyen criterios diagnósticos mayores y suelen ser el síntoma guía más frecuente en la detección del CET. Las manchas hipopigmentadas típicas pueden estar presentes al nacimiento o con más frecuencia en el primer mes de vida. Alrededor de la pubertad comienzan a aparecer angiomiobromas faciales.
- El examen dermatológico debe hacerse al diagnóstico y anualmente.
- El tratamiento de elección para angiomiobromas faciales es el sirólimus tópico.

4.6. Oftalmológicas

Evaluación oftalmológica con fondo de ojo al diagnóstico. Posteriormente valorar evaluación periódica según la sintomatología y los hallazgos.

4.7. Odontológicas

Examen odontológico al año de vida y cada 6 meses. A la edad de 7 años, ortopantomografía.

5. TRATAMIENTO ESPECÍFICO

Existe actualmente indicación de tratamiento con inhibidores de vía mTor, concretamente everólimus en angiomiolipoma (AML) renal asociado con complejo de esclerosis tuberosa (CET), en astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA) asociado con CET y en epilepsia no controlada en terapia añadida a otros fármacos antiepilépticos.

5.1. Posología

- AML renal asociado con CET. La dosis recomendada de everólimus es de 10 mg, una vez al día.
- SEGA asociado con CET. Las dosis oscilan entre 2,5 mg y 7,5 mg, dependiendo de la superficie corporal con controles de niveles deseables de 5-10 µg/ml.
- En epilepsia refractaria, los niveles deben estar en 5-15 µg/ml hasta conseguir el control de la crisis.

5.2. Controles durante el tratamiento

Hay que controlar función renal proteinuria, glucosa, lípidos en sangre y hemograma, al inicio y de forma seriada, así como los niveles en sangre.

6. MANEJO EN ATENCIÓN PRIMARIA

El niño con CET es un paciente complejo pluripatológico que requiere siempre un manejo multidisciplinar hospitalario y en Atención Primaria. Es necesario el conocimiento de los problemas específicos en su evolución que

puede sufrir este paciente, entre los que destacan tres:

- Convulsiones febriles y afebriles.
- Trastornos cognitivo-conductuales.
- Trastornos de sueño.

Además, aquellos pacientes en tratamiento con everólimus, dado su efecto inmunosupresor, son de especial vigilancia en caso de infecciones intercurrentes. El manejo óptimo de estos pacientes debe ser una interrelación Atención Primaria-Atención Especializada permanente, con el fin de detectar precozmente exacerbaciones clínicas o nueva sintomatología.

BIBLIOGRAFÍA

- Camposanto S, Majar P, Halpern E, Thiele E. Vigabatrin in the treatment of childhood epilepsy: a retrospective chart review of efficacy and safety profile. *Epilepsia*. 2008;49:1186-91.
- Ebrahimi-Fakhari D, Mann LL, Poryo M, Graf N, Von Kries R, Heinrich, *et al*. Incidence of tuberous sclerosis and age at first diagnosis: new data and emerging trends from a national, prospective surveillance study. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13:117.
- Franz DN, Lawson JA, Yapici Z, Brandt C, Kohrman MH, Wong M, *et al*. Everolimus dosing recommendations for tuberous sclerosis complex-associated refractory seizures. *Epilepsia*. 2018;59:1188-97.
- Kalantari B, Salamon N. Neuroimaging of tuberous sclerosis: spectrum of pathologic and frontiers in imaging. *Am J Roentgenol*. 2008;190:W304-9.
- Krueger DA, Care MM, Holland K, Agricola K, Tudor C, Mangeshkar P, *et al*. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;363:1801-11.
- Krueger DA, Northrup H; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management. Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol*. 2013;49:255-65.
- Kwiatkowski DJ, Manning BD. Tuberous Sclerosis: a GAP at the crossroads of multiple signaling pathways. *Hum Mol Genet*. 2005;14:251-8.
- Northrup H, Koenig MK, Pearson DA, Au KS, Adam MP, Ardinger HH, *et al*. Tuberous sclerosis complex. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA (eds.). *GeneReviews*® [en línea]. Seattle (WA): Universidad de Washington, Seattle; 1993-2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1220/>
- Northrup H, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol*. 2013;49:243-54.
- Staley BA, Vail EA, Thiele EA. Tuberous sclerosis complex: diagnostic challenge, presenting symptoms, and common missed signs. *Pediatrics*. 2011:9011-17.

Síndrome de Sturge-Weber

María Luz Ruiz-Falcó Rojas⁽¹⁾, Luis González Gutiérrez Solana⁽¹⁾, Juan José García Peñas⁽¹⁾, Anna Duat Rodríguez⁽¹⁾, Verónica Cantarín Extremera⁽¹⁾, Víctor Soto Insuga⁽¹⁾, Beatriz Bernardino Cuesta⁽¹⁾, María Jiménez Legido⁽¹⁾, Patricia Smeyers Durá⁽²⁾

⁽¹⁾Sección de Neurología. Hospital Infantil Niño Jesús. Madrid.

⁽²⁾Unidad de Neuropediatría. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

Ruiz-Falcó Rojas ML, González Gutiérrez Solana L, García Peñas JJ, Duat Rodríguez A, Cantarín Extremera V, Soto Insuga V, et al. Síndrome de Sturge-Weber. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:361-367.



1. INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sturge Weber (SSW) es un trastorno neurocutáneo congénito, esporádico **no hereditario** causado por una mutación somática activadora en el gen *GNAQ* (*Protein GQ subunit Alpha G*). Por su escasa prevalencia, pertenece al grupo de las llamadas **enfermedades raras**. Tiene una incidencia estimada de 1/50 000-230 000 recién nacidos (RN) vivos. Se caracteriza por la presencia de una lesión cutánea en la cara asociada a angiomas leptomenígeas o en la coroides del ojo. Como consecuencia, se manifiesta con epilepsia precoz y glaucoma.

2. ETIOPATOGENIA

En el SSW se ha encontrado una mutación en el gen *GNAQ* expresado en endotelio que ocasiona la activación de la vía Ras-Raf-MEK-ERK y de la vía Hippo-YAP. Cuanto más precoz sea la mutación en el desarrollo embrionario, mayor será el impacto en las estructuras afectadas de la piel, el ojo y el cerebro.

3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

3.1. Lesión cutánea

La lesión cutánea característica es la llamada **mancha en vino de Oporto** (MVO) o *nevus flammeus*, que está presente en el momento del nacimiento y persiste a lo largo de la vida. Al nacimiento son generalmente de un color rosa tenue, aunque con el tiempo suelen oscurecerse y engrosarse. La MVO es una lesión muy frecuente en la infancia (1/300 recién nacidos), pero habitualmente es una lesión aislada, sin cumplir criterios del SSW ni de otros síndromes en los que también pudiera aparecer. Si afecta a la primera rama del trigémino, la probabilidad de que se asocie a malformación capilar en las leptomenínges o en el ojo aumenta y oscila entre el 10 y el 20%. Estructuralmente consiste en una malformación vascular que incluye capilares, vénulas y arteriolas y que es debida a una alteración en la diferenciación de las células endoteliales de la piel que da lugar a una dilatación en los vasos. También involucra a otras estructuras de la dermis. Es muy importante ante su presentación en un RN establecer un diagnóstico diferencial (**Tabla 1**).

Tabla 1. Clasificación simplificada de anomalías vasculares

Tumores vasculares	Malformaciones vasculares
<ul style="list-style-type: none"> • Hemangioma infantil • Hemangioma congénito 	<ul style="list-style-type: none"> • Mancha en vino de Oporto aislada • Mancha en vino de Oporto sindrómica • <i>Nevus simplex</i> / Mancha salmón • Telangiectasias

3.2. Lesión ocular

Las manifestaciones oculares son otra piedra angular en el SSW. El 30-70% de los pacientes con SSW tienen **glaucoma**. Se inicia en los primeros meses de vida y es fundamental su identificación precoz, ya que el aumento de la presión intraocular puede dañar el nervio óptico y comprometer la función visual.

Otra manifestación ocular descrita en el SSW es la **heterocromía de iris**.

3.3. Lesión neurológica

La lesión estructural característica del SSW es el **angioma leptomeníngeo**. En el 85% de los casos este es unilateral, en el mismo lado que la lesión facial; solo una minoría de los casos es bilateral.

Los **síntomas neurológicos** más relevantes en el SSW son las crisis epilépticas, hemiparesia, hemianopsia, migraña, episodios *stroke-like* y discapacidad intelectual. Estos síntomas son muy variables en grado e intensidad entre las personas afectadas y varían en las diferentes etapas de la vida.

En los **primeros dos años** es necesario vigilar la aparición de **crisis epilépticas** y **déficits motores**.

En la edad escolar los síntomas más relevantes suelen ser las **cefaleas**, los **episodios *stroke-like***, las **dificultades de aprendizaje** y los **problemas de conducta**.

En la adolescencia son frecuentes los **trastornos psiquiátricos** y la **depresión**.

3.3.1. Epilepsia

La epilepsia es muy común en el SSW. Ocurre aproximadamente en el 70% de los SSW con malformación leptomeníngea unilateral y en el 90% de los que tienen afectación bilateral. Las crisis frecuentemente empiezan en los dos primeros años de vida. Se trata de crisis focales motoras que debutan como clúster de crisis o crisis prolongadas en el contexto de un proceso febril. En la literatura se han comunicado gran variedad de tipos de crisis relacionadas con SSW, entre otras: crisis de apnea por afectación perisilviana, crisis gelásticas, crisis mioclónicas y estatus no convulsivos.

3.3.2. Cefalea

La cefalea es el segundo síntoma neurológico más frecuente en el SSW y afecta al 30-45% de los pacientes en forma de:

- Migraña con auras y hemiplejía (28%).
- Cefaleas tensionales.
- Cefaleas por el glaucoma.

3.3.3. Episodios *stroke-like*

Son episodios transitorios de hemiparesia o alteración del campo visual que son difíciles de distinguir de déficits posictales. Se recupe-

ran en menos de 24 horas o en pocos días. Son más frecuentes en pacientes con hemiparesia previa y se relacionan muy frecuentemente con episodios de reagudización de crisis o con pequeños traumatismos.

3.3.4. Alteraciones neurocognitivas

Los pacientes con SSW suelen presentar un desarrollo psicomotor normal durante los primeros meses de vida, pero este se ve afectado posteriormente, apareciendo diversa sintomatología neuropsicológica.

- **Discapacidad intelectual.** El 60% de los afectados por el SSW tiene discapacidad intelectual y en el 33% de los casos es de afectación grave. El mal pronóstico intelectual se ha puesto en relación con diferentes factores como la afectación cerebral bilateral, las crisis frecuentes y la afectación cerebral frontal, la edad de inicio de las crisis o la extensión de la afectación del cerebro.
- **TDHA.** El 40% de los pacientes con SSW presenta síntomas compatibles, con mucha frecuencia asociados a trastornos de aprendizaje.
- **Trastorno del espectro autista.** Los trastornos de la comunicación y de la sociabilidad son muy frecuentes en niños con SSW (presentes hasta en el 24%).
- **Trastornos de conducta.** Suelen ser motivo de consulta frecuente en el adulto con SSW.
- **Síntomas emocionales.** En el 50% de los SSW hay síntomas de depresión, ansiedad y baja autoestima.

- **Psicopatología.** Algunos autores señalan la frecuencia de trastornos paranoides y seudodemencia.

3.3.5. Alteraciones del sueño

Aunque poco estudiadas, diversos autores demuestran una elevada prevalencia de ellas en pacientes con SSW (26-57%), en forma de **insomnio de conciliación**, de mantenimiento o despertares precoces. Los autores también apuntan a que la presencia de alteraciones de sueño implica un empeoramiento de los trastornos de conducta y la sociabilidad.

4. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

4.1. Neuroimagen

La resonancia magnética (RM) es la técnica de neuroimagen más sensible para el diagnóstico de SSW. Es recomendable que la RM sea interpretada en centros especializados en Neuropediatría y Neurroradiología. Es preferible utilizar RM 3T, aunque la RM 1,5T interpretada por radiólogos expertos ofrece buenos resultados. No obstante, la realización de la RM en el primer año de vida en niños con MVO ha sido cuestionada por la posible toxicidad del contraste de gadolinio en < 1 año y porque los angiomas leptomeníngeos pueden no visualizarse ni con la administración de contraste hasta los 12-18 meses de edad.

A pesar de estos argumentos, en la actualidad hay grupos de expertos que recomiendan realizar **RM en el primer trimestre de vida** con la idea de iniciar tratamiento profiláctico con fármacos antiepilépticos o aspirina, con el propósito de intentar mejorar el pronóstico cognitivo.

En la RM se debe valorar presencia o ausencia de angioma, realce leptomeníngeo, anomalías en sustancia de blanca, asimetría de plexos coroideos y signos de atrofia cerebral.

Si a los 3 meses la RM es normal, se cree que habría que repetirla a los 2 años de edad. En la actualidad, **las recomendaciones de neuroimagen** según la situación y edad en SSW son:

- Niños con MVO en la frente, pero sin evidencia clínica de afectación cerebral. Es discutible el momento de realizar la RM. En el primer año puede haber falsos negativos, pero en la actualidad se baraja la utilidad de hacer la RM a los 3 meses, ya que cada vez está más extendido el inicio precoz de tratamiento preventivo con aspirina y antiepilépticos en lactantes con afectación cerebral en la neuroimagen, aunque no tengan clínica neurológica.
- Niños que además de la MVO presentan clínica neurológica (crisis, hemiparesia). Se recomienda realizar RM con gadolinio. Si no se encontraran hallazgos patológicos, se debe repetir entre 1 y 2 años de edad.
- Seguimiento en niños con SSW. No se recomienda repetir RM si no hay cambios en la clínica neurológica; en caso de cambio en la semiología de las crisis, episodios de *stroke-like* o migrañas, se recomienda RM sin gadolinio.
- Niños con SSW con epilepsia farmacorresistente. En el contexto de una valoración de cirugía de epilepsia.
- No se recomienda realizar tomografía computarizada (TC) en el diagnóstico y seguimiento de SSW, ya que tiene una sensibilidad limitada y produce radiaciones.

4.2. Ultrasonografía

La insonación de los vasos intracraneales mediante técnica Doppler permite conocer de modo no invasivo la hemodinámica cerebral, que se ve afectada de manera más o menos característica en esta enfermedad. La alteración del drenaje venoso cortical conduce a hipertensión venosa y estasis vascular, lo que da lugar a una alteración del flujo sanguíneo arterial cerebral y, como consecuencia, un descenso en la velocidad de este.

La ultrasonografía Doppler podría ser útil en el SSW, midiendo el compromiso de flujo sanguíneo al diagnóstico y su progresión durante el seguimiento. Además, el predominio de la afectación cerebral unilateral en el SSW permitiría emplear como parámetro guía el grado de asimetría entre los valores hemodinámicos entre ambos hemisferios. Es decir, el hemisferio sano o menos afectado serviría de control para las comparaciones con su hemisferio más afectado.

5. TRATAMIENTO

5.1. Lesión cutánea

La MVO no solo es un problema estético; hay muchos estudios que demuestran que tiene implicaciones psicoemocionales que afectan a la calidad de vida de las personas afectadas.

En la actualidad, el tratamiento de elección es el **láser pulsado (PDL)** para provocar la esclerosis de los vasos dilatados. Tiene el inconveniente de ser doloroso, precisar sesiones repetidas y solo conseguir el blanqueamiento en el 10% de los pacientes. En ocasiones es necesario aña-

dir **terapia fotodinámica** (PDT). Se ha intentado mejorar el resultado añadiendo antiangiogénicos tópicos tras la administración de PDL.

5.2. Lesiones oculares

El seguimiento oftalmológico adecuado es debatido. Por un lado, es necesario realizar una exploración precoz en periodo neonatal en los recién nacidos con MVO, pero no está clara la periodicidad adecuada y hasta cuándo se debe de realizar ya que, por lo general, a los niños hay que sedarles para poder medir la presión intraocular.

Técnicas actuales como la tomografía de coherencia óptica son de gran utilidad para la valoración y seguimiento del angioma coroide, pero para su realización también es necesario que el niño colabore.

En la actualidad se utiliza **tratamiento tópico con diferentes fármacos**, inhibidores de la anhidrasa carbónica, betabloqueantes, análogos de las prostaglandinas o alfa agonistas, con diferentes resultados.

Los niños con SSW deben de ser derivados a unidades específicas de glaucoma infantil para la correcta indicación de posibilidades quirúrgicas, entre las que están la **goniotomía, la trabeculectomía y la introducción de válvulas**.

5.3. Lesiones neurológicas

5.3.1. Epilepsia

En la actualidad se sabe que, sin ningún tipo de intervención, el 75% de los niños con SSW desarrollan crisis en el primer año de vida y que el desarrollo precoz de las crisis se correlaciona

con peor pronóstico intelectual. Se barajan distintas estrategias:

- Estrategia profiláctica presintomática. Dado que la epilepsia suele ser precoz y causar deterioro cognitivo posterior a su inicio, se valora realizar una profilaxis antiepiléptica precoz en los primeros meses de la vida presintomática mediante el uso de **fármacos antiepilépticos** y **antiagregantes** (aspirina a bajas dosis: 3-5 mg/kg/día).
- Estrategia de diagnóstico precoz de crisis. Se debe instruir a los padres sobre el reconocimiento de las crisis, sobre la posibilidad de que se desencadenen con la fiebre y la manera adecuada de proceder en caso de presentar una crisis.
- Tratamiento con fármacos de crisis con antiepilépticos. No está demostrado cuál es el fármaco antiepiléptico de elección en SSW. La mayoría de los pacientes se controla con uno o dos antiepilépticos asociados a aspirina.
- Tratamiento en casos farmacorresistentes. Existen dos tipos de abordajes:
 - Cirugía de epilepsia. La idea más extendida es que la cirugía temprana en pacientes con SSW y epilepsia farmacorresistente mejora el pronóstico intelectual.
 - Resectiva. La lesionectomía es un buen enfoque en los niños sin hemiparesia, siempre que el angioma pial sea unilateral y la resección pueda ser completa. En los casos extensos y con hemiparesia de base puede valorarse la hemisferectomía.

- Paliativa. La técnica más extendida es el estimulador del nervio vago (ENV). Se trata de un sistema formado por un generador de impulsos eléctricos y un electrodo que se conecta en el nervio vago izquierdo. El generador produce un estímulo intermitente con unos parámetros estipulados. No hay estudios específicos de ENV en SSW.
- Otros tratamientos
 - Dieta cetogénica (DC). Es una dieta que contiene alta proporción de grasa y baja proporción de carbohidratos. La eficacia de la DC en las crisis relacionadas con SSW es similar a la eficacia en las crisis dentro de otros diagnósticos, aunque existen publicaciones referidas exclusivamente a la eficacia de la DC en SSW con resultados favorables.
 - Cannabidiol. Es un cannabinoide sin efecto psicoactivo que ha demostrado en estudios preclínicos tener efecto anti-convulsivante, antioxidante y neuroprotector. En la actualidad está admitido su uso en pacientes con crisis resistentes a otros fármacos en el contexto de síndrome de Dravet y de Lennox-Gastaut. Se han publicado casos aislados de pacientes tratados con cannabidiol en SSW con buenos resultados.
 - Inhibidores vía mTor. Estudios recientes sugieren que las mutaciones *GNAQ* activan la vía AKT, asociada con la vía mTor. Con este argumento, se considera la utilización de inhibidores mTOR (sirólimus, everólimus) por vía sistémica en el tratamiento del SSW. En el momento actual

hay ensayos en marcha con inhibidores de la vía mTor (everólimus y sirólimus) pendientes de resultados.

5.3.2. Cefaleas

Migrañas. Durante los episodios de migraña se recomienda favorecer la hidratación y administrar analgésicos. También son útiles los triptanes. Para la profilaxis de los episodios de migraña se han propuesto diferentes opciones como flunaricina, ácido valproico, gabapentina y topiramato, entre otros.

Episodios stroke-like. Estos episodios se tratan de forma profiláctica también con aspirina a 3-5 mg/kg/día, que disminuye la frecuencia y la duración.

Alteraciones neurocognitivas. Se recomienda realizar un estudio neuropsicológico a la edad de 3-4 años para identificar a los niños de alto riesgo e implementar las medidas psicoeducativas adecuadas. Después, un seguimiento sistematizado para la detección precoz de los distintos perfiles cognitivo-conductuales.

Alteraciones del sueño. Se recomienda detección precoz mediante agendas de sueño y, si es preciso, valoraciones mediante actimetría. Una vez detectadas, su manejo va desde la implementación de medidas de higiene de sueño hasta la regulación con melatonina del ritmo vigilia-sueño si procede.

6. MANEJO EN ATENCIÓN PRIMARIA

El niño con SSW es un paciente neurológico complejo que, además de la sintomatología nuclear crónica (facial, ocular, neurológica),

puede presentar periodos de reagudización, por lo que el conocimiento de las posibles situaciones urgentes de derivación al hospital o de tratamientos domiciliarios, en casos de sintomatología intercurrente, es muy útil para el pediatra de Atención Primaria. Es necesario estar alerta en caso de:

- Convulsiones febriles.
- Descompensación de crisis.
- Episodios de migraña.
- Episodios de *stroke-like*.
- Trastornos cognitivo-conductuales.
- Trastornos de sueño.

Con el conocimiento adecuado se pueden manejar ciertos síntomas en las consultas de Atención Primaria y disminuir así las visitas e ingresos hospitalarios y el estrés familiar.

BIBLIOGRAFÍA

- Bar C, Pedespan JM, Boccarda O, Garcelon N, Levy R, Grévent D, *et al.* Early magnetic resonance imaging to detect presymptomatic leptomeningeal angioma in children with suspected Sturge-Weber syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2019;62:27-233.
- Comi A. Current therapeutic options in Sturge-Weber syndrome. *Semin Pediatr Neurol.* 2015;22:295-301.
- Comi AM, Sahin M, Hammill A, Kaplan EH, Juhász C, North P, *et al.* Leveraging a Sturge-Weber gene discovery: An agenda for future research. *Pediatr Neurol.* 2016;58:12-24.
- Day AM, Hammill AM, Juhász C, Pinto AL, Roach ES, McCulloch CE, *et al.* Hypothesis: Presymptomatic treatment of Sturge-Weber syndrome with aspirin and antiepileptic drugs may delay seizure onset. *Pediatr Neurol.* 2019;90:8-12.
- De la Torre AJ, Luat AF, Juhász C, Ho ML, Argersinger DP, Cavuoto KM, *et al.* A multidisciplinary consensus for clinical care and research needs for Sturge-Weber syndrome. *Pediatr Neurol.* 2018;84:11-20.
- Griffin TD, Foshee JP, Finney R, Saedi N. Port wine stain treated with a combination of pulsed dye laser and topical rapamycin ointment. *Lasers Surg Med.* 2016;48:193-6.
- Kaplan EH, Kossoff EH, Bachur CD, Gholston M, Hahn J, Widlus M, *et al.* Anticonvulsant efficacy in Sturge-Weber syndrome. *Pediatr Neurol.* 2016;58:31-6.
- Kaplan EH, Offermann EA, Sievers JW, Comi AM. Cannabidiol treatment for refractory seizures in Sturge-Weber syndrome. *Pediatr Neurol.* 2017;71:18-23.e2.
- Luat AF, Juhász C, Loeb JA, Chugani HT, Falchek SJ, Jain B, *et al.* Neurological complications of Sturge-Weber syndrome: Current status and unmet needs. *Pediatr Neurol.* 2019;98:31-8.
- Wassef M, Blei F, Adams D, Alomari A, Baselga E, Berenstein A, *et al.* Vascular anomalies classification: Recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics.* 2015;136:e203-14.

Nomenclatura, semiología y clasificación de crisis, epilepsias y síndromes epilépticos. Exploración física y principales pruebas complementarias

Selma Vázquez Martín⁽¹⁾

⁽¹⁾Sección de Neuropediatría. Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Vázquez Martín S. Nomenclatura, semiología y clasificación de crisis, epilepsias y síndromes epilépticos. Exploración física y principales pruebas complementarias. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:369-378.



1. NOMENCLATURA Y TERMINOLOGÍA

Con el fin de mejorar el conocimiento de los avances científicos en el área de los trastornos paroxísticos en general y de la epilepsia en particular se han propuesto distintas definiciones y términos que es necesario manejar adecuadamente.

- **Convulsión.** Fenómeno motor, pero ampliable a cualquier cambio en el estado o comportamiento del individuo, de origen cerebral (epiléptico o no).
- **Episodio paroxístico-crisis.** Modificación brusca, inesperada y generalmente breve en el estado del individuo (nivel de conciencia-alerta, conductual, cognitivo, motor, sensitivo, sensorial...) de causa epiléptica o no epiléptica.
- **Crisis epiléptica.** Presencia transitoria de signos o síntomas debidos a una actividad eléctrica anormal, excesiva y sincrónica del cerebro.
- **Crisis epiléptica sintomática aguda o provocada.** Producida por la acción de un factor transitorio y reversible (metabólico, tóxico, estructural, infeccioso o inflamatorio) que reduce el umbral de crisis en el cerebro normal. No se debe catalogar de epilepsia *a priori*.
- **Crisis epiléptica única.** Crisis epiléptica que ha ocurrido una sola vez en la vida y en la que no se reconoce un factor desencadenante.
- **Epilepsia.** Alteración cerebral crónica caracterizada por la predisposición duradera a presentar crisis epilépticas junto a las consecuencias neurocognitivas, psicológicas y sociales propias de su etiología y patogenia.
- **Síndrome epiléptico.** Conjunto de signos y síntomas que incluye uno o varios tipos concretos de crisis, EEG característico, edad de comienzo, gravedad, pronóstico y tratamiento específicos. No todas las epilepsias se podrán enmarcar en síndromes epilépticos específicos.

- **Constelación epiléptica.** Trastornos epilépticos asociados a una causa característica (Epilepsia del lóbulo temporal por esclerosis mesial, epilepsia con crisis gelásticas asociada al hamartoma hipotalámico, síndrome de hemiconvulsión-hemiplejía, epilepsia focal continua en el síndrome de Rasmussen), cuyo reconocimiento implica consecuencias terapéuticas o de pronóstico, pero no llega a constituir un síndrome.
- **Encefalopatía epiléptica.** La actividad epiléptica en sí misma contribuye a alteraciones cognitivas y de comportamiento, más allá de lo que podría deberse a la patología subyacente y que pueden persistir o empeorar con el tiempo.
- **Encefalopatía epiléptica y del neurodesarrollo.** Epilepsia de inicio temprano con ulterior desarrollo psicomotor y cognitivo alterados en la que la patología subyacente, frecuentemente de origen genético, contribuye tanto o más que la actividad epileptiforme al daño en el desarrollo neurocognitivo (Por ejemplo, síndrome de Dravet, síndrome de Rett, etc.
- **Epilepsia refractaria.** Aquella en la cual las crisis persisten a pesar de la administración de dos fármacos en monoterapia o en combinación, con una pauta adecuada y bien tolerados.
- **Estatus epiléptico.** Persistencia de actividad epiléptica continua durante 30 minutos o más o 2 crisis sin recuperación de conciencia entre ellas.
- **Definición operativa de estatus epiléptico.** Crisis generalizada que se prolonga más allá de 5 minutos.

2. SEMIOLOGÍA BÁSICA DE CRISIS

Ver **Tabla 1.**

3. CLASIFICACIÓN DE CRISIS

La Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE, por sus siglas en inglés), fundada en 1909, es el organismo que, en base a los conocimientos científicos que han ido recabándose en epilepsia a lo largo del tiempo, ha establecido una clasificación evolutiva de los tipos de crisis, tipos de epilepsia y síndromes epilépticos.

En cuanto a la clasificación de las crisis, estas se dividen clásicamente en:

Crisis generalizadas. Aquellas que se originan en un área o localización que difunde rápidamente a través de redes o circuitos cerebrales de distribución bihemisférica. Pueden incluir estructuras corticales y subcorticales, aunque no necesariamente afectan al córtex completo.

Crisis focales. Aquellas que se originan en circuitos locales limitados a un hemisferio, de carácter más o menos extenso.

La ILAE estableció en 2017 una clasificación básica de tipos de crisis y otra expandida que se muestra en la **Tabla 2.** Así, las crisis se clasificarán en función de su inicio, afectación de conciencia / estado de alerta, fenómenos motores / no motores y síntomas focales presentes. Los cambios más importantes que se producen a partir de la clasificación de 2017 con respecto a la previa del año 1981 establecidos por la ILAE son los recogidos en la **Tabla 3.**

Tabla 1. Semiología básica de crisis.

<p>Crisis tónica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rigidez muscular brusca y sostenida • Leves y localizadas o bien extensas y masivas • EEG ictal: actividad rápida de bajo voltaje o ritmos rápidos a 9-10 Hz 	<p>Crisis clónica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sacudidas musculares rítmicas • Focales o difusas • EEG ictal: actividad rápida paroxística (>10 Hz) y ondas lentas (OL)
<p>Crisis tónico-clónica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Crisis generalizada • Fase inicial de contracción tónica global de breve duración, seguida de una fase de sacudidas musculares rítmicas o clonías • En ocasiones, mordedura de la lengua, escape de orina y apnea con cianosis • EEG ictal: patrón de ritmos rápidos (fase tónica) y posteriores ondas lentas (fase clónica) 	<p>Crisis mioclónica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sacudidas musculares • Rápidas, bruscas, rítmicas, breves <100 ms • Predominio axial y proximal de las extremidades, aunque pueden afectar cualquier área corporal • Bilaterales y simétricas • EEG ictal: complejos de polipunta-onda (PPO) o puntas y ondas agudas (OA)
<p>Espasmos epilépticos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Contracción súbita musculatura proximal y tronco • Flexión, extensión o mixtos • Duración: 1 s • Series o salvas • Al despertar o en adormecimiento • EEG desorganizado-hipsarritmia o focal 	<p>Crisis atónica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pérdida brusca del tono muscular • Caída cefálica o bien caída completa al suelo si afecta a la musculatura axial • EEG ictal: descargas de PPO con posterior depresión del trazado o desincronización del mismo
<p>Ausencia típica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Desconexión del medio o cese de actividad • Inicio y final bruscos • Duración breve • Puede asociar parpadeo rítmico, desviación de la mirada hacia arriba, movimientos automáticos de chupeteo o bien síntomas vegetativos • Desencadenada por hiperventilación • EEG ictal complejos de punta-onda (PO) 3 Hz • EEG interictal normal 	<p>Ausencia atípica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Desconexión del medio • Inicio y fin más graduales e insidiosos • Duración más prolongada • No se precipitan por la hiperventilación • EEG ictal: brotes complejos de PO irregular (2-2,5 Hz), actividad rápida u otro tipo de actividad paroxística • EEG interictal: actividad de fondo anormal, puntas y complejos de punta-onda lenta (POL)

EEG: electroencefalograma.

Desde la primera crisis, hemos de pensar ya en la posible etiología del proceso que puede ser estructural, genética, metabólica, infecciosa, inmunológica, o desconocida. En ocasiones las causas pueden ser múltiples y deben reflejar-

se en la codificación diagnóstica (por ejemplo, crisis de etiología infecciosa/inmunológica en el contexto de encefalitis anti-NMDA posherpética o crisis de etiología genética/estructural en esclerosis tuberosa, etc.).

Tabla 2. Clasificación de las crisis.

Focal	Generalizada	Desconocida
Alerta / alerta reducida		
Motor	Motor	Motor
Automatismo	Tónico-clónico	Tónico-clónico
Atónico	Clónico	Espasmos epilépticos
Clónico	Tónico	No motor
Espasmos epilépticos	Mioclónico	Bloqueo actividad
Hipercinético	Mioclónico-tónico-clónico	No clasificable
Mioclónico	Mioclónico-atónico	
Tónico	Atónico	
No motor	Espasmos epilépticos	
Autonómico	No motor (ausencia)	
Bloqueo actividad	Típica	
Cognitivo	Atípica	
Emocional	Mioclónica	
Sensorial	Con mioclonía palpebral	
Focal a T-C bilateral		

Tabla 3. Últimos cambios en la nomenclatura para clasificar las crisis de la ILAE.

CAMBIOS ILAE	
	Reemplazo de parcial por focal
	Ciertas crisis pueden ser focales, generalizadas o de inicio desconocido
	El nivel de alerta es utilizado para clasificar las crisis focales
	Los términos discognitivo, parcial simple, parcial compleja, psíquica y secundariamente generalizada son eliminados
	Nuevas crisis focales: crisis con automatismos, con cambios autonómicos, detención del comportamiento, cognitiva, emocional, hiperquinética, sensorial y crisis focal con evolución a bilateral tónico-clónica
	Nuevas crisis generalizadas: ausencia con mioclonía palpebral, ausencia mioclónica, mioclónica-tónica-clónica, mioclónica-atónica y espasmo epiléptico

3. DEFINICIÓN PRÁCTICA DE EPILEPSIA

- Al menos dos crisis no provocadas con > 24 h de intervalo entre ellas.
- Una crisis no provocada unida a la probabilidad de presentar nuevas crisis durante los 10 años siguientes, similar al riesgo general de recurrencia tras la aparición de dos crisis no provocadas (al menos el 60%).
- Diagnóstico de un síndrome epiléptico.

3.1. Clasificación de los tipos de epilepsia

Deberemos utilizar los términos de epilepsia **focal, generalizada, combinada** o **desconocida** dependiendo del tipo predominante de eventos, describiendo todos los tipos de crisis que presenta el paciente para una mejor categorización.

La terminología de epilepsia **idiopática, criptogénica** o **sintomática** queda desplazada por

genética, estructural, metabólica, inmune o desconocida.

Además, se debe sustituir la catalogación de epilepsia **benigna** por el de **autolimitada** o **farmacosensible** y el de **maligna** o **catastrófica** por **refractaria** o **farmacorresistente**.

3.2. Clasificación de los síndromes epilépticos

Atendiendo a la edad de aparición, el tipo de crisis, el correlato eléctrico y la epilepsia asociada, así como a las posibles causas de esta, junto a sus comorbilidades, se establece la denominación de cada síndrome epiléptico expuesto en la propuesta de la ILAE en 2010 y que se ampliará en los siguientes capítulos.

4. ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA EN EPILEPSIA

4.1. Anamnesis

La elaboración de una historia clínica ordenada, detallada y precisa es un elemento indispensable para establecer el hilo diagnóstico del fenómeno paroxístico y de su posible carácter epiléptico o no epiléptico (TPNE).

Se interrogará a las personas que presenciaron las crisis y al propio paciente (si este es capaz de explicar y recodar su experiencia) registrando los siguientes aspectos:

4.1.1. Descripción minuciosa del evento paroxístico, del contexto previo y de la situación posterior al mismo

Contendrá información acerca de:

- Precipitantes o agravantes, tales como privación de sueño, fiebre o infección con-

mitante, cansancio físico, estrés psíquico, factores emocionales, estímulos sensoriales (visuales, auditivos, olfatorios...).

- Relación con el ritmo vigilia-sueño: al adormecerse, al despertar, en sueño, durante los despertares o alertamientos.
- Fenómenos previos a la crisis: cambio conductual, malestar indefinido, pródromos de síncope, sensación de aura (digestivas, sensoriales, autonómicas, etc.).
- Inicio brusco o gradual de la crisis.
- Valoración del nivel de conciencia y respuesta a estímulos durante la crisis.
- Descripción con las palabras empleadas por los observadores del evento, señalando síntomas motores, sensitivos, sensoriales, psíquicos, fonatorios y autonómicos, y automatismos motores (simples o complejos).
- Descripción de las anomalías asociadas al fenómeno crítico: facies, coloración, posición y tono corporal, posición y motilidad ocular, pupilas, salivación, incontinencia de esfínteres, frecuencia cardíaca, respiración, síntomas digestivos, etc.
- Duración del episodio crítico, con frecuencia difícil de precisar y sobreestimada. Es útil que los observadores describan las actividades que efectuaron durante la crisis.
- Descripción de la poscrisis: recuperación espontánea o bien cambios poscríticos (somnolencia, desorientación, agitación, confusión, amnesia, cefalea, vómitos, alteración del lenguaje, paresia focal, etc.).

4.1.2. Antecedentes personales

- Factores prenatales, perinatales y posnatales de interés neurológico.
- Desarrollo psicomotor y rendimiento físico, cognitivo y verbal actuales, así como perfil conductual y social.
- Anotación temporal y descripción de episodios paroxísticos previos.
- Patologías sistémicas relacionables, tratamientos farmacológicos o contacto con tóxicos.
- Antecedente de traumatismo craneal o infección sistémica o de SNC.

4.1.3. Antecedentes familiares

- Epilepsia o crisis febriles.
- Enfermedades degenerativas del SNC incluyendo errores innatos del metabolismo.
- Discapacidad intelectual, trastornos del neurodesarrollo (TEA, TDAH, TEL...).
- Otra patología sistémica, neurológica o psiquiátrica.
- Patología sindrómica o malformativa.
- Muertes inesperadas o precoces. Arritmias letales. Síncopes repetición.
- Consanguinidad.

4.2. Exploración física

En todo paciente con un primer evento paroxístico deberemos realizar una exploración física

sistemática y completa en busca de signos de otros trastornos distintos a la epilepsia (signos de infección, soplo o arritmia cardíaca, edemas, signos de deshidratación...). Por otro lado, buscaremos otros signos propios de la presencia de trastornos neurológicos subyacentes consistentes en dismorfias, a veces características de síndromes genéticos específicos, discromías que esconden trastornos neurocutáneos u otros signos de disfunción neurológica que puedan reflejar encefalopatía, afectación neurológica focal u otros fenómenos asociados. Se incluirá dentro de la misma:

- **Exploración pediátrica general.** Somatometría, constantes vitales, estado general, trofismo nutricional y desarrollo corporal, lesiones cutáneas (discromías, exantemas), soplos o arritmias, signos de dificultad respiratoria, visceromegalias, dismorfias, signos malformativos menores, deformidades esqueléticas, signos de traumatismo externo, motilidad cervical y signos meníngeos.
- **Exploración neurológica sistematizada y adecuada a la edad del paciente.**
 - **Neonatal.** Cráneo (tamaño, forma, fontanelas, suturas), nivel de alerta, umbral de reactividad, actividad motora espontánea (patrón de movimientos generales) y ante estímulos, motilidad ocular y facial, pupilas, tono y trofismo muscular, reflejos osteotendinosos (ROT), *clonus* aquileo, reflejo cutáneo plantar (RCP), reflejos arcaicos, sinergias, movimientos anormales y reactividad postural.
 - **Lactante.** Cráneo (tamaño, forma, fontanelas, suturas), contacto e interacción social y sensorial, motilidad ocular y mímica facial, pupilas, fondo de ojo, tono, fuerza,

motilidad global, trofismo, ROT, *clonus* aquileo, RCP, actividad postural (decúbito supino, decúbito prono, sedestación, bipedestación, marcha), reflejos arcaicos, reflejos de apoyo y del paracaídas, reactividad postural y movimientos anormales.

- **Niño.** Conciencia-alerta, perfil cognitivo, lingüístico y conductual; interacción social, pares craneales, pupilas, neurosensorial, fondo de ojo, sistema motor, sistema sensitivo, marcha y sus variantes, pruebas cerebelosas, apraxias y agnosias, movimientos anormales.

5. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS EN EPILEPSIA

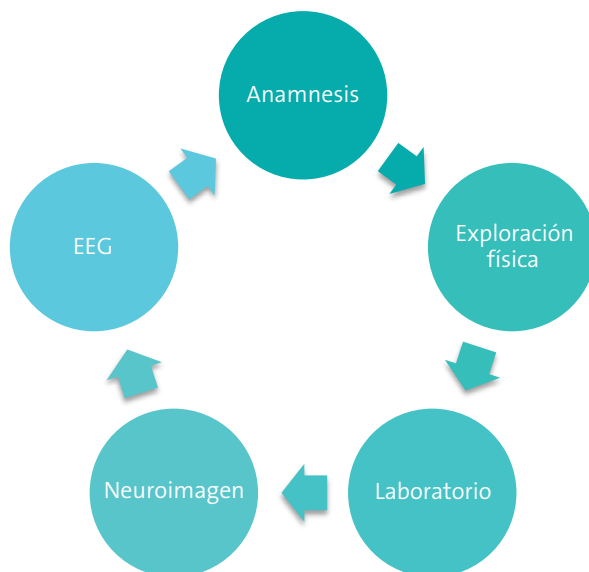
Las exploraciones complementarias de relevancia diagnóstica en la epilepsia y los trastornos paroxísticos no epilépticos se resumen

en pruebas de laboratorio, neurofisiológicas y de neuroimagen (**Figura 1**).

5.1. Pruebas de laboratorio

- Especialmente ante un primer episodio, **analítica general** con hemograma y bioquímica sanguínea para detectar principalmente alteraciones iónicas, metabólicas o elevación de parámetros de infección. Debe incluir perfil iónico, glucémico, hepático, renal, tiroideo y metabólico básico con amonio, láctico y equilibrio ácido-base. En ocasiones también es de utilidad para el diagnóstico etiológico el estudio de la inmunidad sérica del paciente.
- **Análisis del líquido ceforraquídeo (LCR):** citoquímica, estudio microbiológico e inmunidad en LCR para descartar infecciones de sistema nervioso central, patología inflamatoria/inmunitaria o alteración de sus meta-

Figura 1. Herramientas clínicas necesarias para el diagnóstico de las epilepsias.



bolitos, como la hipoglucorraquia en el déficit de glucosa cerebral o el aumento de lactato en trastornos metabólico-mitocondriales. No será necesario si se reconoce un determinado síndrome por el tipo de crisis, por ejemplo, en una adolescente con mioclonías al despertar que acude a Urgencias por una primera crisis generalizada tónico-clónica.

- **Niveles plasmáticos de fármacos antiepilépticos**, especialmente en epilepsias refractarias o en mal control de crisis, sospecha de incumplimiento terapéutico o cuando se estén empleando fármacos con potencial toxicidad.
- **Estudios genéticos**. Se reservan para la consulta especializada. El diagnóstico causal de las epilepsias, especialmente el de las encefalopatías epilépticas y síndromes relacionados, se ha esclarecido en los últimos años gracias al avance en las técnicas de diagnóstico genético molecular, constituyéndose como pruebas diagnósticas de notable rendimiento. Los *arrays* CGH, los paneles de genes y el exoma clínico, como pruebas disponibles en la práctica médica actual, han facilitado el diagnóstico de múltiples entidades hasta hace pocos años desconocidas (*SCN1A*, *CDKL5*, *KCNQ2*, *inv-dup 15*...) mejorando la adecuación de las terapias empleadas en las distintas epilepsias de causa genética.
- **Estudios metabólicos avanzados** para detectar esencialmente errores congénitos del metabolismo que cursan con epilepsia (déficit de piridoxina, acidurias orgánicas, HGNK, déficit de biotinidasa, déficit de creatina cerebral...) y cuyo tratamiento específico puede mejorar el pronóstico global del paciente y el control de crisis.

5.2. Estudios neurofisiológicos

El electroencefalograma (EEG) es una técnica que registra la actividad eléctrica originada por las neuronas de la corteza cerebral. Continúa siendo una herramienta clave en el estudio inicial de los episodios paroxísticos y del tipo de crisis y de la epilepsia correspondiente, categorizando los distintos síndromes epilépticos especialmente si se combina con el registro concomitante en vídeo (vídeo-EEG). Sin embargo, un EEG intercrítico alterado no es sinónimo de epilepsia. Por otra parte, existen pacientes epilépticos que pueden mostrar EEG normales en las primeras fases de su enfermedad o que precisan otras formas de estimular la actividad eléctrica patológica. Por lo tanto, el EEG se utiliza para apoyar, confirmar o modular el posible diagnóstico realizado a partir de la descripción del fenómeno paroxístico, de la sospecha clínica y de la historia clínica completa.

Existen diferentes formas de intensificar la actividad epiléptica, tales como la privación de sueño, la estimulación luminosa, la hiperventilación o la exposición ante diferentes estímulos (sonidos, visión de geometrías, emociones, lectura-escritura-música...). Siempre que sea posible, es recomendable contar con un registro que abarque vigilia y sueño, dado que muchas anomalías eléctricas y crisis clínicas solo podrán observarse en sueño profundo o durante la transición sueño-vigilia. En ocasiones, el registro de sueño nocturno completo (polisomnografía nocturna) es la base del diagnóstico de síndromes epilépticos y encefalopatías que apenas muestran actividad crítica en vigilia (POCSL-ESES). El vídeo-EEG continuo o Holter-EEG se ha mostrado útil para registrar actividad eléctrica ictal o establecer el diagnóstico

de pseudocrisis. El EEG integrado por amplitud identifica crisis subclínicas en neonatos de riesgo. Actualmente el registro con electrodos profundos y mapeado de electrocorticografía posibilita mejores resultados en la cirugía de la epilepsia.

5.3. Pruebas de neuroimagen

Son de importancia capital en el diagnóstico etiológico de la epilepsia y de los trastornos neurológicos relacionados y se muestran como el tercer pilar sobre el que asienta el diagnóstico, junto a la historia clínica y las pruebas neurofisiológicas. No obstante, no es necesaria si estamos ante síndromes reconocibles como la epilepsia rolándica o la de tipo ausencia infantil.

- La **resonancia magnética cerebral** es la técnica de neuroimagen más adecuada en el estudio de la epilepsia, especialmente cuando se trata de formas focales, para detectar alteraciones estructurales subyacentes (malformativas, tumorales o lesionales) y que en ocasiones puedan ser objeto de resección quirúrgica. Los estudios protocolizados para epilepsia que reúnen secuencias espaciales y de contraste específicas (espectroscopia, difusión) así como el uso de dispositivos de mayor potencia (3T, 7,5T) o combinados con otras técnicas como PET-FDG o SPECT facilitan la localización del foco epileptógeno.
- La **ecografía cerebral** se muestra como técnica accesible y útil en el neonato y lactante con fontanela permeable para detectar patología malformativa, áreas sugerentes de hipoxia-isquemia, hemorragia, masa o hidrocefalia causantes de crisis.

- La **TC craneal** se reserva como instrumento para el diagnóstico urgente en niños con afectación del estado general, encefalopatía aguda o imposibilidad para realizar resonancia cerebral.

BIBLIOGRAFÍA

- Ahmed R, Rubinger L, Go C, Drake JM, Rutka JT, Carter Snead O, *et al.* Utility of additional dedicated high-resolution 3T MRI in children with medically refractory focal epilepsy. *Epilepsy Res.* 2018;143:113-9.
- Fernández-Baca Vaca G, Mayor CL, Losarcos NG, Park JT, Lüders HO. Epileptic seizure semiology in different age groups. *Epileptic Disor.* 2018;20(3):179-88.
- Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, *et al.* Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):522-30.
- Hirfanoglu T, Serdaroglu A, Capraz I, Bilir E, Arhan EP, Aydin K, *et al.* Comparison of ILAE 2010 and semiological seizure classification in children with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2017;129:41-50.
- Jiang YL, Song C, Wang Y, Zhao J, Yang F, Gao Q, *et al.* Clinical utility of exome sequencing and reinterpreting genetic test results in children and adults with epilepsy. *Front Genet.* 2020;11:591434.
- Nagyova R, Horsburgh G, Robertson A, Zuberi SM. The clinical utility of ambulatory EEG in childhood. *Seizure.* 2019;64:45-49.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, *et al.* ILAE classification of



- the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21.
- Stamoulis C, Verma N, Kaulas H, Halford JJ, Duffy FH, Pearl PL, *et al*. The promise of subtraction ictal SPECT co-registered to MRI for improved seizure localization in pediatric epilepsies: Affecting factors and relationship to the surgical outcome. *Epilepsy Res*. 2017;129:59-66.
 - Symonds JD, McTague A. Epilepsy and developmental disorders: Next generation sequencing in the clinic. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020;24:15-23.
 - Wolf P, Benbadis S, Dimova PS, Vinayan KP, Michaelis R, Reuber M, *et al*. The importance of semiological information based on epileptic seizure history. *Epileptic Disord*. 2020;22:15-31.

Convulsiones febriles

Adrián García Ron⁽¹⁾ Gema Arriola Pereda⁽²⁾

⁽¹⁾ Hospital Clínico San Carlos. Madrid

⁽²⁾ Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

García Ron A, Arriola Pereda G. Convulsiones febriles. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:379-385.



1. INTRODUCCIÓN

Las convulsiones febriles (CF) son el trastorno neurológico más común en la lactancia y primera infancia. Además, constituyen el evento convulsivo más frecuente en humanos.

Se definen como aquellos episodios convulsivos que aparecen durante la lactancia o primera infancia (entre los 6 meses y los 5 años), asociados a fiebre (temperatura > 38 °C), en niños sin anomalías neurológicas ni crisis febriles previas en los que no hay evidencia de infección u otra causa intracraneal definida, ni alteraciones metabólicas o sistémicas que justifiquen su aparición.

Las CF constituyen el evento convulsivo más frecuente en la infancia, con una prevalencia generalmente aceptada de alrededor del 4-5% de todos los niños y una incidencia anual de 460/100 000 en niños < 4 años, con una incidencia máxima a los 18 meses (17-22 meses) y un ligero predominio masculino (1,6:1).

2. ETIOPATOGENIA

Aunque la base biológica de las CF no está bien establecida, parece que se relaciona con la interacción de varios factores:

- **Madurativos.** Esta hipótesis relaciona la predisposición del cerebro inmaduro a presentar CF (mielinización progresiva, apoptosis del exceso neuronal o incremento de la complejidad sináptica). Además, se plantea la hipótesis de una inmadurez en los mecanismos termorreguladores que pueden contribuir a aumentar la susceptibilidad a sufrir una CF.
- **Inmunológicos.** Un desequilibrio entre citoquinas pro- y antiinflamatorias podría representar un papel importante en la patogenia de las CF.
- **Infecciosos.** La mayor parte de las infecciones responsables de las CF son los virus, principalmente *influenza A*, coronavirus humano OCA43 y herpes tipo 6.
- **Genéticos.** Parece clara la predisposición genética a la hora de padecer una CF, según estudios clásicos, en gemelos y familias con CF. La concordancia en gemelos monocigotos es alta (53%) respecto a dicigotos (18%). Además, el riesgo de padecer una CF cuando se tiene un familiar de primer grado con CF ronda el 10-15%. Sin embargo, aunque el patrón de herencia no está todavía bien establecido, se piensa que pudiera seguir un patrón de herencia complejo con múltiples genes implica-

dos, cuya expresión podría estar condicionada por factores ambientales. Se han identificado varios *locus* cromosómicos relacionados con CF y al menos 5 genes causante de síndromes epilépticos que incluyen CF (*SCN1A*, *SCN1B*, *GABRG2*, *GABRD* y *SCN9A*).

3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Según las características clínicas clasificamos las CF en:

- **CF simples o típicas** (60-70%). Son aquellas crisis que aparecen en niños con edades entre 6 meses y 5-6 años), sin patología neurológica de base ni crisis afebriles anteriores, en las primeras 24 horas del proceso febril, generalmente con una temperatura superior a 38 °C. Son generalizadas (tónico-clónicas, 80%; tónicas, 13%; atónicas, 3%), breves (<15 min), con poscrítico corto y sin focalidad neurológica.
- **CF atípicas** (30-40%). Generalmente son focales (4%) con o sin generalización secundaria, prolongadas, con paresia posictal de Todd (0,4%) o recurrentes en las primeras 24 horas. Las crisis focales en ocasiones son difíciles de detectar al ser sutiles los signos de focalidad (desviación ocular, asimetrías motoras en el contexto de una crisis bilateral...). Las CF prolongadas (8% de las CF) pueden progresar a un estatus convulsivo febril (5% del total de CF), el cual podría ser la manifestación inicial de un síndrome de hemiconvulsión-hemiplejía (0,06%).

Los principales antecedentes relacionados con la aparición de crisis febriles son: hospitalización prolongada durante el periodo neonatal,

evidencia de un desarrollo psicomotor lento, antecedentes familiares de CF y asistencia a guardería. Cada uno de estos factores se asocia con un riesgo de 6-10% de una primera crisis febril. Los niños con 2 o más factores tienen un riesgo aproximado de tener un primer episodio febril cercano al 28%.

Otro antecedente importante es la vacunación con DTP (difteria-tétanos-pertusis) o con la triple vírica (sarampión-rubeola-parotiditis).

4. EVALUACIÓN DE LAS CRISIS FEBRILES

4.1. Historia clínica y exploración

Son el corazón de cualquier diagnóstico neurológico. Si la historia clínica sugiere un CF, pero el niño mantiene un nivel de conciencia normal, identificamos el foco de la infección mediante la exploración física y no encontramos ningún hallazgo en la exploración neurológica, es innecesaria la realización de pruebas complementarias.

4.2. Análisis de sangre

No existe evidencia para solicitar estudios de laboratorio de forma sistemática a los niños con CF simples. Debe plantearse su realización si existen factores de riesgo o signos de alarma como:

- Edad < 6 meses.
- Lactantes de 6-12 meses no vacunados de *Haemophilus influenzae b* o neumococo.
- Temperatura < 38 °C.
- Tratamiento antibiótico previo.

- Lactantes de 6-12 meses no vacunados o pautas desconocidas.
- Crisis recurrentes.
- Crisis después de las primeras 48 h de fiebre.
- Cualquier signo de atipicidad.

4.3. Punción lumbar (PL)

Debe realizarse ante sospecha de infección del sistema nervioso central (SNC). Hasta un 15% de niños con meningitis pueden asociar crisis, sin embargo, es importante destacar que prácticamente ninguno de ellos va a tener una exploración neurológica normal después de una crisis.

Recomendamos la realización de PL si:

- Signos de infección del SNC: signos meníngeos, fontanela abombada...
- Lactante < 18 meses si no está adecuadamente vacunado.
- Tratamiento antibiótico previo.
- Estatus febriles.
- Alteración prolongada del nivel de conciencia.

4.4. Neuroimagen

No está justificada la realización de estudios de neuroimagen de rutina ni en CF simples ni en aquellas de características atípicas. Aportan poco al diagnóstico y no modifican la conducta terapéutica. La realización de una resonancia

magnética (RM) o tomografía computarizada (TC) craneal podría estar indicada si:

- Sospecha de causa estructural subyacente (etiología sintomática aguda/remota).
- Focalidad neurológica.
- Alteración de conciencia prolongada.
- Estatus febriles.

4.5. Electroencefalografía

Desde hace mucho tiempo existe controversia en torno a la necesidad de realizar estudios de electroencefalografía (EEG) en los niños con CF. El EEG no predice el pronóstico a largo plazo de recurrencia y desarrollo posterior de epilepsia. Sí parece útil en el diagnóstico diferencial de la encefalopatía en muchas situaciones clínicas. Sin embargo, si el nivel de conciencia y la exploración física/neurológica intercrisis es normal, no existe justificación para su realización.

Por lo tanto, la realización de un EEG de forma rutinaria en las CF no está justificado y puede ser más un factor de confusión que una ayuda diagnóstica.

En el caso de realizarlo, podemos encontrar anomalías en un 40% de los mismos (y el porcentaje es mayor cuanto mayor es la edad del niño), en aquellos con anomalías en la exploración o cuando el registro se realiza en la primera semana tras la crisis (1/3 de los pacientes muestra un enlentecimiento anormal del registro durante unos días). En otro tercio de los pacientes podemos encontrar anomalías paroxísticas focales o generalizadas que difícilmente pueden correlacionarse con la existencia de una epilepsia posterior.

5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Delirio febril.
- Temblor febril.
- Síncope febril.
- Crisis parainfecciosas. Son crisis asociadas a procesos infecciosos banales, que afectan a niños de entre 3-6 meses y 4 años, previamente sanos y con desarrollo psicomotor previo y posterior normal. Se producen con temperatura $< 37,8^{\circ}\text{C}$ desde 24 horas antes de iniciar el proceso hasta 7 días después, con una media de 2 días. Desde el punto de vista semiológico suelen ser generalizadas y con tendencia a la agrupación de las crisis durante el cuadro infeccioso. Normalmente son breves (< 5 minutos), el estatus es infrecuente y no suelen repetirse después de 48 horas. No requieren exploraciones complementarias específicas. Solo el 9% repiten crisis benignas afebriles en futuros episodios infecciosos y no precisan tratamiento antiepiléptico para la prevención de nuevas crisis.
- Crisis en el contexto de enfermedad infecciosa del SNC (encefalitis y meningitis).
- Síndrome de Dravet. El cuadro suele iniciarse con CF frecuentes, prolongadas y focales en lactantes menores de 1 año. Es muy difícil diferenciarlo en estadios precoces.
- Encefalopatía epiléptica tras proceso febril en niños previamente sanos: FIRES (*fever-induced refractory epileptic encephalopathy*).

6. TRATAMIENTO AGUDO

La mayoría de las CF duran poco tiempo, por lo que han cedido cuando llegan a los servicios de Urgencias y no precisan ningún tratamiento. Por tanto, si recibimos una CF en fase activa debemos suponer que lleva más de 20 minutos de duración y tratarla como estatus febril.

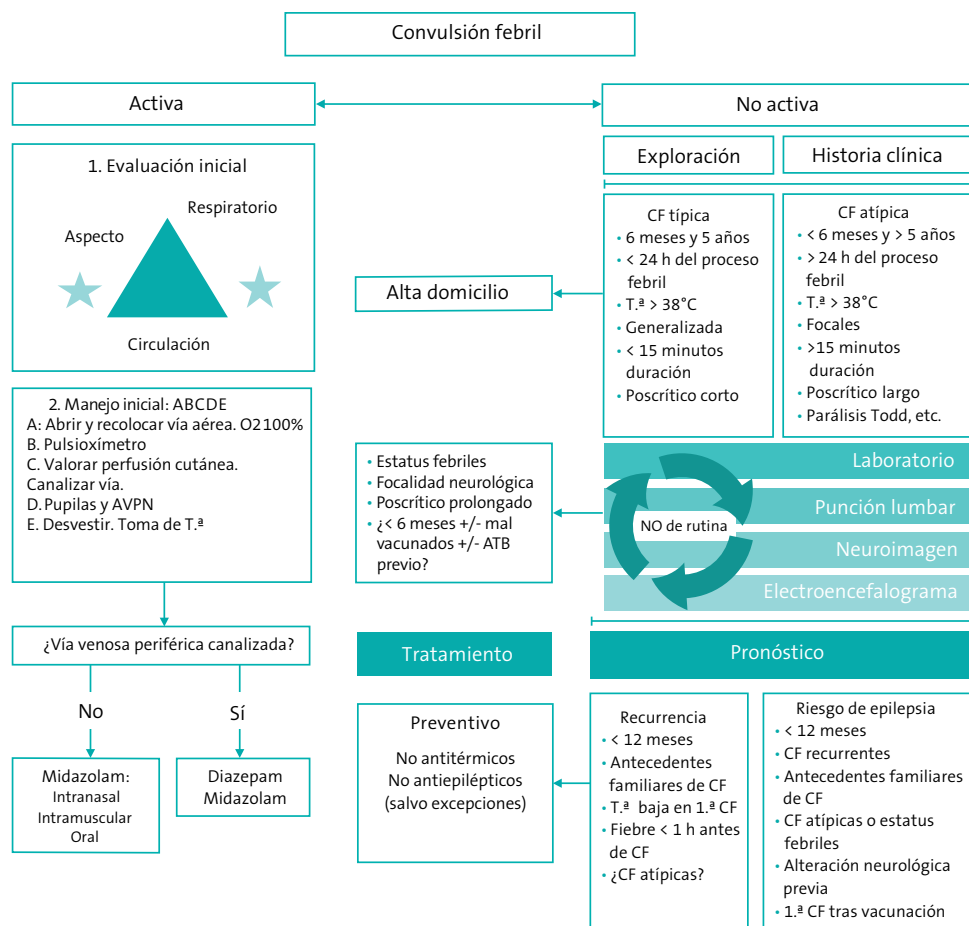
Las crisis deberían ser tratadas lo más precozmente posible. Por ello, los padres y el personal sanitario extrahospitalario deberían recibir formación para el manejo de crisis sin acceso venoso (ver **Figura 1**).

El tratamiento variará según el ámbito en el que se realice.

- Extrahospitalario o personal no médico. El diazepam rectal ha sido hasta ahora el fármaco más utilizado. Sin embargo, el midazolam transmucosa oral ($0,5 \text{ mg/kg}$) es una alternativa segura y eficaz y está más aceptado socialmente.
- Hospitalario o realizado por personal sanitario. El objetivo debe ser asegurar una buena oxigenación cerebral y una correcta función respiratoria, intentar acabar con la actividad convulsiva tan pronto como sea posible, evitar la recurrencia de convulsiones, identificar posibles factores precipitantes, evitar complicaciones metabólicas y evaluar y tratar la posible etiología del estatus.

El tratamiento anticonvulsivo dependerá de:

- Si se realiza sin acceso venoso.

Figura 1. Algoritmo para el manejo de las convulsiones febriles


CF: convulsión febril; **T.ª:** temperatura; **EEG:** electroencefalograma

- Midazolam transmucosa oral (0,5 mg/kg, máximo 10 mg).
- Midazolam transmucosa nasal (0,2 mg/kg, máximo 5 mg) es más seguro y eficaz que el diazepam rectal.
- Mizolam intramuscular (0,2 mg/kg, máximo 5 mg) es tan seguro y eficaz como el

diazepam y el lorazepam intravenosos (IV). Menor tiempo global de resolución de las crisis. Tiene la misma biodisponibilidad que el midazolam IV.

- Si se realiza con acceso venoso periférico.
- El fármaco de primera elección será el diazepam IV (0,3 mg/kg).

7. PROFILAXIS

7.1. Antiepilépticos

Existe evidencia sobre la utilidad del tratamiento intermitente (durante procesos febriles) con diazepam oral, o continua con ácido valproico (VPA) o fenobarbital como tratamiento preventivo de las CF. Sin embargo, y aunque algunas guías clínicas mantienen la indicación del diazepam oral intermitente en niños con estatus febriles o CF recurrentes con ciertas características y continua con VPA cuando lo anterior es ineficaz, desaconsejamos su utilización en todos los casos. Las CF son benignas, edad-dependientes y con un pronóstico neurocognitivo excelente. Además, el tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAE) no previene el desarrollo de epilepsia posterior y los posibles efectos adversos superan los beneficios.

Por tanto, si existe una marcada ansiedad familiar, debemos ofrecerles la posibilidad de recibir un soporte emocional y formativo adecuado, que incluya formación en el manejo de una convulsión activa en el ámbito extrahospitalario.

7.2. Antipiréticos

Los fármacos antipiréticos no tienen ningún efecto en la prevención de las CF recurrentes, aunque ayudan a mejorar el bienestar del lactante o niño febril.

8. PRONÓSTICO

Es globalmente favorable.

8.1. Pronóstico neurocognitivo

Las secuelas neurológicas son anecdóticas y excepcionales. Los estudios poblacionales a largo plazo demuestran un desarrollo neurológico normal en los niños con CF.

8.2. Riesgo de recurrencia

Tras una primera CF, recurren de media un 30-45% de los pacientes, y este porcentaje es del 3% para los casos de estatus febriles en niños neurológicamente sanos. Aunque esta posibilidad genera una importante ansiedad familiar, debemos explicar que los riesgos de las CF no aumentan con la recurrencia de estas.

La probabilidad de recurrencia se ha relacionado con los siguientes factores:

- Edad < 1 año (relación inversa edad/riesgo de recurrencia).
- Antecedentes familiares de primer grado con CF.
- Baja temperatura en la primera CF.
- Recurrencia en el mismo proceso febril (bajo umbral convulsivo).
- CF atípicas.

8.3. Riesgo de desarrollo de epilepsia

El riesgo de desarrollar epilepsia en niños con CF varía entre un 2% y un 10%, dependiendo de la duración del seguimiento y el tipo de CF. Las CF atípicas tienen un mayor riesgo de desarrollar epilepsia en comparación con las típicas, especialmente si asocian múltiples signos de

atipicidad u ocurren en un el contexto de un retraso del desarrollo neurológico.

Tienen mayor riesgo:

- < 1 año.
- A partir de la segunda CF.
- Antecedentes familiares de primer grado de epilepsia.
- CF atípicas.
- Anomalías neurológicas previas a la CF (parálisis cerebral, retraso madurativo, microcefalia).
- Primera CF tras vacunación.

- McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse WP, Phillips B, *et al.* Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:205-10.
- Mewasingh LD, Chin RFM, Scott RC. Current understanding of febrile seizures and their long-term outcomes. *Dev Med Child Neurol.* 2020;62:1245-9.
- Molinero I, Shinnar S. Febrile status epilepticus. *J Pediatr Epilepsy.* 2019;8:79-82.
- Natsume J, Hamano SI, Iyoda K, Kanemura H, Kubota M, Mimaki M, *et al.* New guidelines for management of febrile seizures in Japan. *Brain Dev.* 2017;39:2-9.
- Neligan A, Bell GS, Giavasi C, Johnson AL, Goodridge DM, Shovron SD, *et al.* Long-term risk of developing epilepsy after febrile seizures: a prospective cohort study. *Neurology.* 2012;78:1166-70.
- Vidaurre J. Complex febrile seizures: an update. *J Pediatr Epilepsy.* 2019;8:67-73.
- Vitaliti G, Castagno E, Ricceri F, Urbino A, Di Pianella AV, Lubrano R, *et al.* Epidemiology and therapeutic management of febrile seizures in the Italian pediatric emergency departments: a prospective observational study. *Epilepsy Res.* 2017;129:79-85.

BIBLIOGRAFÍA

- American Academy of Pediatrics. Subcommittee on febrile seizures. Clinical practice guidelines-febrile seizures: guideline for the neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics.* 2011;127:389-94.
- Andrade E. Simple febrile seizures: a benign phenomena? *J Pediatr Epilepsy.* 2019;8:62-6.
- Capovilla G, Mastrangelo M, Romeo A, Vigevano F. Recommendations for the management of febrile seizures. *Epilepsia.* 2009; 50:2-6.

Crisis neonatales

Salvador Ibáñez⁽¹⁾, Julián Lara Herguedas⁽²⁾

⁽¹⁾Sección de Neuropediatría. Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia

⁽²⁾Unidad de Neuropediatría. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda

Ibáñez S, Lara Herguedas J. Crisis neonatales. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:387-397.



1. INTRODUCCIÓN

Las convulsiones neonatales (CN) son el signo más frecuente y distintivo de disfunción neurológica en los primeros años de vida. Reconocerlas puede ser un desafío debido a la variabilidad en la forma de presentación, pero las características clínicas a menudo pueden proporcionar pistas valiosas sobre la etiología. Sin embargo, la mayoría de las convulsiones neonatales son subclínicas.

Si bien la mayoría de las convulsiones neonatales son causadas por eventos hipóxicos-isquémicos, accidentes cerebrovasculares, hemorragias o infecciones, aproximadamente el 15% de los pacientes requerirán algoritmos más sofisticados para el diagnóstico, incluido el cribado metabólico y genético.

Muchos recién nacidos tienen episodios clínicos paroxísticos anormales; sin embargo, la mayoría de estos eventos no son convulsiones. Se deben diferenciar las crisis convulsivas de los episodios paroxísticos no epilépticos (EPNE) por el cese del movimiento a la flexión pasiva de la extremidad o con la inmovilización o porque los EPNE se desencadenan con la estimulación y estos no se acompañan de desviación de la mirada ni de cambios autonómicos.

La incidencia global de las crisis neonatales varía de 0,7 a 2,7 por cada 1000 nacidos vivos, con tasas más elevadas en recién nacidos prematuros. La mortalidad en el periodo neonatal es de aproximadamente del 15-20%. La morbilidad neurológica incluye epilepsia, parálisis cerebral, retraso global del desarrollo y discapacidad intelectual, que pueden ocurrir juntas en los niños afectados más gravemente. En buena parte de los estudios, el mayor riesgo de aparición de epilepsia posnatal se da en el primer año de vida. El riesgo de parálisis cerebral ocurre en el 15-30% de los niños con convulsiones neonatales.

2. ETIOLOGÍA

La determinación de la etiología de las crisis neonatales es fundamental, ya que la causa de las convulsiones determina el pronóstico y el tratamiento, y muchas de las etiologías requieren un tratamiento urgente específico.

- La **encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI)** debida a un episodio de asfisia perinatal aguda o parcial prolongada es la causa más común de convulsiones neonatales y representa aproximadamente el 40-45%.

- El **accidente cerebrovascular isquémico** es la segunda causa más común de convulsiones neonatales y puede deberse a un accidente cerebrovascular isquémico arterial perinatal (PAIS, por sus siglas en inglés) o una trombosis venosa.
 - El PAIS ocurre en el territorio de la arteria cerebral media izquierda en aproximadamente 2/3 de los casos. El riesgo de PAIS es multifactorial.
 - La trombosis de un seno venoso cerebral (TSVC) con mayor frecuencia afecta el seno sagital superior o al seno transverso.
 - La ubicación de la hemorragia intracranial varía según la edad gestacional. La hemorragia intraventricular (HIV) o los infartos hemorrágicos periventriculares son las causas más comunes de convulsiones en los recién nacidos prematuros. Las hemorragias subaracnoideas y parenquimatosas también pueden causar convulsiones, mientras que las hemorragias subdurales son más comúnmente asintomáticas en los recién nacidos. Pueden ser espontáneas sin factores de riesgo identificables o estar relacionadas con TSVC, trauma del parto o malformaciones vasculares (más comúnmente malformación de la vena de Galeno). También se relacionan con mutaciones en *COL4A*, diátesis hemorrágica por deficiencia de vitamina K, oxigenación por membrana extracorpórea, trombofilias, infección o enfermedad crítica.
- La **infección del sistema nervioso central (SNC)** es una causa importante de convulsiones neonatales. Se recomienda la punción lumbar en todos los recién nacidos con convulsiones y sospecha de infección. Si el lactante está inestable hemodinámicamente, puede estar indicado el tratamiento empírico inicial para las meningocelulitis bacterianas y virales más frecuentes. Las etiologías bacterianas comunes incluyen estreptococos del grupo B y *Escherichia coli*. Las causas virales incluyen virus del herpes simple, citomegalovirus, echovirus, virus de la coriomeningitis linfocítica, enterovirus diseminado y parvovirus.
- Las **alteraciones metabólicas transitorias** incluyen hipoglucemia y alteración de electrolitos (más comúnmente, niveles anormalmente altos o bajos de sodio o calcio). En los casos más leves, la reversión de esta alteración conduce a la resolución de las convulsiones y no se requieren medicamentos anticonvulsivos. Sin embargo, la hipoglucemia grave puede provocar una lesión cerebral permanente en las regiones parietal y occipital y dar lugar a convulsiones neonatales difíciles de tratar.
- Las **síndromes epilépticos neonatales genéticamente determinados** representan aproximadamente 1 de cada 8 recién nacidos con convulsiones. Estos síndromes de epilepsia pueden estar relacionados con malformaciones cerebrales o con etiologías genéticas. Las causas genéticas más comunes de la epilepsia neonatal son las canalopatías, especialmente en el gen *KCNQ2*.
- **Convulsiones neonatales en prematuros.** Se sabe que el cerebro neonatal es más propenso a las convulsiones y su prevalencia aumenta en los prematuros. Las etiologías más frecuentes son la EHI en el 47,3%, la

hemorragia cerebral en el 32,9%, los trastornos metabólicos transitorios en el 9,2% y la infección en el 3,9%.

- En algunos **errores congénitos del metabolismo (ECM)**, las crisis son un síntoma destacado; en otros, son un hallazgo más en un niño con enfermedad neurológica crónica. Debemos pensar en aquellos que son tratables, como las convulsiones sensibles a piridoxina, biotina, ácido folínico y piridoxal fosfato, el déficit de proteína transportadora de glucosa cerebral, el déficit de serina y el déficit de creatina cerebral.
- Hay que preguntar por los **antecedentes familiares** de convulsiones y epilepsia. También hay que preguntar por el uso de medicación materna; los inhibidores selectivos de la captación de serotonina o inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina durante el embarazo puede producir un síndrome de abstinencia con convulsiones de inicio temprano, junto con nerviosismo y mala alimentación.

3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las crisis convulsivas clínicamente evidentes más fiables son las convulsiones focales clónicas o focales tónicas. Las convulsiones neonatales sintomáticas agudas no se generalizan en el inicio clínico o electrográfico. Los recién nacidos pueden tener convulsiones clónicas multifocales, en las que hay movimientos clónicos simultáneamente en todas las extremidades. Los cambios paroxístmicos autonómicos a veces pueden asociarse con convulsiones. Se requiere la monitorización EEG para el diagnóstico y la cuantificación precisos de las convulsiones neonatales.

4. CLASIFICACION DE LAS CRISIS NEONATALES

La clasificación de Mizrahi sobre convulsiones neonatales y la clasificación de convulsiones ILAE 2017 constan de cuatro dominios: **presentación clínica** (eventos de alto riesgo o sospechosos clínicos), **diagnóstico** (con EEG), **manifestación** (con o sin manifestación clínica) y **tipos de crisis con signos clínicos** (motores: automatismos, clónicos, espasmos epilépticos, mioclónicos, secuenciales y tónicos; no motores: paro autonómico y conductual; y no clasificados) o sin signos clínicos (solo electrográfico).

4.1. Según el momento de inicio de las convulsiones

- Las crisis convulsivas asociadas a la **EHI** ocurren en el **primer día de vida**.
- Las convulsiones neonatales que ocurren **hasta 72 horas después del nacimiento** son predominantemente sintomáticas agudas y pueden estar asociadas con accidente cerebrovascular o malformaciones cerebrales, meningitis bacteriana, infección intrauterina, VIH en recién nacidos prematuros, abstinencia de fármacos y ECM.
- Las convulsiones neonatales que ocurren **hacia el final de la primera semana de vida** en neonatos por lo demás sanos pueden indicar un trastorno genético.
- **Síndromes epilépticos neonatales** (The International League Against Epilepsy, ILAE):
 - Epilepsia neonatal familiar benigna.
 - Encefalopatía mioclónica temprana.
 - Encefalopatía epiléptica infantil temprana (síndrome de Ohtahara).

- Epilepsias genéticas adicionales.
- Epilepsias relacionadas con malformaciones congénitas del cerebro.

4.2. Según la semiología de las convulsiones

- Las verdaderas convulsiones **mioclónicas** deben suscitar sospechas de un trastorno metabólico como hiperglicinemia no cetósica (HNC), deficiencia de sulfito oxidasa (SOD), acidemia propiónica y epilepsia dependiente de vitamina B₆.
- Las convulsiones **clónicas focales** apuntan a una lesión cortical focal, como accidente cerebrovascular, hemorragia intracraneal y displasia cortical.
- Se debe sospechar que los lactantes con **convulsiones tónicas** tienen un síndrome de epilepsia genética (*KCNQ2*, *PEX*, *ARX*, *CDKL5*, *SPTAN*, etc.).
- Los **espasmos epilépticos** en los recién nacidos son raros; en su mayoría se encuentran en ECM, malformaciones corticales o encefalopatía de inicio temprano.
- Se han descrito casi todos los tipos de convulsiones en neonatos con EHI, pero una gran proporción será solo electrográfica.

4.3. Errores congénitos del metabolismo (ECM) que cursan con crisis neonatales (Tabla 1)

Los ECM se manifiestan en este periodo de forma bastante inespecífica. En la **Tabla 2** se encuentran signos y síntomas acompañantes de la CN que ayudan a la sospecha de un ECM.

El **HNC** se caracteriza por coma, hipotonía y sacudidas mioclónicas, en ocasiones en las primeras horas de vida. El EEG inicial muestra un patrón de brote-supresión y el índice de glicina LCR/suero está elevado.

La **SOD** aislada o combinada con déficit de xantina oxidasa (déficit de cofactor molibdeno) produce hipotonía, crisis, sacudidas mioclónicas, microcefalia y dismorfia. El sulfittest en orina fresca detecta sulfituria, y si asocia déficit de xantina oxidasa, habrá además hipouricemia.

Los **trastornos peroxisomales generalizados** presentan al nacer hipotonía severa, dismorfia facial y crisis precoces, y los ácidos grasos de cadena muy larga están elevados.

Diversas **enfermedades mitocondriales** (déficit de piruvato deshidrogenasa, depleción de ADN mitocondrial, aciduria glutárica tipo II) pueden presentar crisis neonatales, además de otros síntomas propios del déficit energético.

Las crisis son la manifestación más importante de la **dependencia de piridoxina y de ácido folínico**, y ambas deben considerarse en niños < 1 año con crisis refractarias.

También pueden ser causa de crisis neonatales algunos **defectos de neurotransmisión** (alteraciones del tono y de la postura, movimientos oculares anormales y síntomas autonómicos), los **trastornos del metabolismo de la biotina** y algún caso de **déficit de adenilosuccinasa**. También pueden observarse crisis sintomáticas agudas por **hipoglucemia** (defectos de betaoxidación, glucogenosis, defectos de gluconeogénesis e hiperinsulinismo).

Otros ECM con crisis menos destacadas son: la deficiencia de metilentetrahidrofolato re-

Tabla 1. 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	Multitud de crisis (mioclónicas)	vanillactato	B ₆ perfil ↓piridoxamina	↓PLP, sec NT abn		PNPO
Hipofosfatasa			↓AP, B ₆ perfil, ↑PLP	¿↓PLP?		TNSALP
MOCOD, ISOD	Crisis tónicas, clónicas, mala alimentación, dismorfia	Sulfocisteina ↑AAS, ↑P6C	↓ácido úrico	↑AASA, P6C ↓PLP, ↑PA	Edema cerebral Leucomalacia quística	MOCS1, MOCS2, GPNH
HNC	Coma, hipotonía, crisis mioclónicas		Aminoácidos (glicina)	Aminoác. (glicina) LCR/pl > 0,004		4-sistema de descenso enzimático
Aciduria orgánica		Perfil de ácidos orgánicos	Aminoácidos			...
Síndromes CDG			Enfoque isoelectrónico transferrina			Frecuente en CDG tipo II
Síndrome de Zellweger	Hipotonía severa, dismorfia		VLCFA, PA, ácido fitánico, ácido pristánico			gen PEX 1-13
Deficiencia de adenilsuccinato liasa		Purinas				ADSL

LCR: líquido cefalorraquídeo; **HNC:** hiperglicemia 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-amino adípico semialdehído; **PA:** ácido propiónico; **P6C:** ácido Δ1-piperidein 6-carboxílico; **AP:** fosfatasa alcalina; **VLCFA:** ácidos grasos de cadena muy larga; sec: secundario; **NT:** neurotransmisor.

ductasa (encefalopatía progresiva, apneas, microcefalia y homocistinuria), los trastornos del metabolismo del ácido fólico y de la vitamina B₁₂, algunas enfermedades lisosomales (enfermedad de Gaucher tipo II, enfermedad de Niemann-Pick tipos A y C) y otras aminoacidopatías, acidurias orgánicas y trastornos del ciclo de la urea.

5. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La historia clínica y el examen físico minuciosos, junto con las pruebas rápidas de laboratorio, como la prueba de glucosa en el lugar de atención, la evaluación sistemática de infecciones y la neuroimagen urgente pueden identificar con precisión la etiología de la mayoría de

Tabla 2. Cuándo sospechamos que existe un error congénito del metabolismo (ECM).

Convulsiones o encefalopatía 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
Semiología de las 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

los casos. Las pruebas complementarias deben de ir orientadas; hay un primer nivel de pruebas complementarias que incluye pruebas analíticas, despistaje de infección, estudio metabólico

de primera línea, EEG y pruebas de neuroimagen; y un segundo nivel de pruebas en función de la orientación diagnóstica (**Tabla 3**).

El **gold standard** para el diagnóstico de convulsiones neonatales es la monitorización prolongada con **EEG multicanal (EEGc)**.

Una convulsión de EEG se define como un patrón anormal de amplitud >2 mV, clara evolución de la morfología o ubicación y una duración > 10 s. Las convulsiones individuales deben estar separadas por al menos 10 s de EEG interictal. Dado que las convulsiones neonatales individuales rara vez se prolongan, pero suelen ser frecuentes, la definición de estado epiléptico es > 30 min acumulativos de convulsiones en un periodo de 1 h.

El EEG de montaje reducido más común, **EEG de amplitud integrada (EEG_a)**, combina canales de EEG simples o dobles con procesamien-

Tabla 3. Exámenes complementarios.

	Primera línea	Segunda línea
Clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Historia clínica • Exámenes neurológicos 	<ul style="list-style-type: none"> • Valoración por Oftalmología • Ensayo piridoxina, piridoxal-P, biotina, ácido fólico (recogida previa de muestras)
Sangre	<ul style="list-style-type: none"> • Sodio, potasio, glucosa, calcio, magnesio, función hepática, amonio, lactato, piruvato, gasometría, aminoácidos • Screening metabólico neonatal • Serología TORCH 	<ul style="list-style-type: none"> • Carnitina, acilcarnitinas, biotinidasa, CDG, ácidos grasos de cadena larga, hidrolasas acidas • Test genéticos de epilepsia
Orina	<ul style="list-style-type: none"> • Cultivo de orina • Tóxicos 	Cuerpos reductores, sulfitos, ácidos orgánicos, guanidinoacetato, creatina, alfa-AASA
LCR	<ul style="list-style-type: none"> • Glucosa, proteínas, células, lactato, amonio • Tinción Gram, cultivo • PCR herpes y otros virus 	<ul style="list-style-type: none"> • Aminoácidos • Neurotransmisores
Imagen	<ul style="list-style-type: none"> • RM craneal / Angio-RM • Ecografía cerebral 	RM espectroscopia

to de señales para generar una visualización simplificada en un monitor de cabecera. Las principales ventajas del EEGa son la facilidad de aplicación de los electrodos y la disponibilidad de interpretación de la traza junto a la cama en tiempo real. Aunque el EEGa puede ser una herramienta complementaria muy útil, no puede considerarse equivalente a la monitorización de EEGc. La sensibilidad del EEGa para la detección de crisis epilépticas neonatales depende del nivel de experiencia del usuario, la posición de los electrodos y la duración, amplitud, carga y localización de las crisis.

Un patrón de fondo normal en un bebé con un examen neurológico sin complicaciones y convulsiones motoras puede sugerir una epilepsia neonatal familiar autolimitada.

Se recomienda monitorización EEG durante la hipotermia, y si es posible, durante el período de recalentamiento.

En los recién nacidos con convulsiones sintomáticas agudas, la **resonancia magnética (RM)** es importante para identificar la causa de las convulsiones y es útil para comprender el pronóstico y el resultado del desarrollo. La **espectroscopia de resonancia magnética (ERM)** puede aportar información adicional midiendo de manera no invasiva los niveles de metabolitos del SNC como N-acetilaspártato (NAA), colina, creatina y lactato. Los picos anormales de lactato, piruvato o aminoácidos pueden indicar errores congénitos del metabolismo y la ERM puede guiar la detección de enfermedad mitocondrial en recién nacidos con RM normal. Además, la ERM tiene el potencial de aportar información relevante para el pronóstico en la EHI.

6. CLAVES DIAGNÓSTICAS

Las CN son especialmente difíciles de identificar únicamente mediante observación clínica. De hecho, se sabe que más de la mitad de ellas son subclínicas. Los patrones de movimiento de los recién nacidos están condicionados por estructuras subcorticales, por lo que las descargas eléctricas corticales no producirán un movimiento o un cambio en la conducta que sea fácilmente reconocible. Es conocido que incluso neonatólogos experimentados pueden confundir las CN con otro tipo de movimientos no convulsivos en los neonatos, lo que puede ocasionar retraso en el inicio de tratamiento o sobret ratamiento con fármacos que no están exentos de efectos secundarios.

Algunos movimientos paroxísticos que pueden ser sugestivos de CN son: movimientos focales tónicos o clónicos, *mioclonus*, posturas tónicas, desviación intermitente y forzada de la mirada, movimientos orales estereotipados (“chupeteo”), movimientos de pedaleo o natación y episodios paroxísticos de alteración autonómica (apnea, rubefacción, taquicardia...). Los pacientes con episodios sugestivos deben ser evaluados mediante monitorización EEG hasta que se recojan varios de estos episodios, por lo que, en ocasiones, será recomendable realizar un registro EEG prolongado o continuo.

Las mioclonías neonatales benignas del sueño constituyen una entidad clínica bien definida, que afecta a neonatos con examen neurológico y desarrollo psicomotor normales, y que se caracterizan por mioclonías repetitivas presentes únicamente durante el sueño, con EEG normal y de curso benigno, desapareciendo los episodios antes de los seis meses de vida. Las mioclonías pueden ser bilaterales o localizadas, rítmicas o

arrítmicas, e incluso migratorias o multifocales. Ocurren frecuentemente en racimo (clúster) de varias sacudidas, que se repiten a una frecuencia de 1 a 5 por segundo, durante varios segundos. Estas mioclonías desaparecen siempre al despertar y no alteran las etapas del sueño.

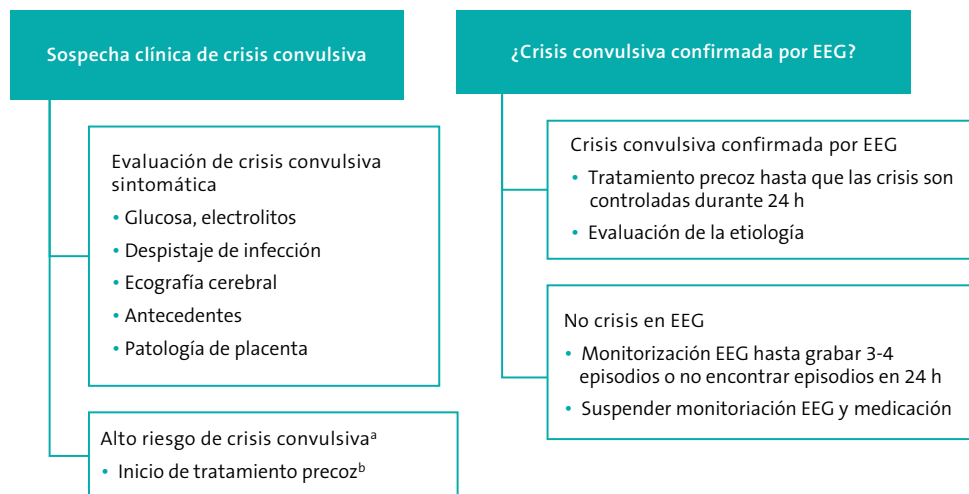
7. TRATAMIENTO

En primer lugar, cabe señalar que las CN serán, en muchas ocasiones, secundarias a trastornos metabólicos, hidroelectrolíticos o a infecciones, por lo que debemos ser capaces de identificar correctamente estas causas y corregirlas o abordarlas. La hipoglucemia transitoria o persistente se considera con niveles por debajo de 40 mg/dl en las primeras 72 horas de vida y por debajo de 60 mg/dl posteriormente. Las alteraciones electrolíticas, como la hipocalce-

mia precoz y tardía, con cifras de calcio total inferior a 7 mg/dl o 1 mg/dl de calcio iónico. La hipomagnesemia, con cifras inferiores a 1 mEq/l; la hipo o hipernatremia, con niveles < 120 o > 150 mEq/l, respectivamente. Entre las causas infecciosas, están las bacterias como el estreptococo del grupo B y *E. coli*; infecciones por toxoplasmosis y encefalitis virales causadas por herpes simple, coxsackie o citomegalovirus (Figura 1).

Aunque la actitud recomendada ante un neonato con CN es esperar a la confirmación mediante EEG antes de iniciar el tratamiento, en ciertos pacientes, como en aquellos en los que se sospeche una encefalopatía o en los que las crisis son muy persistentes (por ejemplo, focales muy repetitivas), el tratamiento con antiepilépticos se debe iniciar sin demora, sin esperar a realizar EEG (Tabla 4 y Figura 2).

Figura 1. Evaluación y manejo inicial de las crisis neonatales.



^a Sospecha o confirmación de daño cerebral, encefalopatía, crisis convulsivas en EEG, primeras 72 h de vida.

^b Corrección de las alteraciones electrolíticas y de la glucosa. Inicio de tratamiento con fármacos antiepilépticos, según protocolo.

Tabla 4. Secuencia de tratamiento en las crisis neonatales.

<p>1. Fenobarbital (IV) (Luminal®, amp. 200 mg/1 ml) 20 mg/kg/dosis única de carga y 5 mg/kg/día en 2 dosis de mantenimiento (para administrarlo IV efectuar dilución 1 ml Luminal® + 9 ml agua bidestilada, pasar lento < 60 mg/min)</p>
<p>2. Levetiracetam (IV) (Kepra®, amp. 500 mg) 60 mg/kg dosis única de carga y seguir a dosis de 40-80 mg/kg/día (oral o IV) en 2 o 3 dosis diarias</p>
<p>3. En estatus refractario o EEG interictal gravemente alterado, se deberá siempre intentar piridoxina IV (Benadón®, amp. 300 mg/2 ml), 100 mg, aunque se podría repetir la dosis hasta 500 mg. Administrar bajo monitorización y con el material de ventilación preparado, ya que la apnea es frecuente en respondedores</p> <p>Si no se obtiene respuesta, en 12-24 horas intentar sucesivamente (recoger previamente muestras de sangre/orina para estudios metabólicos):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Piridoxal 5-P (30-50 mg/kg/día oral o IV) • Biotina 20 mg IM/oral (Medebiotin Forte® amp. 5 mg/1 ml) • Ácido folínico 0,5-1 mg/kg/día en 2 dosis (oral)
<p>4. De no responder se cambia a fenitoína sódica (EV) (Fenitoína Rubió®, vial 250 mg) 20 mg/kg/dosis con una velocidad de inyección de 10 mg/min y dosis de mantenimiento 7 mg/kg/día en 2 dosis IV o en 3-4 dosis oral (solución)</p>
<p>5. Si no ceden las convulsiones y son muy persistentes (estatus convulsivo), se pueden plantear dos alternativas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Midazolam IV (Midazolam Braun®, amp. 50 mg, dosis de carga de 0,2 mg/kg, seguido de perfusión continua de 0,05 mg/kg/h). Es probable que sea necesaria ventilación asistida • Lidocaína IV (Lidocaína®, vial 1% 5 ml, 2% 2 ml, 5% 10 ml), 2 mg/kg en dosis única de entrada y mantenimiento 1-6 mg/kg/h junto a fenobarbital EV (7 mg/kg/día, en 2 dosis). No se recomienda el uso de lidocaína en pacientes con cardiopatía o si han recibido fenitoína, debido al riesgo de arritmia. No se recomienda mantener lidocaína más de 48 horas
<p>6. Si finalmente no cede el estado de mal, iniciaremos tiopental IV (Tiobarbital®, vial 0,5 g), 3 mg/kg de entrada y mantenimiento 1-6 mg/kg/h, junto a las medidas habituales de soporte vital y cerebral. Las dosis se titularán para obtener trazado de paroxismo-supresión, que se mantendrá al menos 24 horas. Monitorizar bradicardia, hipotensión, íleo paralítico</p>

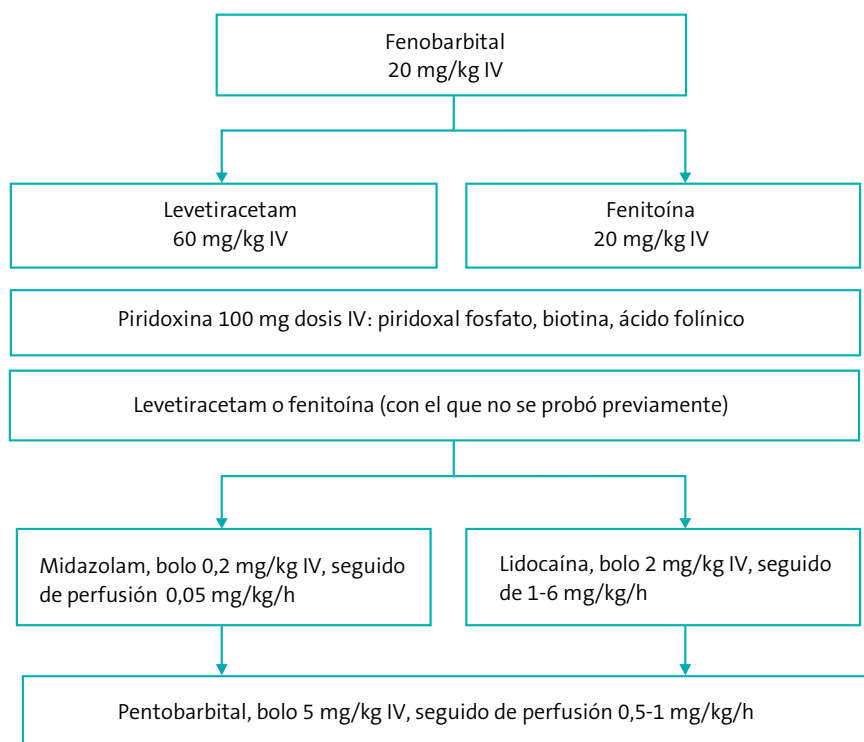
El **fenobarbital** sigue siendo el fármaco de primera línea más utilizado en CN en la actualidad. Pese a ello, existe gran controversia debido a los potenciales efectos secundarios que provoca, como sedación, apoptosis neuronal en modelos de ratón y trastornos de memoria a largo plazo. Es eficaz en un 50% de los casos, tras administrar una dosis de 20 mg/kg. Algunos factores, como las CN secundarias a ictus hemorrágico o aquellas que ocurren en grandes prematuros, se han asociado con peor respuesta a fenobarbital. Los pacientes con encefalopatía hipóxico-isquémica que no responden a fenobarbital tienden a presentar peor pronóstico neurológico, peor control de crisis y alteraciones más graves en la RM cerebral.

El **levetiracetam** se ha postulado como una buena alternativa al fenobarbital, pero siguen siendo necesarios más estudios que avalen su eficacia y su seguridad en este rango de edad. Como ventajas, tiene presentación oral e intravenosa y ha demostrado ser seguro y eficaz en niños más mayores.

En estatus refractario o EEG muy alterado se recomienda en este paso administrar piridoxal 5 fosfato, biotina y ácido folínico.

La **fenitoína** intravenosa tiene una eficacia similar al fenobarbital, pero su farmacocinética es muy impredecible en neonatos. Algunos efectos secundarios característicos, como la

Figura 2. Algoritmo de tratamiento de crisis epilépticas neonatales.



hipotensión y las arritmias cardíacas, han relegado a este fármaco a una posición de segunda o tercera línea.

El 66% de los pacientes con CN presentará una respuesta incompleta a los fármacos mencionados. No existen suficientes estudios que avalen la superioridad de unos tratamientos respecto a otros, y existen importantes diferencias según los centros. Una opción muy extendida en pacientes con CN resistentes a fármacos o en caso de estatus convulsivo es el uso de perfusión continua de **midazolam**.

Respecto a la duración del tratamiento, si las crisis han sido agudas sintomáticas, no existe

un claro consenso actualmente, aunque lo más habitual es simplificar al máximo el tratamiento al alta (idealmente, 1 o 2 fármacos) y retirar tras un periodo de días o semanas.

En pacientes con epilepsia de causa metabólica, puede ser necesario el uso de cofactores. Habitualmente, en caso de crisis refractarias en las que se desconoce la causa, se realiza una prueba con vitaminas que incluye piridoxina o piridoxal fosfato, biotina y ácido fólico. Algunos pacientes se pueden beneficiar de un tratamiento dietético, como en la NKH.

En los niños con epilepsia relacionada con los genes *KCNQ2* y *KCNQ3* se recomienda un

manejo precoz con fármacos bloqueantes del calcio, como carbamazepina u oxcarbazepina. Estos pacientes presentan un cuadro sugestivo, con crisis tónicas, clonías de miembros y cambios en el patrón respiratorio o en la frecuencia cardíaca. Pueden tener un registro EEG de paroxismo-supresión o presentar registro intercrítico normal.

BIBLIOGRAFÍA

- Glass HC, Shellhaas RA, Tsuchida TN, Chang T, Wusthoff CJ; Neonatal Seizure Registry study group. Seizures in preterm neonates: a multi-center observational cohort study. *Pediatr Neurol* 2017;72:19-24.
- Hart AR, Pilling EL, Alix JJP. Neonatal seizures-part 2: aetiology of acute symptomatic seizures, treatments and the neonatal epilepsy syndromes. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2015;100:226-32.
- Hellström-Westas L, Boylan G, Ågren J. Systematic review of neonatal seizure management strategies provides guidance on anti-epileptic treatment. *Acta Paediatr.* 2015;104:123-9.
- Pisani F, Spagnoli C. Acute symptomatic neonatal seizures in preterm neonates: etiologies and treatments. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018;23:191-6.
- Ramantani G, Schmitt B, Plecko B, Pressler RM, Wohlrab G, Klebermass-Schrehof K, *et al.* Neonatal seizures-Are we there yet? *Neuropediatrics.* 2019;50:280-93.
- Sharpe C, Reiner GE, Davis SL; NEOLEV2 investigators. Levetiracetam versus phenobarbital for neonatal seizures: a randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2020;145:e20193182.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, *et al.* ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58:512-21.
- Soul JS. Acute symptomatic seizures in term neonates: Etiologies and treatments. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018;23:183-90.
- Vasudevan C, Levene M. Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2013;18:185-91.
- Ziobro J, Shellhaas RA. Neonatal seizures: diagnosis, etiologies, and management. *Semin Neurol.* 2020;40:246-56.

Epilepsia en el lactante

Víctor Soto Insuga⁽¹⁾, Elena Miravet Fuster⁽²⁾, Rocío Sánchez Carpintero⁽³⁾

⁽¹⁾Servicio de Neuropediatría. Hospital Niño Jesús. Madrid
⁽²⁾Unidad de Neuropediatría. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.

⁽³⁾Servicio de Neuropediatría. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona-Madrid

Soto Insuga V, Miravet Fuster E, Sánchez Carpintero R. Epilepsia en el lactante. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:399-407.



1. INTRODUCCIÓN

La epilepsia de inicio en el primer año de vida, además de tener una incidencia mayor que en el resto de la infancia, tiene implicaciones importantes en el desarrollo del niño. La mayoría de los lactantes que presentan una primera crisis acudirán a Urgencias o a Atención Primaria, y por ello es importante la preparación del pediatra para el reconocimiento y manejo inicial del síndrome epiléptico de que se trate. En un primer momento, lo urgente es reconocer aquellas etiologías que impliquen un manejo específico y del cual dependa el pronóstico (Figura 1).

En el primer año de edad encontramos una gran variedad de etiologías y síndromes epilépticos, y a esto se añade que, en muchos casos, se relacionan con afectación del neurodesarrollo. Asimismo, la indicación y elección del tratamiento antiepiléptico dependerá de múltiples factores, como el tipo de crisis, el patrón electroencefalográfico, la edad, las comorbilidades asociadas y la etiología. Debido a esta complejidad, salvo en algunos casos de crisis sintomáticas agudas, cualquier lactante con crisis epilépticas debe ser valorado por un neuropediatra.

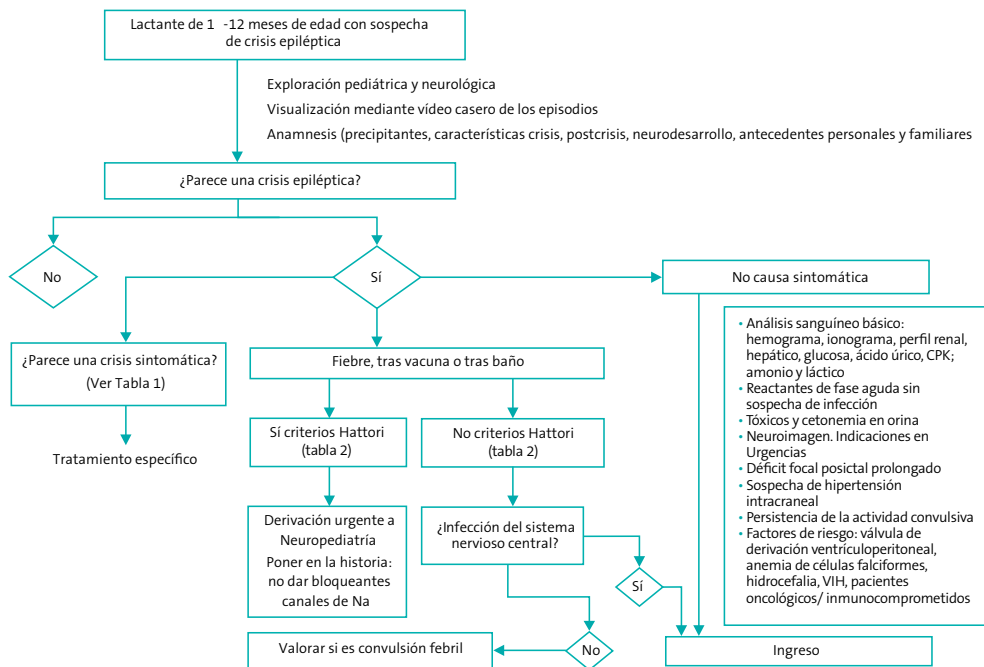
2. CRISIS OCASIONALES

Las crisis sintomáticas agudas son crisis epilépticas debidas a un desencadenante (Tabla 1). En todos esos casos no estamos hablando de epilepsia como un trastorno crónico por la tendencia del cerebro a producir crisis epilépticas, sino que hablamos de crisis ocasionales, que no deben ser tratadas con antiepilépticos de forma crónica. Es importante conocer sus causas, porque en la urgencia se deben descartar y tratar.

3. ENCEFALOPATÍAS EPILÉPTICAS Y DEL NEURODESARROLLO

Las encefalopatías epilépticas se definen como aquellas epilepsias en las que la actividad epiléptica por sí misma (en forma de crisis repetidas o actividad epileptiforme interictal) se relaciona con un estancamiento o regresión en el desarrollo; se tiende a añadir “y del neurodesarrollo” porque la causa que produce la epilepsia es también en muchos casos la causa de la afectación del neurodesarrollo, además de lo que puedan las crisis empeorar el cuadro. En el primer año de vida se distinguen varios tipos.

Figura 1. Protocolo de actuación ante primera crisis en lactante menor de un año



3.1. Síndrome de West (síndrome de espasmos infantiles)

Se trata de una encefalopatía epiléptica de inicio por debajo de los 2 años de vida, con mayor probabilidad de aparición entre los 4 y los 12 meses. Se caracteriza por la presencia de un tipo de crisis denominada espasmos epilépticos, por una regresión o estancamiento del desarrollo psicomotor y por la presencia de un patrón de hipsarritmia en el electroencefalograma (EEG). Los espasmos consisten en contracciones musculares breves, que ocurren en agrupaciones de varios de ellos y se repiten, cada 5-10 segundos, durante unos 5-10 minutos. A la observación se aprecia una detención de la actividad del niño, seguida inmediatamente de flexión o de exten-

sión y elevación de los brazos, con una flexión del tronco a la altura de la cadera, muchas veces acompañada de una flexión de la cabeza hacia adelante. Con frecuencia ocurren al despertar, aunque se pueden dar en cualquier momento del día. Es importante prestar atención a las descripciones de los padres y pedirles una grabación de móvil, pues solo con la descripción es fácil confundirlos con cólicos del lactante o reflujo gastroesofágico, y la omisión de un tratamiento precoz va a tener repercusiones en el desarrollo psicomotor y cognitivo ulteriores. Otro dato generalmente presente, por el cual se debe preguntar a la familia, es que desde el inicio de los episodios el lactante pierde interés por las personas, la mirada deja de tener un sentido social y puede haber una regresión de hitos del

Tabla 1. Causas de crisis agudas sintomáticas.

Causas de crisis agudas sintomáticas
Hipoglucemia
Hiponatremia
Hipernatremia
Hipocalcemia
Hipomagnesemia
Deshidratación
Causas infecciosas: meningitis, encefalitis
Intoxicaciones: isoniacida, betabloqueantes, teofilina, fitoterapia, entre otros
Hipertensión arterial
Síndrome hemolítico urémico.
Anoxia cerebral aguda: intoxicación por CO, ahogamiento, parada cardiorrespiratoria
Retirada brusca de antiepilepticos: fenobarbital, benzodiazepinas
Traumatismos craneoencefálicos, maltrato infantil
Accidente cerebrovascular, hemorragia cerebral
Descompensación metabólica en enfermedades metabólicas
Crisis parainfecciosas

desarrollo psicomotor ya conseguidos. En algunos lactantes, el desarrollo ya estaba afectado por la patología perinatal que causa los espasmos. Está indicado hacer un vídeo-EEG, a ser posible que incluya sueño, para valorar la tercera característica del síndrome de West, que es la hipsarritmia, un trazado electroencefalográfico de gran amplitud, en el que no se reconoce el ritmo de base y con descargas epileptiformes multifocales. Esta característica en el EEG en algunos pacientes puede estar ausente, presentando un trazado multifocal y, en otros, verse de forma fraccionada durante el sueño. Las causas del síndrome de West pueden ser: patología estructural cerebral (infartos perinatales, malformaciones congénitas de la corteza cerebral,

encefalopatía hipoxoisoquémica, etc.), enfermedades metabólicas o alteraciones genéticas (gen *STXBP1*, *CDKL5*, *ARX*, entre muchos otros).

El tratamiento debe ser instaurado con rapidez, pues hay una relación inversa entre el tiempo de control de los espasmos y la evolución cognitiva y de control de crisis, por lo que es urgente que sea visto por Neuropediatría lo antes posible. Los tratamientos de primera línea son hormonales (ACTH o corticoides orales) o vigabatrina (de primera elección en síndrome de West secundario a esclerosis tuberosa). La dieta cetogénica es una opción si fallan los fármacos de primera línea.

3.2. Síndrome de Dravet

Se trata de una encefalopatía con epilepsia causada en el 90% de los casos por alteraciones en el gen *SCN1A*. La edad de presentación está entre los 2-4 meses y 1 año y ocurre en un lactante con desarrollo psicomotor normal durante el primer año de vida. Cursa con crisis epilépticas refractarias, enlentecimiento del desarrollo psicomotor a partir del primer año de vida y alteraciones conductuales y de motricidad. Las crisis pueden estar desencadenadas por febrícula, una vacuna que da una leve reacción o incluso por el cambio de temperatura producido por un baño en agua caliente. Las primeras suelen ser clónicas, con frecuencia de un hemicuerpo, pero pueden ser de una sola extremidad o generalizadas desde el principio. Suelen durar más de 10 minutos y es fácil que aparezca una segunda crisis en menos de un mes. A partir del segundo año de vida aparecen con frecuencia otros tipos de crisis: mioclónicas, ausencias atípicas o crisis parciales.

El reconocimiento por el pediatra es esencial para lograr un diagnóstico temprano que impida la administración de fármacos contrain-

dicados, que son aquellos cuyo mecanismo de acción implica una inhibición de canales de sodio voltaje-dependientes (carbamec-pina, oxcarbacepina, lamotrigina, fenitoína o lacosamida). No obstante, habitualmente se diagnostica de forma errónea como una convulsión febril. Para lograr diferenciar estas crisis de una convulsión febril, es útil la puntuación desarrollada por Hattori *et al.* (Tabla 2) que diferencia entre crisis con fiebre en el primer año de vida de aquellas que pueden ser debidas a un síndrome de Dravet. Una puntuación de 5 o más, sin tener en cuenta los resultados de la genética, tiene bastante sensibilidad y especificidad para diagnosticar Dravet, y hay pacientes que alcanzan esa puntuación con solo la primera crisis. Se deben remitir al neuropediatra en un plazo breve de tiempo, pues la segunda crisis suele ocurrir en menos de un mes y es frecuente que durante los primeros 4 años de vida tengan estatus convulsivos.

El tratamiento se inicia habitualmente con ácido valproico (VPA), al que suele ser necesario añadir otro fármaco por mal control. Hay evidencia de que la triterapia con VPA, estiripentol y clobazam, disminuye las crisis generalizadas clónicas y, por tanto, los estatus. Otros fármacos que se han demostrado útiles son topiramato, cannabidiol y la fenfluramina.

3.3. Epilepsia del lactante con crisis focales migratorias

Este tipo de epilepsia es poco frecuente y de mal pronóstico. Cursa con tres fases: la inicial, con crisis focales que se van haciendo cada vez más frecuentes; la fase de tormenta, con crisis cuasicontinuas fármaco-resistentes de origen multifocal en forma de agrupaciones de 5-30 crisis varias veces al día; y una tercera

Tabla 2. Criterios de Hattori para crisis febril en el primer año de vida (para fuera de Japón y sin contar con el estudio genético).

Criterio clínico	Puntuación
Inicio de la crisis con fiebre antes de los 7 meses	2
Número ≥ 5 de crisis en el primer año	3
Hemiconvulsión	3
Crisis de + 10 minutos de duración	3
Mioclonía	1

Cumple criterios si la puntuación es ≥ 5

fase crónica, a partir del año de edad, con menos crisis o desencadenadas solo en periodos de infecciones intercurrentes. Para el pediatra, la clave es identificar la entidad en sus inicios. Las primeras crisis ocurren en el primer semestre de vida. Pueden ser crisis focales motoras, fáciles de identificar, pero también episodios de enrojecimiento facial o cianosis, movimientos masticatorios o apneas, que pueden no ser identificados como crisis si no se conoce la semiología. A veces, los padres relatan de forma espontánea solo las crisis motoras y es necesario inquirir también sobre las otras manifestaciones para tener el cuadro mejor caracterizado. El pronóstico de desarrollo cognitivo es malo. Esta epilepsia está causada por diversas alteraciones genéticas que se encuentran hasta en el 60% de los casos (genes *KCNT1*, *SCN2A*, principalmente). Responde mal a los tratamientos antiepilépticos, aunque hay casos aislados de respuesta a dieta cetogénica, bromuro, estiripentol, clobazam y levetiracetam.

3.4. Encefalopatías epilépticas de causa metabólica

La epilepsia es un síntoma frecuente de los errores congénitos de metabolismo (ECM) aunque estos representan la causa de la epilepsia en el

primer año solo en el 5-7% de los casos. Los ECM no suelen manifestarse únicamente con crisis, sino que suelen presentar una afectación multisistémica. Hay algunos datos clínicos que debieran hacernos sospechar de una epilepsia metabólica como son: organomegalias, afectación sistémica, rasgos dismórficos, consanguinidad, regresión o curso fluctuante de la epilepsia, refractariedad a los fármacos antiepilépticos o la asociación de trastornos de movimiento.

Es fundamental su identificación, porque actualmente hasta en el 97% de estos trastornos se puede iniciar un tratamiento específico que puede mejorar y en muchos casos revertir los síntomas neurológicos progresivos que asocian los ECM. Entre las epilepsias metabólicas en las que no debiera demorarse un tratamiento específico metabólico se encuentran: la epilepsia dependiente de piridoxina (teniendo en cuenta que algunas epilepsias son respondedoras al uso de piridoxina aunque no sea por alteración del gen de la antiquitina), déficit de piridoxamina, déficit de transportador de glucosa cerebral (GLUT1), déficit del metabolismo del folato cerebral, déficit de serina, déficit de creatina cerebral, trastornos mitocondriales, déficit del cofactor de molibdeno, enfermedad de Menkes, así como diferentes aminoacidopatías y acidurias orgánicas, entre otras. De hecho, ante un lactante con una epilepsia de causa desconocida, y hasta poder descartar una causa metabólica, muchos autores recomiendan usar de forma empírica piridoxina (30 mg/kg/día cada 8 horas), piridoxal fosfato en caso de no respuesta a la vitamina B₆ (30-60 mg/kg/día) y biotina (10 mg/día).

Clásicamente, el estudio de los ECM en un lactante con epilepsia implica la combinación de diferentes pruebas que incluyen: estudios

metabólicos en sangre, orina y líquido céfalo-raquídeo (LCR), pruebas de neuroimagen y biopsias de tejidos (Tabla 3). Actualmente muchos de estos trastornos pueden ser estudiados mediante técnicas genéticas y puede que en los próximos años, gracias al desarrollo, abaratamiento y rapidez de las investigaciones genéticas, estas sean la primera prueba para descartar una epilepsia de causa metabólica.

3.5. Otras encefalopatías epilépticas de causa genética

Actualmente se conocen más de 100 genes que pueden causar encefalopatías epilépticas y del desarrollo en el primer año de vida, que incluyen *STXBP1*, *ARX*, *SLC25A22*, *KCNQ2*, *CDKL5*, *SCN1A*, *SCN2A*, *STXBP1*, *POLG*, *SC2A1*, y *PCDH19*, entre muchos otros. Estas alteraciones genéticas son la causa tanto de la alteración del desarrollo como de la epilepsia, la cual puede, además, contribuir al deterioro del desarrollo psicomotor. Por tanto, con el control de las crisis, que en muchos casos son refractarias, solo podremos disminuir pero no revertir la afectación en el neurodesarrollo en la mayoría de los casos, por lo que es necesario seguir desarrollando terapias específicas y dirigidas que intenten tratar la causa genética y fisiopatológica de la epilepsia (medicina de precisión).

Parece que las técnicas de secuenciación masiva (paneles genéticos o exomas clínicos dirigidos) han conseguido que la tasa de diagnóstico en las epilepsias del lactante no estructurales pase de ser < 10% hasta > 25%. Los beneficios de encontrar una causa genética son diversos e incluyen el mejor conocimiento y fisiopatología de la enfermedad, evitar otras pruebas complementarias, consejo genético, prevenir el desarrollo de comorbilidades y el uso de terapias específicas.

Tabla 3. Estudio de enfermedades metabólicas que se manifiestan con epilepsia de inicio en el lactante.

Análítica metabólica básica		
Hemograma, gasometría venosa, glucosa, ionograma (sodio, potasio, cloro, magnesio, calcio), creatinina, ácido úrico, transaminasas, amonio, láctico, creatinincasa (CPK) y cetonemia		
Estudios metabólicos de primer nivel		
Valorar individualizando según el paciente y centro hospitalario realizar las siguientes determinaciones:		
Sangre	Determinaciones	Trastorno metabólico (ejemplos)
	Aminoácidos	Aminoacidopatías
	Ceruloplasmina	Ceruloplasmina
	Ácido piperólico y AASA	Deficiencia de piridoxina
	Actividad de biotinidasa	Deficiencia de biotinidasa
Orina (24 horas)	Sulfituria	Defectos cofactor de molibdeno
	Ácidos orgánicos	Acidurias
	Metabolismo creatina	Déficit de creatina cerebral
LCR	Citoquímica Ratio glucosa sangre/LCR	Déficit de transportador de glucosa (GLUT1)
	Aminoácidos	Déficit de serina
	Láctico/piruvato	Enfermedad mitocondrial
	Fólico	Defecto de folato cerebral
	Neurotransmisores, pterinas	Trastorno de neurotransmisores
Estudios metabólicos de segundo y tercer nivel		
<ul style="list-style-type: none"> • Valorar ampliar: <ul style="list-style-type: none"> – Acilcarnitinas – Estudio de CDG (defectos de trastornos congénitos de glicosilación) – Purinas y pirimidinas (defectos purinas y pirimidinas como encefalopatía sensible a la uridina) – Ácidos grasos de cadena muy larga (enfermedades peroxisomales) – Deficiencia de adenilosuccinato liasa – Glicosaminoglicanos, oligosacáridos • Estudios específicos en tejido (músculo o fibroblastos) /sangre para confirmar diagnóstico de sospecha: <ul style="list-style-type: none"> – Cadena respiratoria mitocondrial – Estudio de actividad enzimática 		

AASA: alfa-aminoadípico semialdehido; **LCR:** líquido cefaloraquídeo.

4. EPILEPSIA DE CAUSA ESTRUCTURAL

La resonancia magnética (RM) cerebral es fundamental para el diagnóstico etiológico de un lactante con epilepsia. Es la técnica diagnóstica de elección para identificar alteraciones cerebrales causantes de inicio de epilepsia en

el primer año de vida, como son las lesiones isquémicas perinatales (gliosis, leucomalacia o cavidades porencefálicas), malformaciones del desarrollo cortical (hemimegalencefalia, polimicrogiria, agiria-paquigiria o displasias corticales focales), síndromes neurocutáneos (como los túberes propios de la esclerosis

tuberosa) u otros síndromes hemisféricos cerebrales, como el síndrome de Sturge-Weber. La identificación de lesiones epileptógenas es importante, ya que puede implicar la aplicación de terapias eficaces como la cirugía de epilepsia.

Asimismo, los hallazgos en la resonancia pueden sugerir determinadas etiologías como las tortuosidades de los vasos sanguíneos en la enfermedad de Menkes o los quistes temporales y calcificaciones de los ganglios basales y tálamo en el síndrome de Aicardi-Goutieres. El uso de técnicas de espectroscopia puede ser de gran utilidad en este grupo de edad para el diagnóstico de diferentes trastornos metabólicos (defecto de creatina) o mitocondriales.

5. OTRAS EPILEPSIAS DE INICIO EN EL PRIMER AÑO DE VIDA

5.1. Epilepsia focal del lactante no-familiar/familiar (síndrome de Watanabe-Vigevano)

Esta epilepsia es un síndrome autolimitado, que cursa con crisis que a veces son intratables al debut, pero suelen desaparecer de forma espontánea en 1-2 años, sin afectación en el neurodesarrollo. El inicio de las crisis se sitúa entre los 3 y 20 meses de edad, con un pico a los 6 meses. Consisten en brotes de 1-10 crisis al día, de predominio diurno, en periodos de 2-3 días. Un tercio debuta con una sola crisis unos 10-15 días antes del debut en forma de brotes. Las crisis son focales, de 1 a 4 minutos de duración. Suelen presentarse con versión oculocefálica hacia un lado, clonías hemifaciales, detención del comportamiento con afectación del nivel de conciencia y automatismos, con evolución en ocasiones a una generalización secundaria. Es

frecuente que las crisis cambien de lado en un mismo paciente.

Es fundamental diferenciarlas de otras epilepsias más graves del primer año de vida. En este sentido, crisis más largas de hasta 6 minutos pueden ocurrir en casos familiares, pero si las crisis duran más de 10 minutos debe considerarse la posibilidad de un síndrome de Dravet. Igualmente, la valoración del EEG es fundamental, ya que muestra un trazado de fondo normal, aunque a veces pueden verse enlentecimientos aislados que, si son persistentes, obligarán a descartar una etiología estructural. En el caso en que se observen anomalías epileptiformes interictales multifocales pensaremos en una epilepsia de la infancia con crisis migratorias. El trazado ictal durante las crisis es en forma de una descarga focal de actividad rápida con puntas que puede propagarse a los dos hemisferios y finalizar en el hemisferio contralateral al del inicio.

La resonancia no es obligatoria si el diagnóstico electroclínico está claro. Puede ser de mucha ayuda el estudio genético. Los casos familiares presentan una herencia autosómica dominante con alta penetrancia y se han relacionado con mutaciones sobre todo en el gen *PRRT2* (> 90% de los casos), que se relaciona con la aparición posterior de discinesia paroxística cine-sigénica. También se han descrito mutaciones en otros genes relacionados también con síndromes autolimitados de inicio en el periodo neonatal, como *SCN2A*, *KCNQ2* y *KCNQ3*.

Se debe ofrecer tratamiento, que se mantendrá entre 1 y 3 años. Es frecuente que existan recurrencias a los 3 meses del debut, que se controlarán con ajustes farmacológicos. Este síndrome responde bien a los fármacos inhibidores de los canales del sodio.

5.2. Epilepsia mioclónica del lactante

Se trata de un síndrome poco frecuente, generalizado, autolimitado y respondedor a fármacos. Es algo más frecuente en varones. El inicio suele ser entre los 6 meses y los 2 años de edad, pero puede ocurrir entre los 4 meses y los 4 años. Las crisis mioclónicas (como un sobresalto) son el único tipo de crisis que presentan los pacientes, aunque a veces pueden ocurrir crisis febriles en un 10% de los casos y, además, un 10-20% de los pacientes presentan crisis generalizadas tónico-clónicas en la adolescencia. Estas crisis mioclónicas afectan a la cabeza produciendo una caída hacia adelante con revulsión ocular, muchas veces acompañada de elevación de miembros superiores y contractura diafragmática, que conlleva una vocalización. Es raro que las crisis involucren los miembros inferiores, aunque puede ocurrir y provocar una caída. Las crisis pueden ser aisladas o en acúmulos, y se producen tanto en vigilia como en sueño. Cuando ocurren en brotes pueden afectar el nivel de conciencia. Algunos pacientes presentan un componente reflejo en forma de mioclonías fotosensibles o inducidas por ruidos y estímulos táctiles. Las crisis son autolimitadas y generalmente ceden entre los 6 meses y 5 años tras el inicio. Pueden encontrarse alteraciones cognitivas, motoras y comportamentales, por lo que debe evitarse utilizar el término “benigno” para describir esta enfermedad.

El EEG es la prueba que, junto con la clínica, da el diagnóstico. El ritmo de fondo y el trazado interictal suelen ser normales, aunque el sueño puede activar la aparición de complejos punta-onda / polipunta-onda generalizados sin correlato clínico. El diagnóstico diferencial se realiza con el síndrome de Dravet, las mioclonías del sueño y la hiperekplexia.

Suele ser necesario iniciar un tratamiento anti-epiléptico, ya que se ha descrito afectación en el neurodesarrollo, sobre todo en pacientes no tratados, aunque se puede valorar no tratar a aquellos lactantes que únicamente presentan crisis desencadenadas por estímulos táctiles y por el ruido. La respuesta es, por regla general, excelente, aunque los casos con fotosensibilidad pueden ser más difíciles de controlar. Los fármacos más habitualmente utilizados en esta entidad son VPA, levetiracetam y clonazepam.

5.3. Síndrome hemiconvulsión-hemiplejía-epilepsia (HHE)

El síndrome de hemiconvulsión-hemiplejía-epilepsia (HHE) es una entidad rara descrita por Gastaut *et al.* en 1960, caracterizada por una crisis clónica unilateral prolongada, casi siempre en un contexto febril, que se sigue de una hemiplejía permanente. Es frecuente que exista como secuela una epilepsia focal de difícil control.

Este síndrome debuta de los 5 meses a los 4 años, con un pico de incidencia a los 2 años. Las crisis consisten en clonías de un hemicuerpo que pueden asociarse con desviación ocular y cefálica con o sin afectación de la conciencia y que ocasionalmente pueden propagarse al lado contralateral. Tras el episodio, se produce siempre una hemiplejía con afectación facial, y también del lenguaje, en caso de afectar al hemisferio dominante. Esta afectación motora posictal dura al menos una semana y es permanente en el 80% de los casos. Es importante reconocer esta epilepsia en el momento agudo, ante déficits focales de larga duración tras una crisis prolongada, ya que es necesario realizar un estudio etiológico. Este estudio debe incluir

un análisis metabólico y de autoinmunidad que incluya el análisis de LCR y, fundamentalmente, una resonancia en el momento agudo, que mostrará un edema citotóxico en el hemisferio afectado. Se debe completar con un estudio de coagulación que incluya el análisis de mutaciones del factor V Leiden. El EEG muestra un patrón ictal con ondas delta de gran amplitud con puntas, complejos punta-onda y ritmos rápidos superpuestos. Se ha relacionado este síndrome con mutaciones en el gen *CACNA1A*.

El tratamiento debe ser dirigido en caso de encontrar una etiología específica (especialmente en los casos de epilepsias autoinmunes) y las crisis deben ser manejadas con el protocolo habitual de estado epiléptico, sin descartar en algunos casos técnicas quirúrgicas como la hemisferectomía.

BIBLIOGRAFÍA

- Connolly MB. Dravet syndrome: Diagnosis and long-term outcome. *Can J Neurol Sci.* 2016;S3-8.
- Coppola G. Malignant migrating partial seizures in infancy: an epilepsy syndrome of unknown etiology. *Epilepsia.* 2009;5:49-51.
- De Vries B, Callenbach PM, Kamphorst JT, Weller CM, Koelewijn SC, Houten RT, *et al.* PRRT2 mutation causes benign familial infantile convulsions. *Neurology.* 2012;79:2154-5.
- Jeffrey R, Tenney M, Schapiro B. Child neurology: hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome. *Neurology* 2012;79:1-4.
- López-Pino MA, García-Esparza E. Neuroimaging in epileptic encephalopathies in infants. *Rev Neurol.* 2017;64:S61-S64.
- Panayiotopoulos CP. A clinical guide to Epileptic syndromes and their treatment 2.ª edición. Londres: Springer; 2010.
- Pavone P, Polizzi A, Marino SD, Corsello G, Falsaperla R, Marino S, *et al.* West syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci.* 2020;41:3547-62.
- Scheffer IE, Liao J. Deciphering the concepts behind “Epileptic encephalopathy” and “Developmental and epileptic encephalopathy”. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;24:11-4
- Sharma S, Prasad AN. Inborn errors of metabolism and epilepsy: current understanding, diagnosis, and treatment approaches. *Int J Mol Sci.* 2017;18:1384.

Epilepsias y síndromes epilépticos en edad escolar

Sergio Aguilera Albesa⁽¹⁾, Gema Arriola Pereda⁽²⁾

⁽¹⁾ Unidad de Neuropediatría. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

⁽²⁾ Unidad de Neuropediatría. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

Aguilera Albesa S, Arriola Pereda G. Epilepsias y síndromes epilépticos en edad escolar. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:409-418.



1. INTRODUCCIÓN

La distribución de las epilepsias en edad pediátrica es muy dependiente de la edad de inicio. Basándonos en la clasificación diagnóstica más reciente de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE, 2017), en la edad escolar las crisis focales son el tipo de crisis más frecuentes (70%), de causa estructural o genética, aunque también surgen síndromes epilépticos caracterizados por crisis generalizadas. Los tipos de crisis más frecuentes entre los 3 y los 12 años son: focales motoras con o sin alteración de conciencia, focales con progresión a tónico-clónica bilateral, ausencias típicas y mioclónicas. En los primeros años de vida predomina la etiología estructural, genética y metabólica, pero con la edad aumenta de forma significativa la probabilidad de no encontrar una causa subyacente.

En la **Tabla 1** se describen los tipos de crisis de inicio generalizado, las características clínicas más importantes y los síndromes epilépticos asociados. En la **Tabla 2** se muestran los tipos de crisis focales más frecuentes en edad escolar y sus características al inicio del episo-

dio, lo que nos puede facilitar la clasificación de las crisis y la identificación del síndrome epiléptico al que pueden estar asociadas. La **Tabla 3** enumera las características de las crisis que pueden sugerir un origen focal y que nos ayudan a identificar la lateralización o red neuronal hemisférica implicada. A continuación, se describen con detalle los síndromes epilépticos descritos en la etapa infantil o escolar, según la ILAE (2017).

2. SÍNDROMES EPILÉPTICOS EN LA INFANCIA Y LA EDAD ESCOLAR

2.1. Epilepsia con crisis mioclono-astáticas (síndrome de Doose)

Se caracteriza por la aparición de crisis mioclono-astáticas, que consisten en sacudidas musculares, a veces sutiles, seguidas de una pérdida brusca de tono de la cabeza o de todo el cuerpo, pudiendo caer al suelo. Se presentan entre los 2 y los 5 años (rango: 6 meses-6 años), más frecuentemente en varones (2:1). En casi 2/3 de los casos se preceden de crisis febriles o afebriles generalizadas de tipo tónico,

Tabla 1. Características de las crisis epilépticas de inicio generalizado en la etapa escolar.

Tipo de crisis (ILAE 2017)	Semiología	Fenómenos asociados	EEG interictal	EEG ictal	Neuroimagen	Diagnóstico diferencial	Síndromes asociados	Tratamiento
Inicio no motor								
Ausencia típica	Inicio y fin abruptos, alteración de conciencia pluricotidianas < 10-30 s	<ul style="list-style-type: none"> Memoria episódica alterada Movimientos clónicos de párpados, cabeza, cara Automatismos orales y manuales 	PO generalizada 3 Hz intermitente Fondo normal	<ul style="list-style-type: none"> Típica: PO generalizada a 3 Hz Hiperventilación+ Si < 2,5 Hz, atípica 	Normal	<ul style="list-style-type: none"> > 45 s considerar crisis focal < 4 años, descartar GLUT-1 	<ul style="list-style-type: none"> Epilepsia con ausencias infantil Tipo juvenil (> 12 años o 8-12 años, poco frecuentes) 	VPA, ESM, LTG
Ausencia atípica	Inicio y fin gradual > 30 s	<ul style="list-style-type: none"> Pérdida de tono de cuello, tronco o extremidades Mioclónicas sutiles 	Según el síndrome asociado	<ul style="list-style-type: none"> PO generalizada < 2,5 Hz Hiperventilación+ 	Normal o lesiones focales	<ul style="list-style-type: none"> Ensimismamientos Inatención Crisis inicio focal 	<ul style="list-style-type: none"> Le nox-Gastaut Dravet Doose Ausencias mioclónicas 	VPA, ESM, LTG
Ausencia mioclónica	Mioclónicas rítmicas Abducción tónica hombros/brazos 10-60 s	<ul style="list-style-type: none"> A veces mioclónicas asimétricas Mioclónicas periorales o de piernas Conciencia alterada o preservada parcial 	Según el síndrome asociado	<ul style="list-style-type: none"> PO generalizada a 3 Hz correlaciona con EMG Si < 2,5 Hz, atípica 		<ul style="list-style-type: none"> Ausencia típica con mioclónicas Síndromes con ausencias atípicas 	<ul style="list-style-type: none"> Epilepsia con ausencias mioclónicas 	VPA, ESM, LTG
Ausencia con mioclónicas palpebrales	Ausencia Mioclónicas breves repetitivas palpebrales Supraversion ocular y extensión de cabeza	<ul style="list-style-type: none"> Muy breves < 6 s Pluricotidianas Conciencia preservada 	Según el síndrome asociado	<ul style="list-style-type: none"> PO y PPO generalizada de gran amplitud Frecuencia 3-6 Hz, cierre ocular y fotostimulación 	Normal	<ul style="list-style-type: none"> Si mioclónicas de hombros/brazos, considerar ausencia mioclónica Si PO lenta < 2,5 Hz, considerar otro diagnóstico 	<ul style="list-style-type: none"> Epilepsia con mioclónicas palpebrales 	VPA, ESM, LTG

Tipo de crisis (ILAE 2017)	Semiología	Fenómenos asociados	EEG interictal	EEG ictal	Neuroimagen	Diagnóstico diferencial	Síndromes asociados	Tratamiento
Inicio motor								
Tónico-clónica	<ul style="list-style-type: none"> • Bilateral y simétrica • Pérdida de conciencia • Aumento de tono muscular • Sacudidas rítmicas sostenidas (clonias) 	Puede haber asimetría con desviación oculocefálica en crisis de inicio generalizado	Variable, incluso normal	Actividad generalizada	Depende de la causa	Mioclonías: sacudidas rítmicas irregulares con conciencia preservada Inicio focal: asimetría motora consistente, conciencia preservada al inicio	Ausencias infantiles Lennox-Gastaut Ausencias mioclonicas Doose	
Tónica	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de tono bilateral • No conciencia • Diurnas > nocturnas • Drop attack 	<ul style="list-style-type: none"> • Ruido espiratorio al inicio de crisis fuertes • Si prolongada, componente vibratorio (no son clonias) 	<ul style="list-style-type: none"> • Fondo lento • Según el síndrome asociado 	Actividad rápida difusa o generalizada de baja amplitud bilateral	Depende de la causa	Drop attacks (crisis de caída) <ul style="list-style-type: none"> • Tónicas • Mioclonicas • Atónicas • Mioclonos-atónicas 	<ul style="list-style-type: none"> • Lennox-Gastaut • Doose 	
Atónica	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida brusca de tono muscular sin mioclonias ni crisis tónica previa • < 2s 	Puede afectar solo a tono del cuello, tronco o extremidades	Según el síndrome asociado	PO generalizada lenta gran amplitud	Depende de la causa	<ul style="list-style-type: none"> • Si la fotoestimulación desencadena la crisis: Doose • Si foco: crisis focal atónica 	Doose Lennox-Gastaut	
Mioclonica	<ul style="list-style-type: none"> • Sacudida simple o múltiple (contracción muscular breve) • Milisegundos 	Puede aparecer estado mioclonico > 30 minutos	Según el síndrome asociado	PO o PPO generalizada correlaciona con la mioclonía	Depende de la causa	<ul style="list-style-type: none"> • Paroxismos no epilépticos • Temblor • Fasciculaciones 	<ul style="list-style-type: none"> • Epilepsia mioclonica progresiva • Lennox-Gastaut • Dravet • Doose 	VPA, LEV, LTG
Mioclonos-atónica	<ul style="list-style-type: none"> • Mioclonias seguidas de crisis atónica, caída rápida 	A veces la mioclonía es sutil	Según el síndrome asociado	<ul style="list-style-type: none"> • Mioclonias: PO o PPO generalizada • Atónica: PO lenta gran amplitud 	Depende de la causa	<ul style="list-style-type: none"> • Crisis atónicas • Crisis tónicas 	Doose	VPA, ESM, dieta cetogénica

Tabla 2. Clasificación de las crisis focales más frecuentes en edad escolar, según la semiología al inicio de la crisis (ILAE, 2017).

Consciencia	Focal motora	Focal no motora	Progresión	Localización lobar	Tipo de crisis	Síndromes asociados
Preservada	No	Autonómica	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida consciencia • Hemiclónica • Estado autonómico epiléptico 	<ul style="list-style-type: none"> • Occipital • Evolución frontoparietal y opercular 	Focal autonómica	Panayiotopoulos
Preservada	No	Sensorial visual	<ul style="list-style-type: none"> • Desviación ocular o rotación de cabeza • Vómitos • Cefalea • Consciencia alterada • Bilateral T-C 	Occipital	Focal sensorial-visual	Lennox-Gastaut
Preservada	No	<ul style="list-style-type: none"> • Sensorial visual • Estímulo visual desencadenante 	<ul style="list-style-type: none"> • Consciencia alterada • Bilateral T-C 	Occipital	Focal sensorial-visual	<ul style="list-style-type: none"> • Epilepsia occipital fotosensible • Enfermedad de cuerpos de Lafora
Preservada	Sí	No	Crisis clónica miembro superior ipsilateral, crisis hemiclónica ipsilateral, o bilateral T-C	Operculares frontoparietales	Focal motora	Epilepsia con puntas centrotemporales
Preservada	Sí	No	Crisis agrupadas por la noche	Frontal	Focal motora	Epilepsia frontal nocturna

co-clónico. Pueden asociar crisis de ausencia e incluso estatus epiléptico de tipo no convulsivo. El electroencefalograma (EEG) muestra descargas de punta-onda (PO) y polipunta-onda (PPO) generalizada, sin descargas focales, y la RM cerebral es normal. Los estudios genéticos muestran que el patrón de herencia más habitual es poligénico con penetrancia variable y que es frecuente la historia familiar de crisis febriles (50%). Algunos casos se han asociado a variantes patogénicas en los genes *SLC2A1*, *SCN1A*, *SYNGAP1*, *SLC6A1*, *HNRNPU* y a microdelecciones de las regiones 6p21.3, 2q24.3 o Xp22.31. Es importante descartar un trastorno del transportador de glucosa cerebral midiendo el índice glucorraquia/glucemia o explorando

la presencia de variantes patogénicas en el gen *SLC2A1*. El tratamiento habitualmente requiere diversas combinaciones de ácido valproico, etosuximida, lamotrigina o clobazam. Si no hay respuesta temprana a antiepilépticos, está indicada la dieta cetogénica clásica o la modificada de Atkins. El uso de carbamazepina, oxcarbazepina o vigabatrina puede empeorar las crisis e incluso precipitar su refractariedad, por lo que deben evitarse. Dos tercios de los casos responden al tratamiento. En aquellos sin etiología conocida, el desarrollo cognitivo y global previo es típicamente normal, pero puede aparecer retraso del desarrollo después del inicio de las crisis, sobre todo si no se controlan de forma temprana.

Tabla 3. Características de las crisis epilépticas que sugieren origen focal o lateralización, según la ILAE (2017).

La actividad ictal clónica unilateral sugiere lateralización de la crisis al hemisferio contralateral
La versión cefálica forzada temprana sugiere lateralización al hemisferio contralateral a la dirección de esta
La preservación del lenguaje durante la crisis lateraliza al hemisferio no dominante
La afasia ictal lateraliza al hemisferio dominante
La disfasia posictal lateraliza al hemisferio dominante
La consciencia preservada durante automatismos icctales lateraliza al hemisferio no dominante
Limpiarse la nariz durante el periodo posictal lateraliza al hemisferio ipsilateral a la mano utilizada para realizar este acto
El parpadeo unilateral lateraliza al hemisferio ipsilateral al ojo que lo realiza
El vómito ictal lateraliza al hemisferio no dominante

2.2. Epilepsia con mioclonías palpebrales (síndrome de Jeavons)

Se caracteriza por la aparición de mioclonías palpebrales muy frecuentes y diarias, que consisten en sacudidas mioclónicas de los párpados, muy rápidas y repetitivas, con desviación simultánea de los globos oculares hacia arriba, inducidas al cerrar los ojos. Pueden estar asociadas o no a ausencias y ocurren con mayor frecuencia en niñas (2:1) de 6-8 años (rango: 2-14 años) con desarrollo normal o con capacidad intelectual límite. Los pacientes típicamente asocian crisis por estimulación visual, por ejemplo, al salir a una zona soleada. Los EEG muestran brotes rápidos y breves de PPO generalizada que se intensifican al cerrar los ojos o con la fotoestimulación intermitente. Es frecuente el antecedente familiar de epilepsia (40-80%), con un patrón de herencia poligénica y penetrancia variable. En algunos casos con debut temprano y retraso psicomotor, se ha aso-

ciado a variantes patogénicas en el gen *KCNB1*. También se ha relacionado con mutaciones en el gen *RORB*, asociado a crisis occipitales con fotosensibilidad. Con frecuencia es una epilepsia farmacorresistente, e infradiagnosticada si no se realizan estudios de EEG específicos. Puede responder a ácido valproico, lamotrigina, etosuximida, levetiracetam o lacosamida.

2.3. Síndrome de Lennox-Gastaut

Es una encefalopatía epiléptica caracterizada por la presencia de múltiples tipos de crisis refractarias a tratamiento, principalmente ausencias atípicas, atónicas y tónicas nocturnas. Ocurre con más frecuencia en varones y suele debutar hacia los 3-5 años (rango: 1-7 años), en niños con retraso del desarrollo previo. El EEG intercrítico muestra actividad de fondo lenta y descargas de PO lenta a 2 Hz; en sueño son características las salvas de ritmo reclutante a 10 Hz con o sin crisis tónicas. En el 70% de los casos existe una causa estructural, malformativa prenatal o perinatal, y en el 30% se asocia a probables causas genéticas, aún por identificar, aunque la mayoría podrían ser *de novo*, ya que no suele haber antecedentes familiares de epilepsia. La primera línea terapéutica es la combinación de ácido valproico, clobazam, lamotrigina o topiramato. La rufinamida puede ser eficaz es disminuir las crisis atónicas y las tónicas nocturnas. Como segunda línea de terapia se ha ensayado el cannabidiol, la dieta cetogénica o la estimulación del nervio vago, con resultados variables.

2.4. Epilepsia con ausencias de la infancia

Es una epilepsia generalizada genética que se caracteriza por la aparición de ausencias entre los 5 y 6 años (rango: 2-12 años). Afecta por

igual a niños de ambos sexos, sin antecedentes perinatales de interés y con desarrollo psicomotor y exploración física normales. En el 15-20% de los casos puede haber antecedentes de crisis febriles. Las ausencias se presentan múltiples veces al día, a diario, y consisten en breves momentos de detención brusca de la conciencia, con mirada fija menos de 10 segundos, con cese brusco y amnesia del episodio. Pueden ser provocadas por la hiperventilación y asociar movimientos clónicos de párpados, cabeza u otras partes de la cara. En algunos casos cursan con automatismos orales y manuales, como persistencia en la actividad que estaban haciendo justo antes de la desconexión. El EEG crítico muestra descargas de PO generalizadas a 2,5-3,5 Hz. Los estudios de neuroimagen son normales y no hay estudios genéticos concluyentes para este tipo de epilepsia, aunque algunos casos están asociados a mutaciones en los genes *GABRG2* y *CACNA1A*. Pueden acompañarse de trastorno de conducta y aprendizaje, como el TDAH. Si el inicio ocurre por debajo de los 4 años, es preciso descartar defectos del transportador de glucosa cerebral. Si los episodios aislados duran más de 45 segundos o presentan una fase posictal, habría que considerar un origen focal de las crisis. El tratamiento de elección es la etosuximida o el ácido valproico por debajo de los 10 años; por encima de esa edad y en casos refractarios, la lamotrigina y el clobazam pueden ser eficaces. Las ausencias son autolimitadas en el tiempo, pero si el debut ocurre por encima de los 8 años, es más probable que persistan más allá de la adolescencia.

2.5. Epilepsia con ausencias mioclónicas

Las ausencias mioclónicas consisten en sacudidas mioclónicas rítmicas de los hombros y brazos acompañadas de elevación de los

brazos, asociando a veces mioclonías peribucales y en extremidades inferiores, con o sin pérdida de conciencia, que puede durar entre 10 y 60 segundos. Se presentan a diario en niños (70%) con trastornos de aprendizaje (70%) a una edad media de 7 años (rango: 1-12 años). Las crisis pueden ser provocadas por la hiperventilación y el EEG ictal muestra descargas de PO generalizadas a 3 Hz, que se exacerban con la privación de sueño. A veces hay fotosensibilidad. Puede complicarse con la aparición de crisis convulsivas y crisis atónicas, habitualmente refractarias al tratamiento. Los estudios de neuroimagen son normales y no hay estudios genéticos concluyentes para este tipo de epilepsia. Algunos pacientes con mutaciones en *SYNGAP1* presentan un fenotipo parecido, habitualmente con discapacidad intelectual asociada. El tratamiento habitual es el ácido valproico, combinado con etosuximida o lamotrigina, aunque la refractariedad es la norma.

2.6. Síndrome de Panayiotopoulos

Se caracteriza por la aparición en la infancia de crisis autonómicas focales prolongadas durante el sueño (70%), que consisten en síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos), midriasis, salivación excesiva y cambios cardiorrespiratorios (taquicardia, hipopnea, palidez, cianosis). Conforme la crisis evoluciona en minutos, incluso horas, el paciente presenta alteración de la conciencia y desviación oculocefálica, y puede que clonias hemicorporales. Las crisis son infrecuentes, ya que el 25% tienen solo una crisis y el 50% tiene 6 o menos, y son autolimitadas, siendo raras a partir de la adolescencia. Así, el diagnóstico diferencial ante la primera crisis incluye encefalitis, encefalopatía metabólica, migraña confusional, síncope o gastroenteritis

aguda. El EEG muestra puntas focales de gran amplitud que se activan por el sueño y al cerrar los ojos, pero pueden aparecer en diferentes regiones cerebrales o incluso ser normal. Ocurren preferentemente entre los 3 y los 6 años (rango: 1-14 años) y no suelen afectar al neurodesarrollo, salvo algunos déficits transitorios en lenguaje y funciones ejecutivas durante la etapa más activa. Puede existir un antecedente de crisis febriles en el 5-17%. La respuesta en monoterapia suele ser favorable. Y no hay evidencia de que un fármaco sea más eficaz que otro y se pueden tratar con levetiracetam, carbamazepina, oxcarbazepina, valproato o lamotrigina.

2.7. Epilepsia occipital de la infancia (tipo Gastaut)

Es una epilepsia autolimitada que suele comenzar a los 8-9 años (rango amplio: 15 meses-19 años). Las crisis son de tipo focal sensorial visual en vigilia, comienzan de forma súbita, son breves (desde segundos a pocos minutos) pero son frecuentes si no se tratan. Consisten en la percepción visual de círculos pequeños multicolores en la visión periférica que aumentan de tamaño y se mueven de forma horizontal o en giros; a esto le puede seguir una desviación ocular o rotación de la cabeza (ipsilateral al hemisferio donde aparecen las crisis). A veces se describen fenómenos de tipo ceguera ictal, alucinaciones visuales, ilusiones visuales, dolor orbitario, temblor palpebral, cefalea ictal, náuseas y vómitos. Si las crisis se propagan fuera del lóbulo occipital, pueden conducir a alteración de conciencia, ausencias, hemiparestesias, crisis hemiclónica o crisis focal bilateral tónico-clónica. Si las crisis con alteración de conciencia son frecuentes, es más probable que haya una causa estructural subyacente (realizar siempre una RM cerebral). Es frecuente el antecedente

familiar de crisis febriles, epilepsia o migraña. La remisión espontánea ocurre en más del 50% de los casos en 2-4 años desde el inicio. El desarrollo cognitivo y global es normal. La respuesta a carbamazepina es mayor del 90%, aunque algunos casos atípicos pueden evolucionar a punta-onda continua durante el sueño.

2.8. Epilepsia occipital fotosensible

Esta epilepsia tiene unas características mixtas entre las epilepsias focales y las genéticas generalizadas. Comienza entre los 4 y los 12 años en individuos con retraso del desarrollo o dificultades de aprendizaje, con crisis focales inducidas por estímulos visuales, similares a las de tipo Gastaut. Con frecuencia pueden evolucionar a crisis bilateral tónico-clónica o presentar además crisis de ausencia y mioclonías. El EEG interictal muestra puntas o PO occipital, pero también puntas centrotemporales, y en la fotoestimulación, descargas de PPO generalizadas. No hay antecedentes perinatales de interés y la neuroimagen es normal. Se ha asociado a mutaciones en el gen *GRIN2A* y a familiares con epilepsia mioclónica juvenil o con puntas centrotemporales. También se ha asociado a variantes patogénicas en el gen *RORB*, cuyo fenotipo asocia crisis occipitales con fotosensibilidad y ausencias con mioclonías palpebrales. El tratamiento debe ser similar al de una epilepsia genética generalizada. La **Tabla 3** muestra el proceso diagnóstico ante la aparición de crisis de semiología occipital en un niño en edad escolar.

2.9. Epilepsia de la infancia con puntas centrotemporales

Es una epilepsia autolimitada que se caracteriza por inicio de crisis focales de la región rolándica (también llamadas operculares

frontoparietales) entre los 8-9 años (rango: 3-14 años). Puede haber antecedentes de crisis febriles en un 5-15%. Las crisis son breves, hemifaciales, con síntomas laríngeos, afasia, movimientos de deglución/masticación e hipersalivación. Pueden evolucionar a crisis focales motoras o tónico-clónicas si ocurren con frecuencia durante las noches. Afecta a niños con desarrollo y exploración neurológica normales previas al inicio de las crisis, y la neuroimagen es normal. El EEG intercrítico muestra una actividad de fondo normal con puntas centrotemporales que se activan con la somnolencia y el sueño.

Pueden aparecer dificultades de lenguaje, de las funciones ejecutivas y alteraciones de conducta, que suelen mejorar cuando cesan las crisis. Si aparecen estas dificultades, es preciso considerar la realización de un EEG de sueño, porque la epilepsia infantil con puntas centrotemporales, la epilepsia con puntas centrotemporales atípica, la encefalopatía epiléptica con punta onda continua durante el sueño y el síndrome de Landau-Kleffner tienen características EEG y clínicas comunes, se consideran como un espectro y los niños pueden evolucionar de una forma a otra.

Si el paciente es de sexo masculino con déficit cognitivo, hay que descartar un síndrome X frágil. También se ha asociado a mutaciones en los genes: *GRIN2A*, *ELP4*, *BDNF*, *KCNQ2/3*, *DEPDC5*, *RBFOX1/3*, *GABRG2* y *CHRNA4*.

Las crisis cesan generalmente sin tratamiento hacia los 13 años, aunque pueden presentarse hasta los 18 años. Si se decide tratar con anti-epilépticos, son de elección ácido valproico o levetiracetam. Se aconseja utilizar carbamazepinas con precaución, ya que en algunos casos puede precipitar la aparición de PO continua en sueño.

2.10. Epilepsia de la infancia con puntas centrotemporales atípicas

Es una evolución atípica de la epilepsia de la infancia con puntas centrotemporales. Aparecen crisis de múltiples tipos, incluyendo crisis nocturnas motoras focales y frontoparietales operculares, y crisis diurnas focales motoras con mioclonos negativos y ausencias atípicas. Se inician a los 5-6 años (rango: 2-8 años), sin antecedentes de interés, con desarrollo psicomotor y exploración neurológica normales antes del inicio de las crisis. El EEG muestra puntas centrotemporales. Durante la fase activa de la epilepsia pueden aparecer alteraciones neuropsicológicas y motoras. Se ha asociado a mutaciones en los genes: *GRIN2A*, *ELP4*, *BDNF*, *KCNQ2/3*, *DEPDC5*, *RBFOX1/3*, *GABRG2* y *CHRNA4*. Suelen ser refractarias al tratamiento (levetiracetam, ácido valproico) y se autolimitan al llegar a la adolescencia.

2.11. Encefalopatía epiléptica con punta onda continua durante el sueño (POCS)

Es un síndrome caracterizado por un patrón electroencefalográfico de POCS, crisis epilépticas y un deterioro progresivo cognitivo y de conducta.

Se caracteriza por inicio de crisis a los 5-6 años (rango: 2-12 años), generalmente motoras, aunque pueden aparecer diferentes tipos de crisis. Entre los 2 o 3 años después del inicio de crisis, aparece la encefalopatía epiléptica con POCS y el deterioro de conducta y cognitivo, con afectación de lenguaje, orientación temporoespacial, atención e interacción social. Con el tiempo desaparecen las crisis y mejora la afectación cognitiva y de conducta, pero pueden permanecer déficits residuales a pesar de

la normalización del EEG, preferentemente de tipo disfunción ejecutiva.

Ante la sospecha diagnóstica, se debe realizar un EEG de sueño completo, ya que, si es durante un periodo corto de sueño y no incluye una fase de sueño lento, puede no aparecer la punta-onda continua.

Se debe buscar la causa y pueden encontrarse alteraciones estructurales en la neuroimagen en un 30%, enfermedades metabólicas mitocondriales o alteraciones genéticas como mutaciones del gen *GRIN2A* o *CDKL5*. El tratamiento generalmente requiere politerapia con ácido valproico, etosuximida, lamotrigina y benzodiacepinas. Si no hay respuesta a anti-epilépticos, se debe añadir terapia con corticoides orales, ACTH, inmunoglobulinas y/o dieta cetogénica. El pronóstico depende de la causa subyacente, pero también de la detección y control temprano de la POCS.

2.12. Síndrome de Landau-Kleffner

Se caracteriza por un inicio subagudo de afasia adquirida en un niño con un desarrollo previo normal. Aparece a los 5-7 años (rango: 2-8 años) con afasia adquirida (40%), crisis o ambas. El 20-30% no tienen crisis, y cuando aparecen son escasas o incluso únicas. Pueden ser ausencias atípicas, crisis atónicas o crisis focales motoras. La afasia ocurre como consecuencia de una agnosia verbal auditiva. Pueden aparecer alteraciones de conducta y trastornos psiquiátricos. Es preciso realizar un diagnóstico diferencial con regresión autística, hipoacusia adquirida o mutismo.

El EEG muestra actividad epiléptica de gran amplitud en ambas regiones temporoparieta-

les, uni- o bilateral, síncrona o asíncrona, que se activa con la privación de sueño y con el sueño hasta hacerse continua o cuasicontinua. Puede aparecer punta-onda continua en el sueño lento en la evolución. Las crisis y las alteraciones del EEG desaparecen con la edad en la mayoría de los casos, pero las alteraciones del lenguaje permanecen hasta en un 80%, y pueden ser graves. La neuroimagen es típicamente normal. En algunos casos se ha asociado a alteraciones en el gen *GRIN2A*.

El tratamiento debe ser precoz con diferentes antiepilepticos como ácido valproico, lamotrigina y benzodiacepinas, y corticoides orales o ACTH si no hay una respuesta temprana a la terapia.

2.13. Epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante

Se caracteriza por crisis de inicio en torno a los 9 años, que afectan por igual a ambos sexos. Las crisis son nocturnas, breves, del lóbulo frontal, con afectación motora, pudiendo ser hipercinéticas, distónicas o tónicas. Son estereotipadas, duran unos 30 segundos o hasta 2 minutos, y se agrupan en clúster. El nivel de conciencia no se altera, y no suele haber periodo poscrítico. Tienen a aparecer a la media hora de dormirse o poco antes de despertarse. En 2/3 de los pacientes se puede presentar sintomatología sensorial o cognitiva antes de la crisis motora. Pueden aparecer crisis estando despiertos o incluso tónico-clónicas, pero son raras. El EEG intercrítico puede mostrar puntas frontotemporales que se activan con la privación de sueño o con el sueño. La neuroimagen es normal. El diagnóstico diferencial debe realizarse con otras epilepsias de origen frontal y con parasomnias. Es una epilepsia genética con heren-

cia autosómica dominante, con penetrancia incompleta, aunque pueden ocurrir casos *de novo*. Se ha asociado a variantes patogénicas en los genes *CHRNA4*, *CHRN2*, *CHRNA2* y *DEPDC5*. Responden bien a las carbamazepinas.

BIBLIOGRAFÍA

- Aaberg KM, Surén P, Sjøraas CL, Bakken IJ, Lossius MI, Stoltenberg C, *et al*. Seizures, syndromes, and etiologies in childhood epilepsy: The International League Against Epilepsy 1981, 1989, and 2017 classifications used in a population-based cohort. *Epilepsia*. 2017;58:1880-91.
- Durá Travé T, Yoldi Petri ME, Esparza Estaún J, Gallinas Victoriano F, Aguilera Albesa S, Sagastibelza Zabaleta A. Magnetic resonance imaging abnormalities in children with epilepsy. *Eur J Neurol*. 2012;19:1053-9.
- Hinokuma N, Nakashima M, Asai H, Nakamura K, Akaboshi S, Fukuoka M, *et al*. Clinical and genetic characteristics of patients with Doose syndrome. *Epilepsia Open*. 2020;5:442-50.
- International League Against Epilepsy (ILAE). *Epilepsydiagnosis. Diagnostic Manual* [en línea]. Disponible en: www.epilepsydiagnosis.org
- Kessler SK, MacGinnis E. A practical guide to treatment of childhood absence epilepsy. *Pediatric Drugs*. 2019;21:15-24.
- Lee YJ, Hwang SK, Kwon S. The clinical spectrum of benign epilepsy with centrotemporal spikes: a challenge in categorization and predictability. *J Epilepsy Res*. 2017;7:1-6.
- Lorenzo Ruiz M, Miguel Martín B, García Pérez A, Martínez Granero MA, Aguilera Albesa S, Yoldi Petri ME, *et al*. Estado epiléptico eléctrico durante el sueño: estudio retrospectivo multicéntrico de 29 casos. *Rev Neurol*. 2015; 60:99-107.
- Sadleir LG, De Valles Ibáñez G, King C, Coleman M, Mossman S, Paterson S, *et al*. Inherited RORB pathogenic variants: Overlap of photosensitive genetic generalized and occipital lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2020;61: e23-e29.

Síndromes epilépticos del adolescente y transición a la vida adulta

María Teresa de Santos Moreno⁽¹⁾, Ángel Aledo Serrano⁽²⁾

⁽¹⁾Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Clínico San Carlos Madrid

⁽²⁾Programa de Epilepsia. Hospital Rúber Internacional. Madrid

De Santos Moreno MT, Aledo Serrano A. Síndromes epilépticos del adolescente y transición a la vida adulta. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:419-427.



1. INTRODUCCIÓN

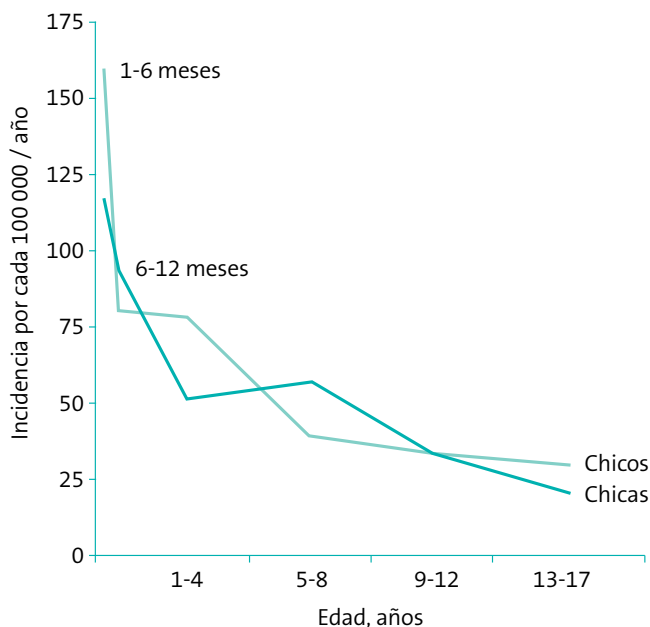
La epilepsia en el adolescente varía en su presentación cuando la comparamos con periodos previos. Uno de los rasgos fundamentales es la disminución en la incidencia, que se asemeja a la encontrada en adultos jóvenes (**Figura 1**). Analizaremos en este apartado las epilepsias de inicio en edades anteriores y su evolución característica en esta edad, así como los síndromes epilépticos que típicamente aparecen en la adolescencia. Para terminar, subrayaremos los aspectos fundamentales de la consulta de transición a la edad adulta.

2. EPILEPSIAS DE INICIO EN LA INFANCIA: EVOLUCIÓN EN LA ADOLESCENCIA

En capítulos anteriores se han comentado diversos síndromes electroclínicos, con sus características y su abordaje diagnóstico y terapéutico. Es fundamental tener en cuenta que su evolución al llegar a esta edad es muy diversa. Además, en esta época de la vida los pacientes se empoderan y aprenden sobre su enfermedad (ver apartado de Transición en epilepsia).

- **Síndromes epilépticos que se resuelven en la adolescencia:** las epilepsias focales autolimitadas de la infancia (rolándica o con puntas centrotemporales y Panayiotopoulos, principalmente) tienden a desaparecer a esta edad, así como la epilepsia de ausencias infantiles, en la que el 90% remiten (cuidado, porque un 10% persistirán hasta la edad adulta).
- **Síndromes epilépticos que se atenúan en la adolescencia:** el síndrome de Dravet y otras epilepsias de origen genético de inicio a edad precoz (como la epilepsia relacionada con *PCDH19* o *SCN2A*) tienden a atenuarse en la adolescencia, controlándose con mayor frecuencia los pacientes con fármacos antiepilépticos. Sin embargo, en estos pacientes la discapacidad acumulada y las comorbilidades persisten o empeoran a esta edad.
- **Síndromes epilépticos que pueden empeorar en la adolescencia:** es característico que algunas epilepsias focales, como las relacionadas con malformaciones del desarrollo cortical o lesiones perinatales, respondan en

Figura 1. Incidencia de epilepsia en Pediatría.



Fuente: Wirrell *et al.*, 2011.

algunos casos fácilmente a fármacos durante sus primeros años de evolución en la edad pediátrica (lo que se denomina el periodo de “luna de miel”), pero se hagan refractarias durante la adolescencia. En esos casos, habrá que realizar un estudio profundo del paciente, con neuroimagen de alta resolución y EEG para evaluar si existen posibilidades de cirugía o tratamientos específicos.

3. SÍNDROMES EPILÉPTICOS DE LA ADOLESCENCIA

Como en otras edades, los dos grandes grupos de epilepsia en la adolescencia son las epilepsias focales y las epilepsias generalizadas idiopáticas (o genéticas), ambos con peculiaridades específicas de esta edad.

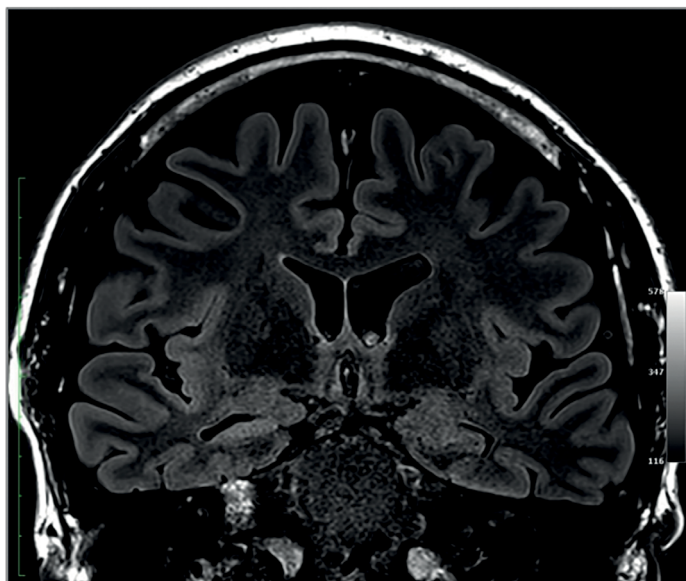
3.1. Epilepsias focales de la adolescencia

Hay tres grupos de epilepsias focales que tienden a aparecer con mayor frecuencia en la adolescencia.

3.1.1. Epilepsia focal por esclerosis mesial temporal

La epilepsia del lóbulo temporal medial relacionada con esclerosis de esta región comienza característicamente a esta edad, con síntomas de crisis típicos (aura visceral o abdominal ascendente, *déjà-vu*, semiología emocional y, posteriormente, desconexión del medio, automatismos orales y manuales y periodo poscrítico prolongado). En el 50% de los casos, estos pacientes tienen un antecedente causal de estatus febril prolongado u otro evento pre-

Figura 2. Imagen de resonancia magnética cerebral con una esclerosis de hipocampo derecho.



vio, como una meningitis o un traumatismo craneoencefálico. Es fundamental realizar una resonancia magnética cerebral con cortes coronales finos (**Figura 2**) y un EEG, y el tratamiento se realiza con fármacos antiepilépticos (se consideran de elección los bloqueantes de canal de sodio, aunque no existen estudios comparativos). En algunos casos son refractarios y es necesaria la cirugía de epilepsia.

3.1.2. Epilepsia focal por malformaciones del desarrollo cortical y autoinmunes

Aunque las malformaciones del desarrollo cortical son congénitas, en muchas ocasiones las primeras manifestaciones se dan en la adolescencia. Es importante tener en cuenta que las resonancias magnéticas pueden ser normales en casos con lesiones pequeñas, y muchas epilepsias focales etiquetadas de “no lesionales” son en realidad displasias corticales

ocultas o de pequeño tamaño. En este caso, la primera elección de fármacos también son los bloqueantes de canal de sodio, siendo algunos casos refractarios a fármacos también. También en esta edad se dan algunas epilepsias de origen autoinmune en las que el inicio suele ser explosivo y las crisis epilépticas se asocian a trastornos del movimiento, problemas psiquiátricos y deterioro cognitivo rápido. En estos casos, el tratamiento se realiza con fármacos antiepilépticos asociados a inmunoterapia.

3.1.3. Epilepsias focales familiares genéticas

Existen varios síndromes genéticamente determinados, habitualmente de herencia dominante, que suelen comenzar en la adolescencia. La más característica es la epilepsia frontal nocturna con crisis hipermotoras, que suele responder bien a bloqueantes de canal de sodio como carbamazepina u oxcarbazepina. Otra es

la epilepsia temporal familiar, que suele cursar con auras temporales neocorticales, como alucinaciones auditivas o visuales. En estos casos, estará indicado realizar estudios genéticos.

3.2. Epilepsias generalizadas idiopáticas de la adolescencia

Los tres principales síndromes electroclínicos del grupo de las epilepsias generalizadas idiopáticas que comienzan en la adolescencia son:

3.2.1. Epilepsia mioclónica juvenil

Es uno de los síndromes epilépticos más frecuentes durante la adolescencia. Se caracteriza por mioclonías durante las primeras horas de la mañana, ausencias típicas y crisis generalizadas tónico-clónicas. El inicio suele ser entre los 14 o 15 años, y representa el 8-10% de todas las epilepsias en adolescentes y adultos. La privación de sueño, la praxis, el consumo de alcohol y la fatiga son los principales factores desencadenantes de crisis. El 30% de los pacientes presentan fotosensibilidad. En el EEG se observan los característicos complejos de punta/polipunta-onda lenta a 3-6 Hz (ver **Figura 3**). El tratamiento farmacológico, especialmente con ácido valproico, puede normalizar el EEG.

Tratamiento: el tratamiento farmacológico suele ser a largo plazo, ya que el riesgo de recurrencia después de suspender los fármacos es alto. Los fármacos más eficaces son el ácido valproico, levetiracetam, clonazepam, topiramato y zonisamida. La lamotrigina puede empeorar las mioclonías. En varones suele utilizarse valproico como primera línea, mientras que en mujeres se prefiere levetiracetam, por el riesgo de teratogenia del anterior.

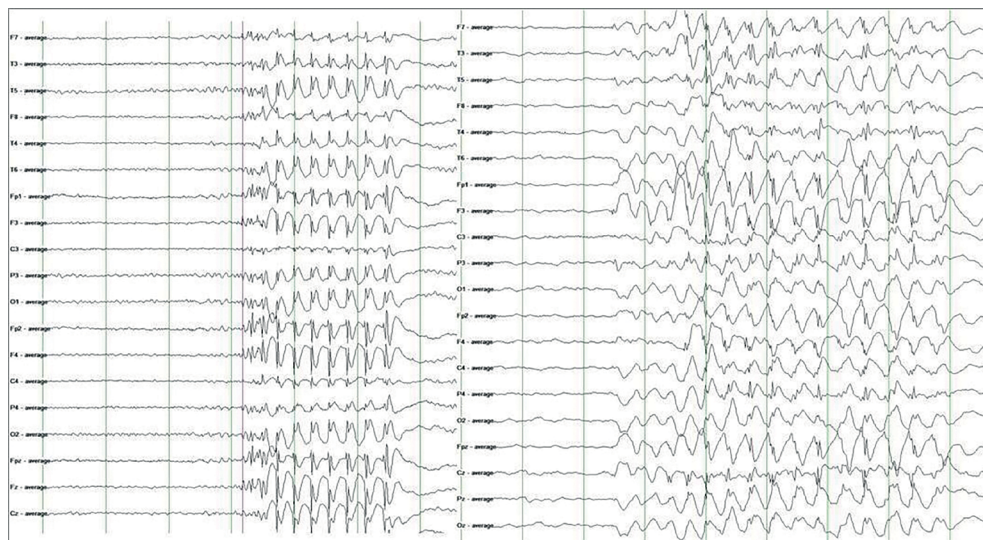
3.2.2. Epilepsia de ausencia juvenil

Se trata de una epilepsia con ausencias que difiere de las ausencias infantiles en que no tiende a remitir con el tiempo, asocia con más frecuencia crisis tónico-clónicas generalizadas y es con más frecuencia refractaria al tratamiento farmacológico. Su EEG presenta también descargas generalizadas, pero en relación con la mioclónica juvenil, las descargas son más lentas (punta-onda a 3-4Hz [ver **Figura 3**]). La rentabilidad del EEG es mayor si se hace en sueño no-REM o por la mañana tras el despertar. El tratamiento se realiza también con valproico o lamotrigina como primera línea, prefiriéndose este segundo en niñas por la teratogenia del primero. Sin embargo, el ácido valproico es el más eficaz, y a veces no es posible controlar las crisis con otros tratamientos.

3.2.3. Epilepsia generalizada con crisis tónico-clónicas generalizadas únicamente

Este el síndrome epiléptico más difícil de diferenciar entre focal y generalizado, ya que estos pacientes solo presentan tónico-clónicas generalizadas, y será necesaria la realización de EEG prolongados en algunas ocasiones para observar las descargas generalizadas características y excluir una epilepsia focal. Esta distinción es importante, ya que en todas las generalizadas habrá que excluir la utilización de bloqueantes de canal de sodio, que suelen ser primera línea en epilepsias focales. Algunos rasgos que ayudan a diferenciar son la sensibilidad a falta de sueño y el predominio matutino en generalizadas. En estos pacientes, y en todos aquellos con alta frecuencia de crisis tónico-clónicas generalizadas, será recomendable abordar el riesgo de accidentes (comenzarán

Figura 3. EEG característico de la epilepsia mioclónica juvenil (a la izquierda) y de la epilepsia de ausencias juveniles (a la derecha).



a conducir vehículos si llevan más de un año controlados de crisis con pérdida de conciencia) y de muerte súbita inesperada en la epilepsia (SUDEP, por sus siglas en inglés), ya que la adolescencia es una de las edades con mayor riesgo (por menor adherencia al tratamiento y peor control de algunos síndromes epilépticos).

4. TRANSICIÓN EN EPILEPSIA

Sabemos que la epilepsia infantil se expresa de forma heterogénea en las distintas etapas de neurodesarrollo, desde las epilepsias edad-dependientes (antes llamadas “benignas”) a las graves encefalopatías epilépticas, con o sin marcadores genéticos, y otros síndromes complejos, con la epilepsia formando parte de un cuadro más amplio que incluye síndromes dismórficos, alteraciones genéticas y patología sistémica, muchos de ellos con grados variables de discapacidad intelectual.

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas crónicas más comunes en la infancia, y aproximadamente el 50% de los casos infantiles serán adultos epilépticos que seguirán precisando atención.

En términos médicos, la **transición** se ha definido como un **proceso intencionado y planificado de niños y adolescentes con afecciones crónicas, desde la atención de la salud centrada en el niño hasta la atención centrada en el adulto (Tabla 1)**. Optimiza la salud del joven y promueve su autonomía y desarrollo personal. Sin embargo, el concepto de transferencia supone un evento puntual a lo largo del proceso de la transición en el que el paciente es derivado (“entregado”) al servicio de adultos.

El objetivo de la transición es brindar atención médica sin interrupciones, coordinada, apropiada y adecuada al desarrollo psicológico del niño y preparación de los padres.

La transición de la atención pediátrica a la del adulto es un desafío para muchos jóvenes con epilepsia y sus familias. Es importante la identificación temprana de los adolescentes en riesgo para así conseguir una buena coordinación entre los neuropediatras, los neurólogos y otros especialistas antes de que se produzca la transferencia real.

Sin una transición cuidadosa o una transferencia bien planificada, existe mayor riesgo de interrupción del tratamiento y empeoramiento de los síntomas. La epilepsia es una enfermedad compleja y las crisis epilépticas son solo una parte del problema; los adultos con epilepsia tienen mayor riesgo psicosocial (aislamiento social, menor nivel educativo, menor nivel adquisitivo, embarazos no planificados, subempleo).

Por tanto, los objetivos de la transición son:

- Promover la continuidad de la atención sanitaria.
- Mejorar la adherencia al tratamiento.
- Impulsar el conocimiento de la enfermedad por parte del paciente (empoderamiento del paciente) y sus padres/tutores.
- Fomentar la autonomía y responsabilidad en el manejo independiente de la enfermedad por parte del paciente (adecuándose a su potencial cognitivo).
- Fortalecer la confianza en su nuevo equipo de salud de adultos.

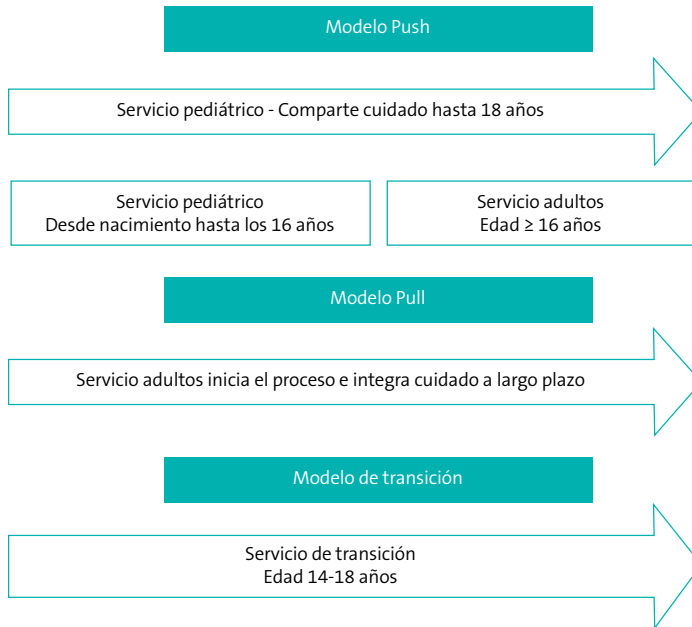
Para poder conseguir una transición exitosa, al aproximarse la edad de la adolescencia, es importante estar preparados y poder ofrecer

un abordaje multidisciplinar que incluya a los pediatras de Atención Primaria, los neuropediatras, las enfermeras neurológicas, los asistentes sociales y los médicos de adultos, fundamentalmente neurólogos-epileptólogos y médicos de familia que puedan intervenir de manera coordinada.

A lo largo de los últimos años, el número de publicaciones a propósito de la transición de cuidados en patologías crónicas ha crecido exponencialmente. En el año 2020, aparecen en Pubmed más de 140 artículos que abordan la transición desde distintos puntos de vista, teniendo relevancia el número de artículos publicados que tratan temas de satisfacción de cuidados y calidad de vida.

Se admiten distintos modelos de transición (**Figura 4**); unos mantienen hasta el alta solo la atención por parte de los neuropediatras (modelo Push) y otros son atendidos desde edades tempranas por neurólogos de adultos (modelo Pull); finalmente, el más interesante, en el cual el paciente es atendido conjuntamente en el periodo transicional.

En 2011, la Academia Americana de Pediatría (AAP) publicó las pautas para apoyar el proceso de transición de cuidados desde la adolescencia a la edad adulta, que se actualizaron en 2018. Tras la publicación del artículo de la AAP, el Centro Nacional de la Transición, Got Transition, desarrolló los Seis Elementos Fundamentales de Transición, que definen un proceso clínico secuencial con una serie de herramientas asociadas para uso en Pediatría y en adultos y que cada grupo de trabajo adaptará según las distintas patologías. Se mantiene una web dinámica con información para pacientes y cuidadores (<https://www.gottransition.org/>).

Figura 4. Modelos de transición.


Modificado de Hedriksz, 2013.

De las recomendaciones para la transición en epilepsia de la Task Force de epilepsia de Ontario (Canadá), publicadas en 2017, destacamos:

- El proceso de transición al sistema de atención médica para adultos debe comenzar temprano y no terminar cuando el adolescente abandona el sistema pediátrico.
- El periodo de transición es el momento ideal para **revisar y actualizar el diagnóstico** y el **plan de actuación/tratamiento**, que deberá quedar claro en el documento-informe de transición.
- Si el paciente tiene estudios genéticos negativos pero son antiguos, deberían **actualizarse** utilizando nuevas técnicas de **diagnóstico genético**.
- La evaluación psicosocial debe realizarse antes y después de que los adolescentes abandonen el sistema pediátrico para detectar alarmas y ofrecer apoyo.
- Este grupo de trabajo elabora un plan de transición en función de la edad y de si los pacientes tienen o no discapacidad mental. Aborda tres áreas principales:
 - El diagnóstico y manejo de las convulsiones.
 - La salud mental y las necesidades psicosociales.
 - Las ayudas económicas y de la comunidad.

Se propone un programa de transición en epilepsia para pacientes que abandonan el siste-

ma pediátrico a los 18 años, pero que se puede adaptar según la situación de cada centro:

- **Paso 1** (Edades 12-15 años): introducción (presentación) del concepto de transición.
- **Paso 2** (edades 12-17 años): ver el apoyo económico, comunitario y legal disponible.
- **Paso 3** (edades 16-17 años): determinar la preparación (tanto física como psicológica) para la transición de los pacientes y sus padres.
- **Paso 4:**
 - **4A:** (edades de 12 a 19 años): identificar y abordar factores de riesgo para la transición (trastornos psiquiátricos, menor nivel de educación, subempleo y desempleo).
 - **4B:** (edades de 12 a 19 años): identificar y abordar factores de riesgo para la transición en adolescentes con epilepsia y discapacidad intelectual.
- **Paso 5** (edades 16-19): reevaluar y actualizar el diagnóstico de epilepsia (revisar neuroimagen, estudios genéticos, tratamiento antiepiléptico).
- **Paso 6** (edades 16-17): identificar obstáculos para la continuación del tratamiento de las epilepsias refractarias: estimulador vagal, dieta cetogénica.
- **Paso 7** (edades 17-18 años): preparar un informe de alta pediátrica que contenga:
 - Cuestionarios de preparación para la transición, listas de verificación para la transición (Readiness Checklist).
 - Informe evolutivo del historial de epilepsia.

- Plan de actuación de emergencia si el enfermo tiene convulsiones.

- Objetivos del seguimiento, incluyendo comorbilidades.

- Apoyo comunitario, psicosocial.

Por tanto, podemos concluir que, en los pacientes epilépticos, a lo largo del proceso de transición:

- Algunas formas de epilepsia pediátrica remiten, pero las comorbilidades, como la discapacidad cognitiva, los trastornos de aprendizaje, la impulsividad, la depresión, la ansiedad y otros problemas neuropsiquiátricos permanecen, y esto será clave en su seguimiento en la edad adulta.
- Una transición exitosa debe evaluar no solo el control de las convulsiones, sino también los resultados psicológicos y sociales generales, las medidas de calidad de vida y los costes de atención médica
- Valorar la capacitación de neurólogos y epileptólogos de adultos en el manejo de las epilepsias de inicio pediátrico. Esto es especialmente importante para el tratamiento de pacientes con epilepsia y discapacidad intelectual (trastorno de espectro autista, trastornos de conducta, síndromes genéticos complejos).

En los próximos años podremos evaluar la calidad de los modelos de transición y recoger información de los pacientes después de la post-transición, lo que permitirá mejorar la calidad de los programas y, por tanto, de la atención a los adolescentes con epilepsia.

BIBLIOGRAFÍA

- Aledo-Serrano A, Mingorance A. Análisis del impacto familiar y necesidades del síndrome de Dravet en España [Analysis of the family impact and needs of Dravet's syndrome in Spain]. *Rev Neurol*. 2020;70:75-83.
- Andrade DM, Bassett AS, Bercovici E, Borlot F, Bui E, Camfield P, *et al*. Epilepsy: Transition from pediatric to adult care. Recommendations of the Ontario Epilepsy Implementation Task Force. *Epilepsia*. 2017;58:1502-17.
- Bureau M, Genton P, Dravet A, *et al*. Síndromes epilépticos en lactantes, niños y adolescentes. 5.ª edición. París: John Libbey; 2016.
- Cooley WC, Sagerman PJ, Barr MS, Ciccarelli M, Hergenroeder AC, Klitzner TS, *et al*. Clinical report. Supporting the health care transition from adolescence to adulthood in the medical home. *Pediatrics*. 2011;128:182-200.
- GotTransition. Six Core Elements of Health Care Transition 2.0 [internet]. Disponible en: <https://www.gottransition.org/six-core-elements/>
- Hendriksz C. Transition services for adolescents with lysosomal storage disorders. *C – Lysosomal Storage Dis*. 2013;1:69-76.
- Sociedad Española de Neurología (SEN). Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2019. López-González FJ, Villanueva V, Falip M, Toledo M, Campos D, Serratosa J (eds.) [internet]. Disponible en: <http://epilepsia.sen.es/wp-content/uploads/2020/06/Recomendaciones-Epilepsia-SEN-2019.pdf>
- American Academy of Pediatrics; American Academy of Family Physicians; American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. A consensus statement on health care transitions for young adults with special health care needs. *Pediatrics*. 2002;110:1304-6.
- Salmerón Ruiz MA, Rivero JC, Guerrero Alzola F. Introducción y definiciones. *Patología crónica y transición. Pediatr Integr*. 2017;XXI:245-53.
- White PH, Cooley WC. Supporting the health care transition from adolescence to adulthood in the medical home. *Pediatrics*. 2018;142.

Estatus epiléptico

Raquel Blanco Lago⁽¹⁾, Begoña Huete Hernani⁽²⁾ y Salvador Ibañez Micó⁽³⁾

⁽¹⁾Unidad de Neuropediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

⁽²⁾Hospital Universitario Infanta Cristina. Parla

⁽³⁾Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Blanco Lago R, Huete Hernani B y Ibañez Micó S. Estatus epiléptico. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:429-439.



1. INTRODUCCIÓN

El estatus epiléptico (EE) constituye la principal emergencia neurológica en la población infantil. El estatus epiléptico convulsivo supone una situación de riesgo vital que precisa de un tratamiento farmacológico inmediato y medidas de soporte vital, así como de reconocimiento y tratamiento de una posible causa desencadenante.

Su incidencia varía en función de la edad y el primer año de vida es el periodo de mayor riesgo. A nivel global, se estima una incidencia de unos 17-23 casos por 100 000 niños/año, con una mortalidad que se ha descrito entre el 2% y el 22% en la población infantil según diferentes series, con las tasas más bajas en los estudios más recientes. Pese a que la frecuencia de estatus epiléptico es mayor en población infantil respecto a la adulta, la mortalidad y morbilidad es menor en el caso de los niños.

La población pediátrica presenta además otras diferencias frente a la adulta en cuanto a las características del estatus, como mayores tasas de recurrencia, mayor frecuencia de casos secundarios a procesos infecciosos, estatus sintomáticos remotos y mayor proporción de

estatus en pacientes sin diagnóstico previo de epilepsia. El estatus epiléptico puede responder a diversas causas (infecciosas, vasculares, traumáticas, metabólicas...) aunque en el caso de la población infantil las infecciosas son las que se registran con mayor frecuencia.

En 2/3 de los casos de estatus, estos representan la primera crisis en la vida del niño y se estima que solo el 30% de los niños que presentan un estatus como la primera crisis de su vida desarrollarán una epilepsia. Existen factores que pueden ayudar a predecir esta evolución (causa del estatus, estado neurológico previo al mismo, edad, etc.).

2. CONCEPTO DE ESTATUS EPILEPTICO. CLASIFICACIÓN

Crisis epiléptica: aparición transitoria de signos o síntomas debidos a una actividad neuronal cerebral anormal, excesiva y sincrona. Se emplea el adjetivo **transitoria** para delimitar el episodio en el tiempo, ya que debe tener un inicio y fin claros.

En general, las crisis epilépticas son autolimitadas y breves. Sin embargo, en algunas ocasio-

nes los mecanismos diseñados para el cese de dicha crisis fallan, perpetuándose la actividad epiléptica en el tiempo y constituyendo un estatus epiléptico.

Estatus epiléptico: de manera clásica se definía como una crisis epiléptica prolongada (30 minutos) o que se repite en intervalos de tiempo lo suficientemente breves como para que el paciente no recupere la conciencia entre los episodios. Pero el concepto de estatus epiléptico ha ido variando a lo largo del tiempo. La propuesta actual de la ILAE (International League Against Epilepsy) pasa por definir el estatus epiléptico según criterios temporales, haciendo hincapié en la importancia del tratamiento precoz ante una crisis. Así, se considera un estatus a aquellas crisis que tienen una duración superior a:

- 5 minutos en el caso de las crisis generalizadas tónico-clónicas.
- 10 minutos en el caso de las crisis focales.
- De 10 a 15 minutos en el caso de las crisis de ausencia.

El estatus epiléptico es la situación resultante de un fallo de los mecanismos responsables del cese de una crisis o de la activación de mecanismos que conducen a convulsiones anormalmente prolongadas. La ILAE describe dos momentos clave en el transcurso de la crisis tónico-clónica generalizada, denominados t1 (a los 5 minutos) y t2 (a los 10 minutos), en los que hay que administrar medicación (t1) y a partir del cual la crisis puede provocar secuelas (t2). La estimación temporal de ambos puntos (t1 a los 5 minutos y t2 a los 30 minutos) está basada en hallazgos en estudios con animales.

Además, se establecen diferentes etapas, comenzando con los primeros 5 minutos de convulsión prodrómicos o incipientes que, si no cesan, evolucionan hacia una actividad convulsiva persistente que se puede subdividir en:

- Estatus epiléptico precoz (5-10 minutos).
- Estatus epiléptico establecido (10-30 minutos).
- Estatus epiléptico refractario (30-60 minutos o bien cuando persiste pese a adecuado tratamiento con dos o tres fármacos distintos de primera y segunda línea).
- Estatus epiléptico superrefractario, que continúa más de 24 horas a pesar del tratamiento con fármacos anestésicos.

Sea como fuere, la ILAE acuerda iniciar tratamiento anticonvulsivo en cualquier paciente con crisis activa de más de 5 minutos de duración.

Junto con esta nueva definición de estatus, la ILAE propone una **clasificación** del EE que pretende establecer un lenguaje común entre clínicos, orientar mejor el diagnóstico y tratamiento de cada paciente, así como ser utilizada como herramienta para futuros estudios epidemiológicos. El grupo de expertos subraya que la clasificación propuesta es un mero marco orientativo inicial ante el paciente con un estatus epiléptico y que no sustituye en absoluto a la clasificación de las epilepsias de la infancia.

Dicha clasificación del estatus epiléptico se basa en cuatro ejes (**Tabla 1**). Así, cada paciente debería encontrarse clasificado en función de las siguientes características del episodio:

Tabla 1. Clasificación del estatus epiléptico propuesta por la ILAE.

Eje 1. Semiología	
A. EE Con síntomas motores prominentes	
A1. EE convulsivo	
A1a. Convulsivo generalizado	
A1b. Focal que evoluciona a convulsivo bilateral	
A1c. No se sabe si comenzó focal o generalizado	
A2. EE mioclónico (sacudidas mioclónicas prominentes)	
A2a. Sin coma	
A2b. Con coma	
A3. EE Focal motor	
A3a. Jacksoniana ^a	
A3b. EPC (epilepsia parcial continua)	
A3c. Versivo ^b	
A3d. Oculoclónica	
A3e. Paresia ictal o crisis focal inhibitoria	
A4. Estatus tónico	
A5. EE hiperkinético	
B. Síntomas motores no prominentes (EENC: estatus epiléptico no convulsivo)	
B1. EENC con coma (incluye EE sutil)	
B2. EENC sin coma	
B2a. Generalizados: ausencia típica, ausencia atípica y estatus mioclónico-ausencia	
B2b. Focal (no motor)	
<ul style="list-style-type: none"> • Sin compromiso de la consciencia: distintos tipos de auras continuas (síntomas autonómicos, sensoriales, visuales, olfativos, gustativos, auditivos o psíquicos) • Estatus afásico • Con compromiso de la consciencia (parcial complejo o discognitivo) 	
B2c. Desconocido si focal o generalizado	
<ul style="list-style-type: none"> • Estatus autonómico 	
Eje 2. Etiología	
EE febril	Provocado por enfermedad febril, excluyéndose infecciones del SNC
EE sintomático agudo	Provocado por enfermedad aguda del SNC <ul style="list-style-type: none"> • ACV • Intoxicación • Traumatismo • Metabólica: hiper/hipoglucemia, hiper/hiponatremia, hipocalcemia, hipomagnesemia • Infecciones: meningoencefalitis
EE sintomático remoto	Sucede en paciente con daño previo del SNC crónico (postraumatismo, posACV, posencefalitis) que sufre proceso agudo intercurrente (supresión brusca de medicación, infección, etc.)
EE en encefalopatía progresiva	El que ocurre en pacientes con patología SNC degenerativa previa
EE en síndromes electroclínicos	En pacientes con síndromes epilépticos definidos
EE de causa desconocida	Criptogénico

^a Crisis jacksoniana: propagación lenta de la crisis hacia segmentos corporales próximos.

^b Crisis versiva: se produce una desviación conjugada y sostenida de ojos, cabeza y a veces el cuerpo entero hacia un lado.

EE: estatus epiléptico; **SNC:** sistema nervioso central; **ACV:** accidente cerebrovascular.

Eje 1. Semiología. Hace referencia a las características clínicas de la crisis, diferenciando en primer lugar entre crisis con síntomas motores (convulsivas) de aquellas en las que la actividad motora es sutil o ausente (no convulsivas). Otras características que es necesario observar serían la afectación o no del estado de consciencia y la propia descripción de los movimientos.

Eje 2. Etiología. En su mayoría los EE son sintomáticos (de causa conocida infecciosa, estructural, tóxica...). En esta clasificación deciden no emplear la denominación **EE idiopático o de causa genética**, ya que en las epilepsias genéticas o idiopáticas el desarrollo de un estatus suele responder a causa conocida (privación de sueño, suspensión de la medicación, infección intercurrente, trastorno metabólico, etc.). Por otro lado, emplean las denominaciones **EE de causa desconocida o criptogénico** como sinónimos (tal y como resulta de la traducción literal del término griego *kryptos*).

Eje 3. Electroencefalograma (EEG). Especificar características del trazado: localización de la actividad, patrón, morfología, características temporales, modulación (actividad epiléptica espontánea o inducida por estímulo) y efecto de la medicación sobre el trazado.

Eje 4. Edad. Especificar si se trata de un lactante, un niño, un adolescente, un adulto o bien un anciano.

3. CLAVES DIAGNÓSTICAS

En general, el diagnóstico y tratamiento deben realizarse simultáneamente y de forma inmediata y las pruebas complementarias deben ir

orientadas en función de las características del paciente.

- **Historia clínica completa.** Como en todo paciente, la historia clínica es el pilar básico para el diagnóstico y la orientación de las pruebas complementarias. En el caso de un estatus epiléptico debemos prestar atención a posibles antecedentes de traumatismos, infecciones, alteraciones metabólicas o ingesta de tóxicos.
- Recabar **información detallada** sobre el inicio **de la crisis**, sus características, evolución y duración.
- Asimismo, es importante la **historia previa del paciente**, si es epiléptico conocido en tratamiento con fármacos antiepilépticos y valorar el cumplimiento terapéutico o cambios recientes de medicación. Valorar también el desarrollo psicomotor hasta la fecha, historia perinatal y antecedentes personales y familiares.
- **Exploración física y exploración neurológica** completa, con especial atención al tamaño y reactividad de las pupilas. Es necesario realizar una escala de coma de Glasgow o Glasgow modificada en función de la edad, buscar signos clínicos de hipertensión intracraneal o signos externos de traumatismos, como fracturas o hematomas.

4. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Las pruebas complementarias (**Tabla 2**) están encaminadas a la búsqueda de causas reversibles del estatus:

- Hemograma.

Tabla 2. Exámenes complementarios en pacientes con estatus epiléptico (según edad, características y evolución).

Análítica	Estudio de líquido cefalorraquídeo	Otros
<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma • Bioquímica: <ul style="list-style-type: none"> – Perfil hepático* – Perfil renal* – Ionograma* (sodio, potasio, calcio, fósforo y magnesio) – PCR – Glucemia capilar* – Gasometría* – Amonio* – Niveles de fármacos antiepilépticos* – Tóxicos en orina* • Hemocultivo y urocultivo (en función de sospecha) 	<ul style="list-style-type: none"> • Punción lumbar • Estudio de inmunidad (ANA, ANCA, Anti-NMDA, anticuerpos antitiroideos, antirreceptor de potasio voltaje-dependiente...) 	<ul style="list-style-type: none"> • TAC craneal • RMN craneal (seguimiento/evolución) • EEG / EEG continuo

Señaladas con asterisco (*) aparecen las determinaciones fundamentales.

- Bioquímica con perfil hepático y renal completo, con electrolitos, sodio, potasio, calcio, fósforo y magnesio.
- PCR.
- Glucemia capilar.
- Gasometría.
- Amonio.
- En caso de paciente epiléptico conocido en tratamiento, realizar niveles de fármacos antiepilépticos.
- Tóxicos en orina.
- Valorar punción lumbar y cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR), además de sangre y orina en caso de presentación con fiebre, en lactantes y en casos de no recuperación del nivel de conciencia. Se debe tener en cuenta que, aunque la presencia de pleocitosis en LCR puede ocurrir aun en ausencia de infección, los leucocitos en LCR deben valorarse cuidadosamente y no asumirse como consecuencia de la crisis, más si cabe a menor edad del paciente, puesto que presentan mayor riesgo de infección del sistema nervioso central en ausencia de síntomas o con signos leves. La decisión de realizar o no una punción lumbar debe estar sujeta a la decisión del médico responsable y siempre y cuando el estado del paciente lo permita.
- En caso de estatus epiléptico refractario, plantear el estudio de inmunidad (ANA, ANCA, Anti-NMDA, anticuerpos antitiroideos, antirreceptor de potasio voltaje-dependiente...).
- La neuroimagen es fundamental en el estatus epiléptico. Habitualmente se realizará

tomografía computarizada (TC) cerebral de forma urgente siempre y cuando el paciente esté estable, en prácticamente todos los casos, fundamentalmente en primer episodio, crisis focal, traumatismo previo, sospecha de infección o hemorragia y en lactantes.

- Después del periodo agudo sería recomendable la realización de una resonancia magnética (RM) cerebral, dado que es una técnica superior a la TC para el diagnóstico de algunas patologías que pueden cursar como un estatus epiléptico, especialmente malformaciones del desarrollo cortical, casos de encefalitis, esclerosis mesial o ciertos tipos de tumores.
- Electroencefalograma (EEG). La realización de un EEG de forma urgente no está indicada de rutina en el estatus epiléptico, aunque puede plantearse en caso de que el paciente continúe con movimientos anormales o si no recupera la conciencia después de un adecuado tratamiento. Dado que no es imprescindible para el diagnóstico de un EE convulsivo, no debe retrasar el manejo inicial ni el tratamiento.

Diversos estudios indican que el riesgo de crisis eléctricas no convulsivas tras un episodio de crisis convulsivas es alto, por lo que se debe tener en mente siempre la posibilidad de aparición de un estatus eléctrico no convulsivo (EENC), en cuyo caso la realización de un EEG continuo (EEGc) sería fundamental. Las indicaciones de realización de un EEGc serían:

- Sospecha clínica de EENC de inicio o pacientes con riesgo elevado de EENC.
- Sospecha de estatus epiléptico persistente: pacientes con EE generalizado

tónico-clónico que no recuperan el grado de consciencia dentro de los 30 minutos posteriores a la administración de tratamiento anticonvulsivo.

- Monitorización de la respuesta al tratamiento en el estatus epiléptico convulsivo y no convulsivo.
- Distinguir episodios de EE de eventos de origen psicógeno.

5. TRATAMIENTO

En la actualidad, existen guías clínicas para el tratamiento del estatus epiléptico basadas en la evidencia, aunque sería necesario realizar más estudios aleatorizados y controlados, multicéntricos, en pacientes pediátricos para tener una evidencia más robusta.

La información obtenida de estudios en animales y en humanos coincide en que las crisis más prolongadas son más resistentes al tratamiento y se asocian con peor pronóstico, por lo que su tratamiento precoz, en los primeros 5 minutos, es determinante.

Los objetivos del tratamiento en el estatus epiléptico son:

- Mantener las funciones vitales.
- Finalizar la crisis (tanto clínica como eléctrica).
- Diagnóstico y tratamiento inicial de las causas potencialmente mortales.
- Evitar las recurrencias.

- Minimizar las complicaciones derivadas del tratamiento.
- Evaluar y tratar las causas subyacentes.

Las características más importantes y las dosis recomendadas de los fármacos están resumidas en la **Tabla 3** y el algoritmo de tratamiento recomendado está resumido en la **Figura 1**.

- **Benzodiacepinas (BDZ)**. Son los fármacos de primera línea, utilizados por su rapidez de acción gracias a su carácter lipofílico, lo que les permite atravesar rápidamente la barrera hematoencefálica. Actúan potenciando el efecto del neurotransmisor inhibidor GABA. Los más utilizados en nuestro medio son midazolam y diazepam. Los efectos secundarios más frecuentes son sedación y depresión respiratoria.
- En cuanto a los fármacos de segunda línea, no existe evidencia de que alguno sea superior al resto, por lo que la decisión dependerá de la experiencia del clínico y de algunas características clínicas del paciente.
- **Valproato sódico (VPA)**. También actúa potenciando el efecto de GABA1. Es un fármaco de amplio espectro, útil en crisis generalizadas, mioclónicas, estatus no convulsivo y focales.

No produce sedación. Está contraindicado en pacientes con hepatopatía y con enfermedades mitocondriales, por lo que en general se desaconseja su uso en estatus en menores de 6 meses, especialmente si se desconoce la causa.

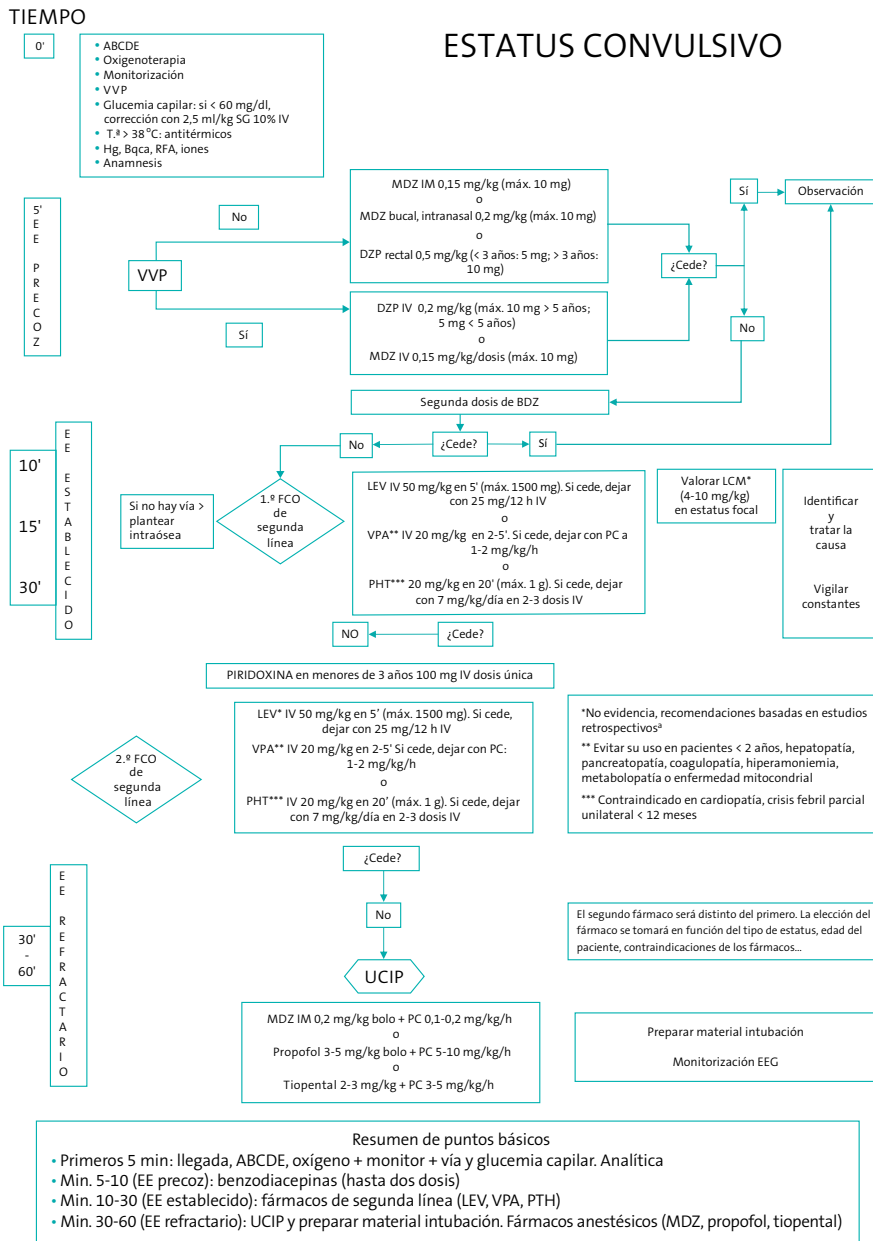
- **Levetiracetam (LEV)**. Tiene varios mecanismos de acción. Actúa inhibiendo las corrientes

de calcio y también se une a la proteína SV2A, que tiene que ver con la exocitosis de neurotransmisores. También tiene amplio espectro y es un fármaco seguro, que no se metaboliza en hígado y que no produce sedación, aunque no ha demostrado ser más efectivo que la fenitoína. Se recomienda su uso en pacientes con hepatopatía, enfermedad mitocondrial o con estatus no convulsivo.

- **Fenitoína (PHT)**. Actúa bloqueando los canales de sodio y es muy eficaz en crisis focales. Es importante recordar que es potencialmente arritmogénica y que puede producir hipotensión, por lo que habrá que monitorizar el electrocardiograma y la presión arterial durante su infusión. Estos efectos, además, se potencian si la administración es rápida, por lo que se aconseja administrar a 1 mg/kg/min. Se diluye en suero fisiológico, ya que puede precipitar con soluciones glucosadas.
- **Lacosamida (LCM)**. Actúa potenciando selectivamente la inactivación lenta de los canales de sodio voltaje-dependientes. Aunque no existe demasiada evidencia que avale su uso, es un fármaco seguro y eficaz, principalmente en crisis focales, y no suele ocasionar efectos secundarios significativos. Se recomienda precaución en pacientes con trastornos del ritmo cardiaco, ya que puede aumentar el intervalo PR.
- **Piridoxina (vitamina B₆)**. No debemos olvidar en los lactantes con estatus de origen desconocido la posibilidad de que se trate de crisis piridoxina-sensibles, por lo que, tras el uso ineficaz del primer fármaco de primera línea, administraremos una dosis

Tabla 3. Fármacos antiepilépticos utilizados en estatus epiléptico pediátrico.

<p>Primera línea</p>	<p>Midazolam. Potencia el GABA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis intramuscular: 0,15 mg/kg (máx. 10 mg) • Dosis intrabucal: 0,2 mg/kg (máx. 10 mg) • Dosis intravenosa: (bolo) 0,15 mg/kg (máx. 10 mg) <p>Efectos adversos: sedación, depresión respiratoria</p> <p>Diazepam. Potencia el GABA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis rectal: 0,5 mg/kg (máx. 10 mg) • Dosis intravenosa: 0,2 mg/kg (máx. 10 mg) <p>Efectos adversos: sedación, depresión respiratoria</p>
<p>Segunda línea</p>	<p>Valproato sódico. Potencia el GABA. No produce sedación. Amplio espectro de crisis (generalizadas, focales, mioclónicas)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis intravenosa: 20 mg/kg (máx. 3000 mg). Si cede, seguir con 20 mg/kg/día en 2-3 dosis o perfusión continua 1-2 mg/kg/h <p>Contraindicado en pacientes con hepatopatía, coagulopatía, pancreatopatía y en pacientes con enfermedades mitocondriales</p> <p>Desaconsejado en < 2 años, especialmente si se desconoce la causa de la crisis epiléptica</p> <p>Levetiracetam. Activa corrientes de calcio y se une a SV2A. Amplio espectro de crisis (generalizadas, focales, estatus no convulsivo). No produce sedación. No efectos secundarios significativos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis intravenosa: 50 mg/kg (máx. 1500 mg). Si cede, seguir con 50 mg/kg/día en 2 dosis <p>Fenitoína. Bloquea canales de sodio. Más indicado si estatus focal estructural.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis intravenosa: 20 mg/kg a pasar en 20 minutos (máx. 1000 mg). Diluir en suero fisiológico (precipita en soluciones glucosadas). Monitorizar ECG y presión arterial. Si cede, seguir con 5-7 mg/kg/día en 2-3 dosis <p>Efectos adversos: hipotensión, arritmias, parada cardiorrespiratoria</p> <p>Contraindicado en síndrome de Dravet, inestabilidad hemodinámica, cardiopatía</p> <p>Lacosamida. Actúa potenciando selectivamente la inactivación lenta de los canales de sodio voltaje-dependientes. Puede producir aumento del intervalo PR. Es eficaz en crisis focales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis intravenosa: 8-10 mg/kg (máx. 400 mg) <p>Piridoxina. Vitamina B₆. Tratamiento de pacientes con crisis piridoxina-sensibles. Debe considerarse en < 3 años con crisis persistentes de origen no filiado, tras el fármaco de 2.ª línea</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis intravenosa fija de 100 mg, con monitorización cardiorrespiratoria por la posibilidad de apnea, que es frecuente en respondedores
<p>Tercera línea (Preferiblemente en UCIP. Monitorización estrecha de constantes y preparar material de intubación)</p>	<p>Midazolam en perfusión continua. Dosis de carga: 0,2 mg/kg (máx. 10 mg) seguido de perfusión continua a 0,1-0,2 mg/kg/h</p> <p>Propofol. Fármaco anestésico de acción corta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis intravenosa: 1-2 mg/kg en bolo y luego 2 a 10 mg/kg/h, titulando según efecto. No precisa dilución <p>Precaución: evitar si inestabilidad hemodinámica. Evitar en niños con alergia al huevo o a la soja</p> <p>Tiopental sódico. Barbitúrico de acción ultracorta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis intravenosa: 3 mg/kg en bolo a pasar en 15 minutos seguido de infusión continua a 1-6 mg/kg/h <p>Efectos adversos: hipotensión arterial, depresión respiratoria, disminución del gasto cardíaco</p> <p>Contraindicaciones: porfiria aguda intermitente</p>

Figura 1. Algoritmo de tratamiento recomendado


EE: estatus epiléptico; **VVP:** vía venosa periférica; **Hg:** hemograma; **Bqca:** bioquímica; **RFA:** reactantes de fase aguda; **MDZ:** midazolam; **DZP:** diazepam; **BDZ:** benzodiacepinas; **FCO:** fármaco; **LEV:** levetiracetam; **VPA:** ácido valproico; **PHT:** fenitoína; **PC:** perfusión continua.

^aStrzelczyk *et al.*, 2017

de piridoxina IV a dosis de 100 mg, con monitorización cardiorrespiratoria por la posibilidad de apnea, que es frecuente en respondedores.

Si el estatus persiste tras el uso de uno de estos fármacos, cabría la posibilidad, antes de pasar a la sedación, de usar uno de los fármacos que no se ha usado previamente.

- **Fármacos de tercera línea.** Son los que se usan en casos de estatus epiléptico refractario, es decir, aquellos que persisten pese a utilizar los fármacos de primera y segunda línea (habitualmente más de 30 minutos de crisis). Para ello se usan fármacos sedantes, como el midazolam en perfusión continua, o directamente coma inducido mediante fármacos anestésicos como tiopental o propofol. No existen estudios comparativos entre ellos, pero en la mayoría de centros se utiliza primero el midazolam. Es necesario el manejo por un profesional con experiencia en el tratamiento de eventuales complicaciones y en el empleo de ventilación mecánica, por lo que habitualmente se indica valoración por intensivista pediátrico o anestesista de guardia, según el medio. Desafortunadamente, no existe suficiente evidencia para guiar la práctica clínica, y el objetivo del coma inducido (terminación de las convulsiones, patrón brote-supresión o supresión completa de la actividad EEG), la duración y el descenso progresivo posterior de los parámetros no están claros. Habitualmente se trata de mantener un patrón de paroxismo-supresión durante 24-48 horas tras el cese del estatus y reducir progresivamente la dosis, hasta retirar en 12-24 horas, manteniendo un fármaco antiepiléptico de segunda línea.

Otros tratamientos:

- **Dieta cetogénica.** Se trata de una dieta con alto contenido en grasas y bajo en hidratos de carbono, que requiere un seguimiento nutricional estrecho y que puede administrarse a través de sonda nasogástrica, e incluso vía intravenosa. Es el tratamiento de elección en pacientes con deficiencia en el transportador de la glucosa cerebral (GLUT-1) y en los casos de deficiencia de piruvato deshidrogenasa. Por otro lado, está contraindicada en pacientes con porfiria, deficiencia de piruvato-carboxilasa, trastornos de la oxidación de los ácidos grasos y otros trastornos metabólicos.

La dieta cetogénica también se ha mostrado eficaz hasta en el 78% de pacientes con estatus epiléptico refractario, entre ellos algunos pediátricos según algunos autores, y puede ser necesario mantenerla una media de 5-7 días hasta apreciar la respuesta.

- **Inmunomodulación.** Se han descrito casos en los que el uso de corticoides, hormona adrenocorticotropa o plasmaféresis ha conseguido controlar un estatus epiléptico. Estas terapias pueden resultar de utilidad en pacientes con etiología autoinmune o inflamatoria, como encefalitis de Rasmussen, vasculitis, encefalitis anti-NMDA o encefalitis de Hashimoto.
- **Hipotermia terapéutica.** Se han descrito buenos resultados en series pequeñas de niños con temperaturas de 32-35 °C, pero en series más amplias de adultos no ofrece buenos resultados pronósticos a largo plazo.
- **Cirugía resectiva.** Se puede plantear con el objetivo de extirpar la zona epileptógena,

basándonos en información obtenida de EEG y neuroimagen, pero evitando a la vez lesionar zonas elocuentes. Se han descrito casos de eficacia en pacientes con displasia cortical, hamartoma hipotalámico, túberes corticales, malformaciones cavernomatosas, encefalitis de Rasmussen e infartos prenatales. Según el tipo de lesión, se puede realizar resección focal, lobectomía, transección múltiple subpial, hemisferectomía o callosotomía.

BIBLIOGRAFÍA

- Chin RF, Neville BG, Peckham C, Bedford H, Wade A; NLSTEPSS Collaborative Group; *et al.* Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: Prospective population-based study. *Lancet.* 2006;368:222-9.
- Dalziel SR, Borland ML, Furyk J, Bonisch M, Neutze J; PREDICT research network; *et al.* Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of convulsive status epilepticus in children (ConSEPT): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;393(10186):2135-45.
- Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, *et al.* Evidence-based guideline: Treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr.* 2016;16:48-61.
- Ortiz de la Rosa JS, Ladino LD, Rodríguez PJ, Rueda MC, Polanía JP, Castañeda AC. Efficacy of lacosamide in children and adolescents with drug-resistant epilepsy and refractory status epilepticus: A systematic review. *Seizure.* 2018;56:34-40.
- Sánchez Fernández I, Abend NS, Agadi S, An S, Arya R, Brenton JN, *et al.* Time from convulsive status epilepticus onset to anticonvulsant administration in children. *Neurology.* 2015;84:2304-11.
- Sculier C, Gaspard N. New onset refractory status epilepticus (NORSE). *Seizure.* 2019;68:72-8.
- Sculier, C, Gaínza-Lein, M, Sánchez Fernández, I, Loddenkemper, T. Long-term outcomes of status epilepticus: A critical assessment. *Epilepsia.* 2018;59:155-69.
- Singh A, Stredny CM, Loddenkemper T. Pharmacotherapy for pediatric convulsive status epilepticus. *CNS Drugs.* 2020;34:47-63.
- Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, *et al.* A definition and classification of status epilepticus. Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia.* 2015; 56:1515-23.

Epilepsias refractarias

Alba Gabaldón, Juan José Nieto, Patricia Smeyers

Sección de Neuropediatría. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

Gabaldón A, Nieto JJ, Smeyers P. Epilepsias refractarias. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:441-448.



1. INTRODUCCIÓN

La epilepsia es el trastorno neurológico crónico más frecuente en la infancia después de la cefalea. A pesar de los avances en el manejo y tratamiento de los pacientes con epilepsia y del descubrimiento constante de fármacos antiepilépticos (FAE) de nueva generación, existe un porcentaje de pacientes en los que no se consigue un adecuado control de las crisis con el tratamiento inicial.

La epilepsia refractaria y su comorbilidad suponen un importante problema de salud pública, por lo que es importante que el pediatra de Atención Primaria esté implicado en el manejo de estos pacientes.

2. DEFINICIÓN

Durante años no ha existido una definición clara para el término epilepsia refractaria. En 2009, la ILAE propuso una definición con el objetivo de mejorar la atención al paciente y facilitar la investigación clínica.

El marco general de esta definición comprende dos niveles. Un primer nivel en el que se categoriza el resultado de la intervención terapéu-

tica y en el cual se sustenta el segundo nivel, que proporciona una definición de la epilepsia resistente a fármacos basada en el número de intervenciones que resultaron en un fracaso del tratamiento.

2.1. Nivel 1

Hace referencia al resultado de la intervención terapéutica según el control sobre las crisis. Así, se clasificaría al paciente como **libre de crisis con fallo del tratamiento**. Posteriormente, se subdivide en A, B o C en función de la aparición de efectos adversos, como recoge la **Tabla 1**.

Tabla 1. Esquema para la categorización del resultado de la intervención terapéutica.

Control de las crisis	Aparición de efectos adversos	Categoría
1. Paciente libre de crisis	a. No	1A
	b. Sí	1B
	c. Indeterminado	1C
2. Fallo del tratamiento	a. No	2A
	b. Sí	2B
	c. Indeterminado	2C
3. Indeterminado	a. No	3A
	b. Sí	3B
	c. Indeterminado	3C

Para obtener resultados de libertad de crisis o fallo terapéutico, la intervención terapéutica deberá ser apropiada y aplicada de modo adecuado. Si falta alguno de estos requisitos, se clasifica el resultado del tratamiento como **indeterminado**.

Para que la intervención sea considerada apropiada, el fármaco elegido debe haber demostrado su efectividad, para el tipo de crisis y la epilepsia del paciente, en estudios controlados aleatorizados. Por otro lado, para una aplicación adecuada del fármaco, este se ha de administrar a una dosis y durante un tiempo suficientes, sin que se considere adecuada, por tanto, una intervención en la que se suspenda el tratamiento por aparición de efectos adversos antes de alcanzar la dosis de mantenimiento o al poco tiempo de haber sido alcanzada. Para poder valorar estos dos factores, es necesario reflejar en la historia clínica una serie de datos mínimos (**Tabla 2**).

Tabla 2. Conjunto de datos mínimo para determinar si la intervención terapéutica es informativa.

- Naturaleza de la intervención (p. ej.: tipo de fármaco)
- Modo de aplicación (p. ej.: formulación, dosis, intervalo dosis, cumplimentación)
- Duración de la exposición
- Aparición de crisis o efectos adversos durante la intervención terapéutica
- Optimización o intento de optimización de la dosis
- Razón(es) para cesar el tratamiento:
 - Control sintomático no satisfactorio
 - Efectos adversos
 - Ausencia de crisis a largo plazo
 - Razones psicosociales (p. ej.: embarazo...)
 - Razones administrativas (p. ej.: pérdida de seguimiento...)
 - Cuestiones financieras (p. ej.: no pueden costear el tratamiento...)
 - Preferencias del paciente/cuidador
 - Otras razones

La categoría **paciente libre de crisis** se define como la ausencia de crisis durante al menos tres veces el intervalo libre de crisis previo a la intervención o durante 12 meses, considerando el intervalo que sea más largo de los dos. Si el paciente permanece libre de crisis durante tres veces el intervalo entre crisis previo al tratamiento, pero menos de 12 meses, se clasificará como **indeterminado**; si tiene una nueva crisis antes del periodo de 12 meses, se clasificará como **fallo del tratamiento**, aunque la frecuencia de las crisis se haya reducido con respecto a la situación previa. Esto es así porque se entiende que la intervención terapéutica ha de llevar a una reducción significativa de la frecuencia o gravedad de las crisis, cercana a la ausencia completa de estas.

2.2. Nivel 2: definición de epilepsia refractaria o resistente a fármacos

La epilepsia refractaria puede ser definida como aquella en la que fallan dos intervenciones farmacológicas seleccionadas, siendo estas adecuadas y bien toleradas (en monoterapia o en combinación), para obtener ausencia mantenida de crisis. Esta definición está sujeta a revisión conforme esté disponible evidencia de mayor calidad en futuros estudios.

3. EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La prevalencia de la epilepsia dentro de la edad pediátrica en Europa se estima en un 5,5% (3,4-9,3%), y la incidencia mundial entre 0,5 y 8 por cada 1000 niños al año, siendo mayor en el primer año de vida que en el resto de la vida.

Respecto a la epilepsia refractaria, aunque es difícil establecer su prevalencia por tratarse de

una entidad infradiagnosticada y por la heterogeneidad en cuanto a su definición, se calcula que se encuentra en torno al 30-35% de los pacientes epilépticos.

Existen distintos factores de riesgo que pueden ayudarnos a predecir la respuesta al tratamiento en un paciente epiléptico. Es importante conocerlos para una adecuada orientación terapéutica y pronóstica.

En 2019, se publicó un metaanálisis con el objetivo de identificar los factores de riesgo para desarrollar una epilepsia refractaria. Se identificaron los siguientes:

- La alteración en el electroencefalograma (tanto la presencia de ondas lentas como de descargas epileptiformes).
- Haber presentado un estatus epiléptico.
- Epilepsia de etiología sintomática.
- La presencia de crisis febriles.
- Presentar distintos tipos de crisis.

No se consideraron factores de riesgo: el fracaso a corto plazo del tratamiento, el retraso psicomotor ni una alta frecuencia de crisis inicial.

En la práctica, se conoce que ciertos síndromes epilépticos de comienzo infantil llevan implícita una mala evolución. Las epilepsias de comienzo precoz asociadas a deterioro neurológico incluyen encefalopatías epilépticas y del neurodesarrollo de inicio precoz (en el primero y segundo año de vida). Así, el síndrome de West, el síndrome de Dravet y el síndrome de Lennox-Gastaut son el paradigma de mala

evolución respecto a la epilepsia, que tiende a cronificarse y ser resistente al tratamiento farmacológico.

Además, las patológicas estructurales suelen ocasionar con más frecuencia una epilepsia refractaria: malformaciones del desarrollo cortical, lesiones hipóxico-isquémicas, quistes porencefálicos, traumatismos craneoencefálicos, malformaciones vasculares y tumores.

4. MANEJO DEL PACIENTE PEDIÁTRICO CON EPILEPSIA REFRACTARIA

Es importante la identificación precoz de estos pacientes, con el fin de que sean derivados de forma preferente a unidades especializadas en tratamiento de la epilepsia.

El manejo de estos pacientes debe ser multidisciplinar y orientado a monitorizar funciones como la cognición, el comportamiento, el sueño y la alimentación, ya que la repetición de las crisis influye muy negativamente en dichas funciones. Además, ciertos fármacos, y especialmente en politerapia, requieren un seguimiento clínico y analítico (**Tabla 3**).

En cuanto al estudio de estos pacientes, dada la heterogeneidad de las etiologías, no existen unas pruebas estandarizadas a realizar y

Tabla 3. Potenciales efectos adversos en pacientes en tratamiento con FAE.

Fármaco	Efectos adversos a monitorizar
Carbamazepina	Aplasia medular
Ácido valproico	Hepatitis tóxica
Levetiracetam	Alteraciones conductuales

se debe individualizar en cada caso. Sin embargo, hay una serie de exploraciones básicas comunes (Tabla 4).

5. OPCIONES TERAPÉUTICAS EN LA EPILEPSIA REFRACTARIA

5.1. Terapia farmacológica (FAE). Principios de la politerapia racional

Los pacientes con epilepsia refractaria precisan habitualmente la combinación de varios FAE para lograr el objetivo terapéutico (politerapia). Podemos definir la politerapia racional como la asociación de fármacos antiepilépticos basada en el conocimiento de su mecanismo de acción, espectro terapéutico, eficacia, tolerabilidad e interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, con la finalidad de obtener mayor eficacia y menor toxicidad. En el caso del paciente pediátrico, además, hay que tener en cuenta el síndrome epiléptico y los efectos sobre el crecimiento y la cognición.

Existen unas recomendaciones generales para combinar estos fármacos (Figura 1):

- Revisar los FAE ya probados y los actuales, comprobando la dosis a la que se han pautado y la aparición de efectos adversos.
- Seleccionar un FAE con mecanismo de acción y perfil de toxicidad distintos al FAE ac-

Figura 1. Algoritmo de tratamiento con politerapia con FAE.

1. Asegurarse de dar dosis óptima del FAE de base
2. Añadir 2.º FAE con mecanismo de acción distinto
3. Evitar combinar FAE con mismo mecanismo de acción
4. Titular el nuevo FAE lento y con cuidado
5. Valorar reducir dosis del 1.º FAE
6. Reemplazar el FAE menos efectivo si la respuesta es mala para intentar biterapia
7. Si fracaso, añadir un 3.º FAE con distinto mecanismo de acción
8. Si fracaso, plantear otras terapias

tual. Optar por FAE apropiados para el tipo de epilepsia y crisis del paciente, así como por combinaciones con las que se pueda lograr sinergia.

- Se evitarán combinaciones en las que el mecanismo de acción y el perfil de toxicidad se solapen; también aquellos que potencialmente puedan agravar las crisis según el tipo de epilepsia.
- Introducir el nuevo FAE mediante una escala progresiva de dosis. Es necesario considerar que algunas combinaciones de FAE pueden desencadenar graves efectos adversos, especialmente si la subida de dosis se hace demasiado rápido, como es el caso de la adición de lamotrigina a una pauta con valproico o viceversa (síndrome de Steven-Johnson).

Tabla 4. Pruebas complementarias comunes en pacientes con epilepsia refractaria.

Estudios neurofisiológicos	Estudios de neuroimagen	Otros estudios*
1. EEG de vigilia y sueño	1. RMN cerebral con protocolo de epilepsia	1. Estudios genéticos
2. Monitorización prolongada de vídeo-EEG	2. Estudios de medicina nuclear (PET/SPECT)*	2. Estudios metabólicos

*Se realizarán en función de la etiología sospechada.

- Se mantendrá el número mínimo de FAE en combinación con los que se consiga el objetivo terapéutico. En general, no se recomienda asociar más de tres FAE, dado el aumento de toxicidad junto al escaso aumento de eficacia en la mayoría de los casos. En ocasiones, la frecuencia de las crisis mejora cuando se reduce el número de FAE en politerapia.
- Valorar la retirada del FAE que tanto el profesional como la familia consideren menos efectivo.
- Se recomienda mantener la dosis terapéutica del FAE en retirada hasta alcanzar la dosis de mantenimiento del nuevo FAE; posteriormente, retirar lentamente. El objetivo es evitar la exacerbación de las crisis/estatus epiléptico durante el cambio de FAE. En caso de que el FAE previo haya ocasionado efectos adversos, su retirada podrá hacerse más rápidamente.
- Intentar simplificar pautas y posología para conseguir una cumplimentación óptima.

5.2. Cannabidiol

El cannabidiol es un componente del cannabis que ha demostrado eficacia para el tratamiento de pacientes con síndromes de Dravet y de Lennox-Gastaut, por lo que está aprobado para estas indicaciones en > 2 años. Su efecto inhibitor sobre enzimas hepáticos encargados del metabolismo de otros FAE hace recomendable una monitorización más estrecha de los niveles séricos de estos, así como de la función hepática. Algunos de sus efectos adversos son diarrea, fatiga, somnolencia y cambios en el apetito.

5.3. Dieta cetogénica

La dieta cetogénica es aquella que contiene una alta proporción en lípidos, es adecuada en proteínas y baja en hidratos de carbono, con el objetivo de provocar cambios metabólicos relacionados con el ayuno (cambios en la producción de cuerpos cetónicos, insulina, glucosa, glucógeno y ácidos grasos libres). Se desconoce cuál de estos cambios metabólicos es el responsable de la disminución del número de crisis, probablemente tratándose de un mecanismo multifactorial.

Se considera de primera línea de tratamiento en la epilepsia secundaria al déficit del transportador de glucosa cerebral (GLUT-1) y se debe considerar en encefalopatías epilépticas junto con fármacos de base como terapia complementaria cuando han fallado al menos dos FAE. Previo a su inicio se han de descartar la presencia de algunas enfermedades metabólicas, como la deficiencia de piruvato carboxilasa o los trastornos de la cetogénesis, entre otros.

5.4. Inmunoterapia

Algunos síndromes epilépticos pueden incluir mecanismos inmunes en su etiopatogenia y, por tanto, responder a tratamientos inmunomoduladores como la corticoterapia o las inmunoglobulinas. Existe escasa evidencia procedente de estudios observacionales para el uso de este tratamiento en síndromes como la encefalitis de Rasmussen, el síndrome de Landau-Kleffner y el estatus epiléptico eléctrico durante el sueño. En cambio, para el tratamiento del síndrome de West hay evidencia de la efectividad de la ACTH o la prednisolona como medidas de primera línea. En general, el empleo de estas terapias

se restringe a pacientes seleccionados, con epilepsia que no ha respondido a otras líneas de tratamiento.

5.5. Cirugía de la epilepsia

Debe considerarse, independientemente de la edad, en pacientes con crisis persistentes con gran impacto sobre su vida y que interfieran significativamente en su desarrollo cognitivo y psicosocial. Se ha de evaluar si el paciente es candidato para este tratamiento, tratando de identificar mediante exploraciones complementarias el área epileptógena y la zona a intervenir de manera segura. El procedimiento dependerá del tipo y la localización de las crisis.

- Cirugía resectiva: variará según se trate de una afectación focal (lesionectomía, lobectomía) o afecte de manera difusa a un hemisferio (hemisferectomía).
- Callosotomía: sobre todo para crisis atónicas en encefalopatías epilépticas.
- Estimulación del nervio vago: se trata de un tratamiento neuromodulador cuyo mecanismo de acción no se conoce con exactitud. Se considera en pacientes refractarios al tratamiento FAE y a la dieta cetogénica y que no son candidatos para cirugía resectiva o que tras esta no se ha logrado la mejoría esperada.

6. COMORBILIDAD, COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO EN EPILEPSIA REFRACTARIA

Los pacientes con epilepsia, y especialmente aquellos con epilepsia refractaria, tienen una incidencia mayor de ciertas patologías con respecto a la población general (**Tabla 5**). Además

Tabla 5. Patologías médicas con aumento significativo de la incidencia en pacientes epilépticos.

1. Patología musculoesquelética	8. Patología reumática (artritis)
2. Alteraciones gastrointestinales	9. Obesidad
3. Patología respiratoria	10. Diabetes
4. Dolor crónico	11. Infecciones
5. Accidentes cerebrovasculares	12. Fracturas
6. Migraña	13. Alergia
7. Neoplasias	

de la propia patología, también se debe tener en cuenta la morbilidad asociada al uso de múltiples FAE. Por ejemplo, el uso prolongado de FAE se ha relacionado con alteraciones del metabolismo mineral óseo y con el déficit de vitamina D, por lo que debe ser estudiado y suplementado si procede en estos pacientes.

Por otro lado, es frecuente que los pacientes con epilepsia refractaria tengan algún tipo de alteración en el desarrollo psicomotor, independientemente de la etiología, simplemente atribuido a las crisis repetidas con el consecuente daño neuronal y afectación de las conducciones neuronales durante el neurodesarrollo. Además, se ha demostrado que los pacientes con peor control de las crisis y aquellos con crisis generalizadas tienen una mayor afectación cognitiva.

También encontramos en estos pacientes un aumento de la incidencia en la patología de tipo psiquiátrica y conductual, con una mayor tasa de TDAH, trastornos del espectro autista, ansiedad y depresión.

En cuanto a las complicaciones, debemos tener en cuenta en estos pacientes la elevada tasa de accidentes y traumatismos (caídas, fracturas,

traumatismos craneoencefálicos, etc.) con respecto a la población general, así como una mayor incidencia de complicaciones respiratorias (infecciones, aspiración, patología restrictiva por alteración neuromuscular, etc.) y digestivas (disfagia, vómitos, estreñimiento, etc.), que se deben tener en cuenta durante el seguimiento.

Tanto por la propia enfermedad como por la comorbilidad asociada, los pacientes con epilepsia farmacorresistente tienen un riesgo de muerte prematura superior al resto de la población, y es mayor en pacientes con epilepsia sintomática. En estos pacientes, el riesgo anual de fallecimiento se estima en torno a 4 veces mayor que en pacientes sin epilepsia. Las causas de la muerte pueden ser debidas propiamente a la epilepsia: estatus epiléptico, traumatismos o muerte súbita e inesperada en epilepsia (SUDEP, por sus siglas en inglés); o debida a complicaciones derivadas de la situación neurológica del paciente (patología respiratoria, infecciones, etc.)

La SUDEP se define como una muerte repentina, no esperada, atraumática, no debida a ahogamiento, presenciada o no presenciada, en un paciente epiléptico, en la que el estudio *post mortem* no muestra causa anatómica ni tóxica de la muerte. El mayor factor de riesgo es la presencia de crisis generalizadas tónico-clónicas, y es más frecuente en pacientes con epilepsia refractaria (2-10/1000 pacientes/año frente a 1-2/1000 pacientes/año en el resto de pacientes epilépticos).

BIBLIOGRAFÍA

- Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpaa M. The epidemiology of epilepsy in Europe. A systematic review. *Eur J Neurol*. 2005;12:245-53.

- Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, Noack-Rink M, Villanueva V. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2018;59:2179-93.
- Kwan P, Schachter S, Brodie M. Drug-resistant epilepsy. *N Eng J Med*. 2011;365:919-26.
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, *et al*. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51:1069-77.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Dravet syndrome [internet]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta614>
- Lambruschini Ferri N, Gutiérrez Sánchez A. Dieta cetogénica. Aspectos clínicos. Aplicación dietética. Barcelona: Hospital Sant Joan de Déu; 2012.
- Schachter S. Overview of the management of epilepsy in adults [internet]. En: UpToDate. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-epilepsy-in-adults>
- Schachter S. Vagus nerve stimulation therapy for the treatment of epilepsy [internet]. En: UpToDate. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/vagus-nerve-stimulation-therapy-for-the-treatment-of-epilepsy>
- Seidenberg M, Pulsipher DT, Hermann B. Association of epilepsy and comorbid conditions. *Future Neurol*. 2009;4:663-68.
- Shankar R, Donner EJ, McLean B, Nashef L, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): what every neurologist should know. *Epileptic Disord*. 2017;19:1-9.

- Sirven J. Evaluation and management of drug-resistant epilepsy [internet]. En: UpToDate. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-drug-resistant-epilepsy?search=the-ketogenic-diet-and-other-dietarytherapies-for-the-treatment-of-epilepsy&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
- Smeyers Durá P. Politerapia racional en niños: necesidades y perspectivas futuras. Revista Grupo Epilepsia SEN. Enero 2015;11.
- Wilfong A. Seizures and epilepsy in children: Refractory seizures and prognosis [internet]. En: UpToDate. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/seizures-and-epilepsy-in-children-refractory-seizures>
- Wirrell E, Wong-Kissel L, Mandrekar J, Nickels K. Predictors and course of medically intractable epilepsy in young children presenting before 36 months of age: A retrospective, population-based study. *Epilepsia*. 2012;53:1563-9.
- Xue-Ping W, Hai-Jiao W, Li-Na Z, Xu D, Ling L. Risk factors for drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e16402.
- Zhang Y, Zheng YX, Zhu JM, Zhang JM, Zheng Z. Effects of antiepileptic drugs on bone mineral density and bone metabolism in children: a meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2015;16:611-21.

Valoración del paciente con una primera crisis

Juan José García Peñas⁽¹⁾, Gemma Aznar Laín⁽²⁾

⁽¹⁾Unidad de Epilepsia. Sección de Neuropediatría. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

⁽²⁾Unidad de Epilepsia. Sección de Neuropediatría. Servicio de Pediatría. Hospital del Mar. Barcelona

García Peñas JJ, Aznar Laín G. Valoración del paciente con una primera crisis. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:449-457.



1. INTRODUCCIÓN

1.1. Conceptos generales

Debemos conocer una serie de conceptos fundamentales para comprender la semiología de los fenómenos paroxísticos en el niño, incluyendo los siguientes:

- **Fenómeno paroxístico:** presentación brusca de una modificación en el estado de normalidad o anormalidad aparente del individuo, que puede afectar a la actividad motora, el control postural, la actividad sensitivo-sensorial, el nivel de conciencia, las funciones superiores o el patrón de sueño.
- **Crisis cerebral:** fenómeno paroxístico transitorio de tipo motor, sensitivo, sensorial, autonómico o psíquico, que se origina como resultado de una disfunción cerebral súbita y transitoria.
 - **Crisis cerebral epiléptica:** crisis que resulta de una descarga de actividad neuronal excesiva y sincrona del cerebro. Puede ser ocasional o recurrente en el tiempo.
 - **Crisis cerebral no epiléptica:** crisis cerebral que no está desencadenada por una

descarga neuronal anormal y excesiva de una población neuronal, sino que reconoce en su origen fenómenos de producción distintos al epiléptico (anoxia, trastorno del sueño, etc.).

- **Epilepsia:** la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE, por sus siglas en inglés) realiza una definición operativa de epilepsia cuando se cumple uno de los siguientes criterios:
 - Ocurrencia de al menos dos crisis no provocadas, separadas más de 24 horas entre sí.
 - Una única crisis no provocada que presente un riesgo de recurrencia igual o superior al 60%.
 - Ante el diagnóstico de un síndrome epiléptico, bien definido por la clínica y el electroencefalograma (EEG), tras una primera crisis no provocada.

1.2. Epidemiología

El 15% de los niños < 15 años van a padecer trastornos paroxísticos en algún momento de su vida. De estos, un 10% son trastornos

paroxísticos no epilépticos (TPNE), un 3-4% son convulsiones febriles (CF) y un 1-1,5% son auténticas crisis epilépticas. Hasta un 50% de los casos infantiles con crisis epilépticas van a tener una crisis única.

En la práctica clínica diaria es fundamental diferenciar entre crisis provocadas y crisis no provocadas. Las **crisis provocadas, o crisis sintomáticas agudas**, resultan de un estímulo o causa aguda bien definida, incluyendo aquí: fiebre, trastornos del equilibrio hidroelectrolítico, hipoglucemia, infecciones del sistema nervioso central (SNC), crisis parainfecciosas (por ejemplo, convulsiones asociadas a gastroenteritis aguda), fármacos, tóxicos o traumatismo craneal, entre otras. Este tipo de crisis son las más frecuentes. Las **crisis no provocadas** son aquellas que no se relacionan con la presencia de un precipitante inmediato o agudo (o bien este se ha producido más allá del intervalo requerido para una crisis aguda sintomática), tienen una base epileptógena y presentan un alto riesgo de recurrencia y un potencial desarrollo evolutivo de epilepsia. En este último grupo se incluyen las crisis remotas sintomáticas (relacionadas con una lesión cerebral previa), las crisis asociadas a un síndrome epiléptico (con o sin base genética definida) y las crisis no provocadas de etiología desconocida (criptogénicas).

La incidencia de una primera crisis no provocada en niños es de 89-134 nuevos casos anuales por cada 100 000 niños < 14 años. La incidencia de epilepsia en niños es de 45 nuevos casos anuales por cada 100 000 niños < 10 años y de 113 nuevos casos anuales por cada 100 000 niños en el grupo de < 1 año. La prevalencia de la epilepsia en niños es de 3,5-11 casos por cada 1000 niños < 14 años.

2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Una primera crisis puede tener cualquiera de las semiologías que están descritas actualmente en la nueva clasificación de tipos de crisis de la ILAE, del año 2017. Las crisis se clasifican según su inicio: **focal** (es el tipo de crisis más frecuente cuando se trata de crisis no provocadas), **generalizada** o bien **de inicio desconocido**. Y dentro de estos tres grupos se puede precisar mejor la tipología de esa crisis en función de sus características semiológicas (**Figura 1**). En general, las semiologías tipo ausencia, crisis mioclónica o espasmo epiléptico son muy poco frecuentes como manifestación de una primera crisis, dado que, cuando estos pacientes consultan, ya han presentado crisis previas que no se han reconocido como tales o bien han pasado inadvertidas.

Además, es importante destacar que hasta en un 38% de los casos pediátricos, según un estudio de Hamiwka *et al.* (2007), no se trata de una primera crisis, sino que el paciente ha experimentado al menos un episodio previo, que no ha sido reconocido como comicial por los padres, los cuidadores o los pediatras.

La anamnesis minuciosa y bien estructurada permite definir correctamente la naturaleza epiléptica o no epiléptica del fenómeno paroxístico en la gran mayoría de los niños. En la actualidad, la posibilidad de contar con vídeos caseros, grabados con dispositivos móviles por los padres o cuidadores, ha supuesto un gran avance para perfilar mejor la semiología de los episodios paroxísticos.

2.1. Datos de la anamnesis

Se interrogará a las personas que presenciaron las crisis y al propio niño, si este es capaz de contar sus vivencias o de recordarlas. Se ten-

Figura 1. Clasificación de las crisis epilépticas según la ILAE.

Inicio focal	Inicio generalizado	Inicio desconocido
Consciente / Afectación de la consciencia	<ul style="list-style-type: none"> • Inicio motor <ul style="list-style-type: none"> - Clónica - Tónica - Mioclónica - Mioclónica-tónica - Mioclónica-atónica - Atónica - Espasmos epilépticos • Inicio no motor <ul style="list-style-type: none"> - Típica - Atípica - Mioclónica - Mioclonías palpebrales 	<ul style="list-style-type: none"> • Inicio motor <ul style="list-style-type: none"> - Tónico-clónica - Espasmos epilépticos • Inicio no motor <ul style="list-style-type: none"> - Conductual
<ul style="list-style-type: none"> • Inicio motor <ul style="list-style-type: none"> - Automatismos - Atónica - Clónica - Espasmos epilépticos - Hipercinética - Mioclónica - Tónica • Inicio no motor <ul style="list-style-type: none"> - Autonómica - Conductual - Cognitiva - Emocional - Sensitiva 		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> No clasificables </div>
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> Focal que evoluciona a bilateral tónico-clónica </div>		

drán en cuenta diversos factores antes de la crisis, durante la misma y después de esta, incluyendo posibles precipitantes o agravantes, relación del episodio con el ciclo vigilia-sueño, fenomenología previa a la crisis (pródromos o auras), inicio de la crisis (de forma brusca o gradual), nivel de consciencia y reactividad durante la crisis, descripción con palabras sencillas y cotidianas de la fenomenología crítica (síntomas motores, sensitivos, sensoriales, psíquicos, fonatorios, autonómicos, automatismos, etc.), descripción de las anomalías asociadas al fenómeno crítico (coloración de piel y mucosas, sialorrea, incontinencia de esfínteres, pupilas, movimientos oculares, frecuencia cardíaca, respiración, síntomas digestivos, etc.), duración del episodio crítico, y datos de la poscrisis (recuperación espontánea o bien cambios pos-

críticos, como somnolencia, cefalea, vómitos o déficits focales).

Se valorarán los antecedentes personales del paciente, incluyendo factores prenatales, perinatales y posnatales desfavorables o de riesgo para el desarrollo de epilepsia, datos del desarrollo psicomotor, valoración de episodios paroxísticos previos, posibles precipitantes de las crisis (traumatismo craneal previo, ingesta de fármacos o posibles tóxicos, proceso infeccioso previo o concomitante, fiebre, antecedente de enfermedad sistémica aguda o crónica, etc.).

Se detallarán los antecedentes familiares, incluyendo epilepsia, CF, enfermedades degenerativas del SNC, metabopatías congénitas y trastornos del neurodesarrollo.

2.2. Datos de la exploración física

Se realizará una exploración pediátrica general y una exploración neurológica reglada y específica según la edad (neonatal, lactante, niño mayor). La exploración general valorará datos como somatometría, temperatura, constantes vitales, estado general, nivel de nutrición y desarrollo, lesiones cutáneas (discromías, exantemas), soplos, visceromegalias, dismorfias, signos malformativos menores, deformidades esqueléticas, signos de trauma externo y signos meníngeos. La exploración neurológica se dirigirá a valorar nivel de conciencia y reactividad, posibles alteraciones del neurodesarrollo, potencial focalidad neurológica y posibles signos de hipertensión intracraneal.

3. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Las pruebas complementarias tienen un valor limitado y no deben nunca reemplazar a la historia clínica. Es importante considerar que un uso indiscriminado y no protocolizado de las mismas puede confundir más que ayudar al diagnóstico.

Las pruebas complementarias se orientarán en virtud de la anamnesis y la exploración física. La gran mayoría de los TPNE y las CF simples pueden valorarse correctamente con una historia clínica detallada y no suele ser necesario realizar exploraciones complementarias.

3.1. Electroencefalograma (EEG)

Es la prueba fundamental para el estudio de los episodios paroxísticos. Aporta información básica sobre el tipo de crisis, el tipo de epilepsia e incluso sobre el tipo de síndrome epiléptico. Sin

embargo, un EEG patológico intercrítico no es sinónimo de epilepsia y, por otra parte, existen pacientes epilépticos que pueden tener EEG normales en las fases iniciales del proceso. El EEG intercrítico se utiliza para apoyar, ratificar y matizar el posible diagnóstico realizado en virtud de la descripción clínica del fenómeno paroxístico. El EEG ictal ratifica el origen epiléptico de la crisis observada. Muchas veces, ante la sospecha de que se trate de crisis epilépticas en niños con EEG normales, se deben realizar EEG con maniobras de provocación o activación (hiperventilación para las ausencias, estimulación luminosa intermitente para las crisis mioclónicas y fotosensibles, privación de sueño para las crisis focales, trazados de sueño para los fenómenos paroxísticos relacionados con el ciclo vigilia-sueño) y, a veces, se requieren estudios de monitorización vídeo-EEG prolongada en la Unidad de Epilepsia para casos de difícil diagnóstico diferencial con TPNE y posibles pseudocrisis o crisis psicógenas no epilépticas.

3.2. Estudios de neuroimagen

Siguen siendo uno de los pilares fundamentales para definir la etiología de los fenómenos paroxísticos epilépticos en el niño. Están indicados habitualmente en casos de crisis neonatales, presencia de anomalías en la exploración neurológica, coexistencia de retraso psicomotor o semiología de trastorno del espectro autista, crisis focales, déficit neurológico en la poscrisis, estatus epiléptico (EE) convulsivo, focalidad evidente en el EEG y casos con CF compleja (EE convulsivo febril, crisis febril focal con déficit neurológico poscrítico). No están indicados tras una primera valoración en casos con clínica compatible con TPNE o en CF simples. La prueba más rentable es la resonancia magnética cerebral (RMC). La tomografía

axial computarizada (TAC) craneal se reserva generalmente para estudios de neuroimagen urgentes. La ecografía cerebral puede ser una prueba útil de cribado en niños con fontanela anterior permeable.

3.3. Otras pruebas complementarias

Serán orientadas en virtud de la fenomenología crítica, los hallazgos del examen neurológico, la coexistencia de otras alteraciones generales o neurológicas, las anomalías existentes en el EEG y los posibles hallazgos patológicos de neuroimagen. Se valorará, según la evolución natural de cada caso, la realización de punción lumbar con estudio citoquímico de líquido cefalorraquídeo (LCR), estudios de metabolismo intermediario (suero, orina y LCR), despistaje de enfermedades infecciosas (suero y LCR), estudios genéticos y realización de biopsias tisulares (músculo, piel).

4. CLAVES DIAGNÓSTICAS

Se debe realizar un esquema de valoración protocolizada que oriente sobre la potencial gravedad del episodio, permita definir el tipo de evento paroxístico, ayude a orientar nuestras pesquisas diagnósticas y nos capacite para emitir un pronóstico sobre la posible evolución natural inicial del caso.

4.1. Repercusión funcional del episodio paroxístico

Lo primero es valorar la repercusión general del evento paroxístico agudo sobre las constantes vitales y el medio interno. Debemos, ante todo, asegurar la normalidad de dichas constantes. Hay que descartar la presencia de una enfer-

medad neurológica aguda potencialmente grave (infección del SNC, trauma craneal, intoxicación, etc.). Se debe investigar y excluir la presencia de trastornos potencialmente tratables tras una primera valoración médica (hipoglucemia, desequilibrio hidroelectrolítico, infección aguda, etc.).

4.2. Definición del tipo de episodio paroxístico

Tenemos que diferenciar entre una posible crisis epiléptica y un TPNE. Por ello, el diagnóstico diferencial se nos planteará principalmente con las siguientes entidades:

- **Síncope.** Definido como un episodio transitorio de pérdida de conciencia que generalmente causa una caída. El síncope suele ir precedido de sensación de pródromos como mareo, palidez facial y sudoración, antes de la pérdida de conocimiento. Su inicio es rápido y su recuperación también, sin periodo poscrítico, a diferencia de las crisis.
- **Espasmos del sollozo.** Pausa respiratoria involuntaria del niño precipitada por un enfado, por miedo o por una contusión leve, que conlleva una pérdida de conocimiento transitoria, muchas veces acompañada de una hipotonía o hipertonia generalizada. Frecuente entre los 6-18 meses de edad. No presentan periodo posictal y en la anamnesis existe siempre un factor precipitante. Pueden presentar incontinencia urinaria durante el evento.
- **Reflujo gastroesofágico.** Durante el episodio el niño puede adoptar una postura con rigidez en extensión del tronco y cuello que puede semejar una crisis. Es más frecuente en lactantes y está relacionado con las to-

mas. Al tratar el reflujo, desaparecen los eventos.

- **Comportamiento autoestimulador gratificante.** Flexión rítmica de cadera y movimientos pélvicos, acompañados en general de una postura distónica del cuello, la espalda y las extremidades inferiores. Suele ir acompañado de sudoración. Es más frecuente en niñas pequeñas < 2 años y cede cuando el cuidador interrumpe el movimiento.
- **Episodios de mirada fija (ensimismamientos).** Estos episodios difieren de las crisis de ausencia, pues el niño es capaz de responder a los estímulos.
- **Trastornos del movimiento.** Principalmente los tics, que son movimientos repentinos, involuntarios y breves que, a diferencia de las crisis, pueden ser parcialmente controlados por el niño. Se incluyen aquí también estereotipias, mioclonías no epilépticas, distonías, corea, atetosis, temblor y disquisias. Todos ellos, a pesar de ser paroxísticos, no asocian pérdida de conciencia.
- **Eventos psicogénicos no epilépticos.** Se incluyen aquí rabietas, ataques de pánico, crisis de rabia psicopática, crisis histéricas, crisis psicogénicas no epilépticas y episodios de hiperventilación, como los más frecuentes. A menudo existe un factor psicogénico que los precipita, suelen presentarse cuando el niño tiene audiencia y, en ocasiones, es posible sugestionar al niño para desencadenar o inducir los eventos.
- **Eventos motores paroxísticos no epilépticos durante el sueño.** Se trata principalmente de las parasomnias (terrores nocturnos,

pesadillas, somniloquia, sonambulismo) y de los trastornos del movimiento relacionados con el sueño (síndrome de piernas inquietas, movimientos periódicos, bruxismo). Estos últimos tienen una semiología clínica bastante característica que los diferencia más claramente de las crisis. Las parasomnias, a diferencia de las crisis durante el sueño, pueden presentar una semiología distinta de una vez a otra y el niño presenta generalmente solo una o dos durante una noche.

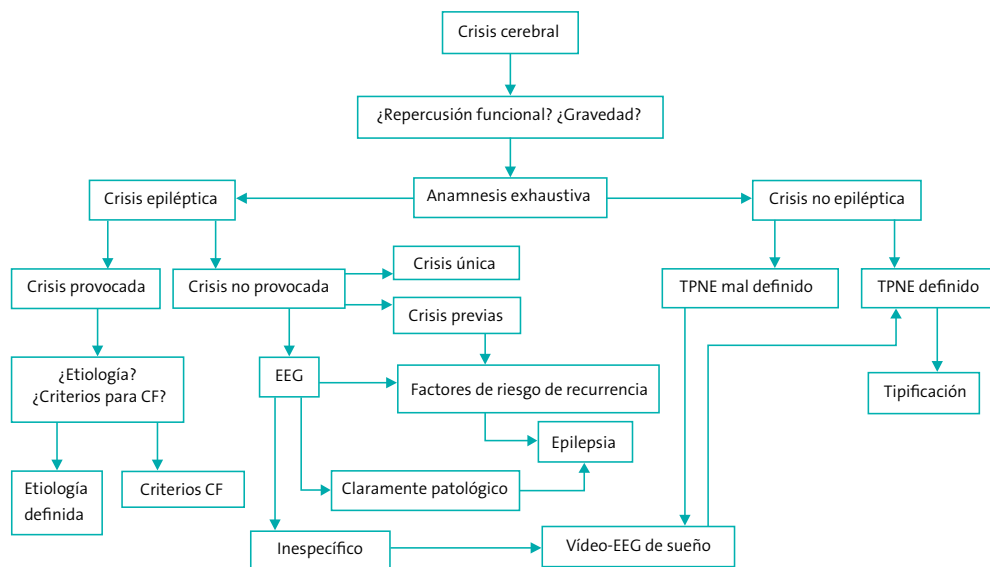
- **Migrañas.** Se incluyen aquí principalmente la migraña hemipléjica y los equivalentes migrañosos (síndrome de vómitos cíclicos, vértigo paroxístico benigno y tortícolis paroxístico benigno). Todos estos trastornos no asocian pérdida de conciencia.
- **Patrón respiratorio irregular.** La respiración periódica casi nunca es una verdadera crisis, a no ser que asocie desviación de la mirada, movimientos tónicos o taquicardia. Es más frecuente en recién nacidos, principalmente entre los prematuros.

Todos estos TPNE no tendrán traducción ictal electroencefalográfica. Por otra parte, es importante valorar si existen criterios definidores de CF y hay que diferenciar, además, entre una crisis provocada y una crisis no provocada.

4.3. Orientación diagnóstica inicial

Como ya hemos comentado en el apartado previo de pruebas complementarias, debemos orientar el estudio neurológico inicial en virtud de la sospecha de categoría diagnóstica (TPNE, crisis provocada o crisis no provocada) (**Figura 2**).

Figura 2. Valoración diagnóstica de un primer episodio paroxístico en el niño.



4.4. Valoración pronóstica inicial

En virtud de los hallazgos semiológicos de la crisis, los datos de la anamnesis, la exploración física y los hallazgos del EEG, se valorarán unos factores de riesgo de recurrencia inicial de crisis y la posibilidad de que nos encontremos ante el debut de una auténtica epilepsia.

5. TRATAMIENTO

Antes de tomar la decisión de tratar de forma crónica con fármacos antiepilépticos (FAE) a un niño con episodios paroxísticos, lo primero es confirmar si el evento que ha sufrido es realmente una crisis epiléptica no provocada y si se trata en verdad de la primera crisis y no ha habido crisis previas.

El análisis de los potenciales factores de riesgo de recurrencia tras una primera crisis no pro-

vocada nos va a permitir definir mejor un potencial diagnóstico de epilepsia y valorar adecuadamente si hay que iniciar un tratamiento crónico con FAE.

5.1. Factores de riesgo de recurrencia tras una primera crisis no provocada

Las cifras de recurrencia tras una primera crisis no provocada oscilan entre un 23% y un 96% a los 2 años (media: 40%), dependiendo de si se consideran estudios prospectivos o retrospectivos, de los criterios diagnósticos de epilepsia que se aplican, de la población estudiada (solo niños o bien niños y adultos), de las edades pediátricas que se analizan, de los factores de riesgo que se consideran y del tiempo de evolución tras la primera crisis. El máximo riesgo de recurrencia se da en el primer año y, sobre todo, en los primeros 6 meses tras la primera crisis. Un 53-70% de las crisis recurren en los 6 primeros meses, un 70-77% lo hacen en los

primeros 12 meses y un 88-90% en los primeros 24 meses. Es importante saber que, respecto a la recurrencia, no existen diferencias si el paciente experimenta una única crisis o una serie de crisis en menos de 24 horas o si ese primer episodio fue un EE convulsivo o no convulsivo.

5.1.1. Principales factores de riesgo tras una primera crisis

- **Evidencia de un EEG anormal.** La presencia de un EEG alterado, con claras anomalías epileptiformes, y sobre todo si estas anomalías son focales, es el factor de riesgo de recurrencia más importante y con el que están de acuerdo todos los autores.
- **Edad.** Los niños de edad < 3 años (sobre todo < 1 año) tienen el mayor riesgo de recurrencia de crisis.
- **Tipo de crisis.** Los espasmos epilépticos, las ausencias, las crisis mioclónicas y las crisis focales con alteración de conciencia tienen la mayor tasa de recurrencia. Además, en la mayoría de los casos, realizando una anamnesis dirigida, es muy probable que el paciente ya haya tenido alguna crisis previa, que los padres o cuidadores no han reconocido como crisis epiléptica. En este caso ya no se trataría de una primera crisis, sino de una epilepsia infradiagnosticada.
- **Antecedentes personales de etiología sintomática remota.** Por ejemplo, un insulto cerebral perinatal o una malformación del desarrollo cortical. Es un factor de riesgo elevado de recurrencia, sobre todo si se asocian además anomalías epileptiformes en el EEG.

En este último caso, el riesgo de recurrencia es similar al que se tiene tras haber presentado una segunda crisis, es decir, $\geq 70\%$.

- **Primera crisis en sueño.** Es un factor muy discutido; algunos autores refieren que si esa primera crisis ocurre durante el sueño, el riesgo de recurrencia se eleva hasta el 75% a los 2 años, pero otros autores no lo consideran como un factor de riesgo específico.

5.2. Considerando la decisión de tratar con medicación antiepiléptica

Tras definir el tipo de crisis y síndrome epiléptico, y tras analizar los factores de riesgo de recurrencia tras una primera crisis, realizaremos un balance entre los beneficios de tratar con FAE (disminuir los riesgos de una segunda crisis y las consecuencias derivadas de esta) y los inconvenientes derivados de los propios FAE (afectación cognitivo-conductual, somnolencia, anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, toxicidad hepática y *rash* cutáneo, entre los efectos secundarios más frecuentes). Varios autores consideran que esa decisión debe tomarse de forma individualizada y consensuada con la familia, basándose en factores clínicos, legales y socioculturales. Es importante saber que el inicio precoz del tratamiento con FAE, tras una primera crisis, reduce el riesgo de recurrencia de una segunda crisis, pero no previene el desarrollo evolutivo de epilepsia.

Como norma general, se considera que, si el niño tiene un desarrollo psicomotor normal, una exploración neurológica sin alteraciones, un EEG normal y una RMC sin anomalías reseñables, se puede diferir inicialmente el tratamiento con FAE.

BIBLIOGRAFÍA

- Brodie MJ, Zuberi SM, Scheffer IE, Fisher RS. The 2017 ILAE classification of seizure types and the epilepsies: what do people with epilepsy and their caregivers need to know? *Epileptic Disord.* 2018;20:77-87.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, *et al.* ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55:475-82.
- García Peñas JJ. Valoración del niño con una primera crisis no provocada. *Medicina (B Aires).* 2018;78:56-11.
- Hamiwka LD, Singh N, Niosi J, Wirrell EC. Diagnostic inaccuracy in children referred with "first seizure": role for a first seizure clinic. *Epilepsia.* 2007;48: 1062-6.
- Leone MA, Giussani G, Nolan SJ, Marson AG, Beghi E. Immediate antiepileptic drug treatment, versus placebo, deferred, or no treatment for first unprovoked seizure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 2016:CD007144.
- Pereira C, Resende C, Fineza I, Robalo C. A 15-year follow-up of first unprovoked seizures: a prospective study of 200 children. *Epileptic Disord.* 2014;16:50-5.
- Ramos Lizana J, Cassinello García E, Carrasco Marina LL, Vázquez López M, Martín González M, Muñoz Hoyos A. Seizure recurrence after a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Epilepsia.* 2000;41:1005-13.
- Rizvi S, Ladino LD, Hernández-Ronquillo L, Téllez-Zenteno JF. Epidemiology of early stages of epilepsy: Risk of seizure recurrence after a first seizure. *Seizure.* 2017;49:46-53.
- Sansevere AJ, Avalone J, Strauss LD, Patel AA, Pinto A, Ramachandran M, *et al.* Diagnostic and therapeutic management of a first unprovoked seizure in children and adolescents with a focus on the revise diagnostic criteria for epilepsy. *J Child Neurol.* 2017;32:774-88.
- Sartori S, Nosadini M, Tessarin G, Boniver C, Frigo AC, Toldo I, *et al.* First-ever convulsive seizures in children presenting to the emergency department: risk factors for seizure recurrence and diagnosis of epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 2019;61:82-90.

Tratamientos anticrisis epilépticas: vigilancia y controles

Helena Alarcón Martínez⁽¹⁾, Jana Domínguez Carral⁽²⁾

⁽¹⁾Sección de Neuropediatría. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

⁽²⁾Unidad de Epilepsia. Servicio de Neurología. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Alarcón Martínez H, Domínguez Carral J. Tratamientos anticrisis epilépticas: vigilancia y controles. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:459-466.



1. INSTAURACIÓN DE TRATAMIENTO ANTEPIILÉPTICO

El objetivo de instaurar un tratamiento antiepileptico es evitar o minimizar los efectos cognitivos y psicosociales derivados de las crisis, de las descargas epilépticas interictales y de los estatus epilépticos. En un porcentaje importante de los casos, el tratamiento antiepileptico será un tratamiento crónico, incluso de por vida, por lo que debemos elegir el más eficaz y mejor tolerado. Algunos de los factores más importantes para tener en cuenta a la hora de hacer esta elección son:

1.1. Factores dependientes de la epilepsia

- **Etiología:** en algunas epilepsias de origen genético, elegiremos el fármaco antiepileptico según su mecanismo de acción (**Tabla 1**) y la fisiopatología de esa epilepsia (por ejemplo, los bloqueantes de canales de sodio son de elección en caso de mutaciones tipo *ganancia de función* en subunidades de canales de sodio o potasio [*SCN2A*, *SCN8A*, *KCNQ2*, *KCNQ3*, *KCNT1*...]), mientras que están contraindicados en caso de mutaciones
- **Síndrome epiléptico:** una correcta caracterización del síndrome epiléptico nos permitirá elegir el tratamiento más adecuado, o incluso evitar instaurar un tratamiento innecesario en algunas formas de epilepsia dependientes de la edad.
- **Tipo de crisis:** incluso cuando no podamos profundizar más en la clasificación de la epilepsia, debemos hacer una elección adecuada del tratamiento antiepileptico basándonos en el tipo de crisis (focal o generalizada, motora o no motora...). La **Tabla 2** recoge las recomendaciones terapéuticas según el tipo de crisis y para los síndromes epilépticos en los que hay más consenso. En caso de crisis focales, debemos además tener en cuenta

tipo *pérdida de función*, como las ocurridas en el síndrome de Dravet; en epilepsias estructurales debemos valorar las opciones quirúrgicas de forma precoz; o en algunas epilepsias de origen metabólico podemos ofrecer tratamientos específicos no farmacológicos (dieta cetogénica en caso de déficit de transportador de glucosa cerebral, vitaminas en epilepsias vitamínosensibles, etc.).

Tabla 1. Mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos.

FAE	Siglas	Bloqueo canal Na+	Bloqueo canal Ca+	Apertura canal K+	Agonismo gabaérgico	Inhibición glutamato	Mediación SV2A
Brivarecetam	BRV						+++
Cannabidiol	CBD		++				
Carbamacepina	CBZ	+++	+				
Clobazam	CLB				+++		
Clonazepam	CNZ				+++		
Eslicarbazepina	ESL	+++					
Estiripentol	STP				++		
Etosuximida	ESM		+++				
Fenitoína	PHT	+++	+				
Fenobarbital	PB		+		+++	+	
Lacosamida	LCM	+++					
Lamotrigina	LTG	+++	+				
Levetiracetam	LEV		+	+	+	+	+++
Oxcarbazepina	OXC	+++	+	+			
Perampanel	PER					+++	
Rufinamida	RFM	+++					
Sultiame ^a	STM						
Topiramato	TPM	++	++		++	++	
Valproato	VPA	+	+		++	+	
Vigabatrina	VGB				+++		
Zonisamida	ZNS	++	++				

+++ : acción principal; ++ acción probable; + : posible acción

^a: se postula que actúa inhibiendo la anhidrasa carbónica.

que podría tratarse de una epilepsia estructural, por lo que, una vez ensayados dos fármacos anticrisis epilépticas (FACE) de forma correcta, debemos considerar que estamos ante una epilepsia farmacorresistente y derivar al paciente a una unidad de epilepsia especializada donde poder realizar una evaluación prequirúrgica.

1.2. Factores dependientes del paciente

- **Sexo:** en función del sexo deberemos limitar el uso de algunos fármacos a partir de la adolescencia o la edad reproductiva, como

es el caso del ácido valproico en niñas, ya que puede provocar ovario poliquístico y es teratogénico.

- **Edad:** la edad puede determinar el número de tomas diarias necesarias para tener niveles estables de un fármaco o para mejorar la adherencia terapéutica, así como la forma de presentación más adecuada para el paciente (jarabe vs. comprimidos).
- **Perfil neuropsicológico y neuropsiquiátrico:** conocer el perfil de efectos adversos cogni-

Tabla 2. Tratamiento recomendado según tipo de crisis o síndrome epiléptico.

Tipo de crisis	FAE de elección	2.ª opción	Contraindicados
Crisis de inicio focal	OXC, LTG, LEV, CBZ	VPA, ZNS, TPM, Valorar cirugía si farmacorretractaria	
Crisis generalizadas tónico-clónicas	VPA, LTG, LEV	TPM, ZNS, CBZ, OXC,	
Ausencias	VPA, ESM, LTG	TPM, ZNS, CLB, LEV	CBZ, OXC, PHT, PB, VGB
Crisis mioclónicas	VPA, LEV, TPM, LTG*	CLN, CLB, ZNS, PB	PHT, CBZ, OXC, LCM, VGB
Crisis tónicas	VPA, LTG	TPM, RFM, LEV, BZD	CBZ, OXC, VGB
Crisis atónicas	ZNS, VPA, TPM, LTG	CNZ, CLB, RFM	PHT, CBZ, OXC, VGB
Espasmos epilépticos	VGB	ZNS, TPM, VPA, OXC, CBZ, LCM	
Síndrome epiléptico	FAE de elección	2.ª opción	Contraindicados
Epilepsia ausencia infantil y juvenil	VPA, LTG, ESM		CBZ, OXC, PB, PHT, VGB
Epilepsia mioclónica juvenil	VPA, TPM, LEV	CNZ, ZNS	CBZ, GBP, LTG, OXC, PHT, VGB
Síndrome de West	ACTH, corticoides VGB	VPA, ZNS, TPM, piridoxina, dieta cetogénica	
Síndrome de Lennox-Gastaut	VPA	LTG, TPM, CLB, RFM, CBD Dieta cetogénica ENV	PHT, PB, dosis altas BZD, CBZ, OXC
Síndrome de Dravet	VPA, CLB	STP, TPM, dieta cetogénica, CBD, CLN, LEV, ESM, PB VNS	Bloqueantes de canal de sodio, VGB
Epilepsia edad dependiente con puntas centro-temporales	No tratar	VPA, LEV, CLB, LTG	Bloqueantes de canal de sodio (riesgo EPOCS)
Encefalopatía epiléptica con punta onda continua durante el sueño	VPA, LEV, CLB	ESM si lesión talámica, STM en EPCT atípica Corticoides Valorar cirugía si lesional	PB, PHT, CBZ, OXC, VGB

ET: esclerosis tuberosa; **ENV:** estimulador del nervio vago; **EPCT:** epilepsia parcial con puntas centro-temporales; **EPOCS:** encefalopatía por punta onda continua durante el sueño.

*La LMT en algunos casos puede empeorar las mioclonias y se recomienda precaución en su uso.

tivo-conductuales de los distintos fármacos ayudará a elegir el más apropiado en función de las características del paciente.

1.3. Factores dependientes del fármaco

- **Mecanismo de acción:** entender bien el mecanismo de acción de los FACE cobra especial importancia en la actualidad, ya que

podemos conocer la alteración genética responsable de algunas epilepsias y, por tanto, elegir el tratamiento más adecuado según su fisiopatología. Por otra parte, en caso de necesitar una bi- o politerapia, utilizar FACE con distinto mecanismo de acción nos puede ayudar a potenciar la eficacia y minimizar la toxicidad. La **Tabla 1** muestra el mecanismo de acción de los distintos FACE.

- **Espectro terapéutico:** algunos FACE tienen un amplio espectro y serán de elección cuando no podamos clasificar el tipo de crisis o de epilepsia, mientras que otros están contraindicados en determinados síndromes epilépticos o pueden agravar algunos tipos de crisis, tal como se recoge en la **Tabla 2**.
- **Posología:** el tratamiento antiepiléptico se inicia con un solo FACE a dosis bajas, con aumentos progresivos para evitar fracasos debido a efectos adversos evitables, y manteniéndolo a las dosis mínimas eficaces en rango terapéutico. En la **Tabla 3** se indican las dosis y el número de tomas diarias de los FACE más utilizados.
- **Efectos adversos:** los más frecuentes son las dosis dependientes, que suelen presentarse al inicio o con los incrementos de dosis, se asocian a la titulación rápida o a niveles plasmáticos altos y desaparecen con la reducción de la dosis, por lo que raramente obligan a la retirada del tratamiento. Por otra parte, las reacciones adversas idiosincrásicas son impredecibles y pueden ser graves (agranulocitosis, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, hepatotoxicidad, síndrome de hipersensibilidad), y los efectos adversos crónicos raramente son graves, pero reducen la calidad de vida y a menudo causan el incumplimiento terapéutico. En la **Tabla 4** se resumen los efectos adversos más relevantes de los FACE más utilizados.
- **Interacciones farmacológicas:** entre FACE y con otros fármacos, muy importantes en caso de politerapia o en pacientes con comorbilidades.

2. SEGUIMIENTO EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTEPIILÉPTICOS

El seguimiento de pacientes en tratamiento antiepiléptico debe ser individualizado y es fundamentalmente clínico, valorando en cada revisión la eficacia del tratamiento, los efectos adversos y la calidad de vida del niño y su familia, así como la necesidad de realización de pruebas complementarias, entre las que las más habituales son los controles analíticos, con o sin niveles del FACE, y el registro electroencefalográfico (EEG).

Entre las reacciones adversas de algunos de los FACE se encuentran las alteraciones analíticas (hipertransaminasemia en los de metabolismo hepático, hipotiroidismo en VPA, hiponatremia en CBZ, OXC y ESL, alteraciones del cociente calcio/creatinina en TPM y ZNS, hipovitaminosis D en VPA, CBZ y OXC, trombocitopenia en VPA, etc.) por lo que, en función de su perfil de efectos adversos, puede ser útil realizar una analítica general antes del inicio del tratamiento y posteriormente de forma periódica. Los niveles plasmáticos de los FACE intentan establecer un rango farmacológico con mayor probabilidad de control de crisis y menor riesgo de toxicidad. Su determinación estaría indicada en caso de sospecha de incumplimiento del tratamiento o de sobredosificación, en pacientes con situaciones clínicas que puedan alterar la farmacocinética de los FACE (enfermedades hepáticas o renales, recién nacido, etc.) o en politerapias con riesgo de interacción farmacológica.

El empeoramiento de la epilepsia depende de la evolución de las crisis, de la tolerabilidad del fármaco y de la calidad de vida, por lo que no es adecuado modificar el tratamiento o cambiar

Tabla 3. Dosis recomendada y número de tomas diarias de los distintos FAE.

Fármaco	Dosis			N.º tomas diarias
	Inicio mg/kg/día	Mantenimiento mg/kg/día	Máxima mg/día	
Brivaracetam	1-2	1-4	200	2
Cannabidiol	2,5-5	10-20		2
Carbamazepina	5-10	10-30	1200 (1600)	2-3
Clobazam	0,1-0,3	0,5-1,5 (2)	30 (40)	2-3
Clonazepam	0,01-0,03	0,1-0,2	4	2-3
Eslicarbazepina	10	10-30	1200 (1600)	1
Estiripentol	20	50	2500	2-3
Etosuximida	10	15-40	1500	2
Fenitoína	5	4-8 (10)	300	2-3
Fenobarbital	5-10	3-7	200	2
Lacosamida	2	5-10 (12)	400 (600 ^a)	2
Lamotrigina ^b	0,2-2	1-15	400	2
Levetiracetam	10-20	30-60	3000	2
Oxcarbacepina	8-10	25-40	2400	2
Perampanel	2 mg/día	2-12 mg/día	16	1
Rufinamida	10	40-60	2400	2
Sultiame	3-5	10-15	600	2-3
Topiramato	0,5-1	5-9	400	2
Valproato	10-15	15-40 (60)	2500	2-3
Vigabatrina	15-30	50-150	3000	2-3
Zonisamida	1-2	6-8 (10)	500	2

(): dosis a valorar en situaciones excepcionales.

^a: en monoterapia; ^b: dosis dependiente del fármaco acompañante, dosis menores en biterapia con VPA; intermedias en monoterapia y dosis mayores en caso de uso concomitante de inductores enzimáticos.

el pronóstico considerando aisladamente la evolución del EEG. Sin embargo, existen situaciones en las que resulta útil disponer de un control EEG: para confirmar el control de crisis en aquellas que pueden pasar desapercibidas (espasmos epilépticos, ausencias típicas o mioclonías), para caracterizar el tipo de crisis o síndrome epiléptico (incluyendo vigilia y sueño y, en caso de disponibilidad, registro de crisis mediante una monitorización prolongada) o en crisis focales para redirigir la interpretación de una prueba de imagen.

3. SUPRESIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO

La decisión de suspender el tratamiento antiepiléptico en un paciente en remisión debe basarse en un análisis de los riesgos y beneficios, teniendo en cuenta que en torno al 60-70% de los pacientes continúan en remisión tras la supresión de la medicación antiepiléptica a los 4 años, que la recurrencia de crisis tras la supresión no altera el pronóstico a largo plazo y que es posible definir grupos

Tabla 4. Efectos adversos dosis dependientes de los FAE más utilizados.

FAE	Efectos adversos dosis dependientes	
	Sistémicos	Neurológicos
BRV	Náuseas, vómitos, estreñimiento, fatiga	Somnolencia, ataxia, irritabilidad
CBD	Síntomas gastrointestinales, hipertransaminasemia, anorexia	Somnolencia, mareos
CBZ	Exantema, hiponatremia, neutropenia,	Somnolencia, cefalea, mareo, diplopía, ataxia
CLB / CNZ	Aumento de secreciones, estreñimiento	Somnolencia, irritabilidad, ataxia, insomnio, depresión respiratoria
ESL	Hiponatremia, exantema	Cefalea, somnolencia, mareo, diplopía, vértigo, ataxia, temblor
STP	Pérdida de apetito y peso, náuseas, vómitos,	Insomnio/somnolencia, ataxia, hipotonía, distonía, irritabilidad
ESM	Náuseas, vómitos, hipo, leucopenia	Somnolencia o insomnio, hiperactividad
PHT	Hipertrofia gingival, erupción cutánea	Confusión. Disartria, visión doble, ataxia
PB	Hepatotoxicidad	Deterioro cognitivo, agitación
LCM	Náuseas, vómitos, fatiga, aumento intervalo PR	Ataxia, mareo, cefalea, diplopía
LEV	Anorexia	Irritabilidad, cefalea somnolencia, ansiedad, psicosis*
LTG	Erupción cutánea, náuseas,	Mareo, temblor, diplopía, insomnio
OXC	Erupción cutánea, hiponatremia	Vértigo, ataxia, diplopía
PER	Aumento de peso, fatiga, náuseas,	Agresividad, trastorno afectivo
RUF	Vómitos, malestar digestivo, somnolencia	
STM	Taquicardia, leucopenia,	Ataxia, parestesias, mareo
TPM	Pérdida de peso, nefrolitiasis, hipohidrosis*, glaucoma de ángulo cerrado*	Disfasia, parestesias, trastorno afectivo
VGB	Reducción periférica del campo visual*, fatiga, síntomas gastrointestinales, aumento de peso	Somnolencia, mareo, psicosis*, alteraciones afectivas*
VPA	Aumento de peso, alopecia, hepatotoxicidad, hipotiroidismo, trombocitopenia	Temblor, mareo
ZNS	Náuseas, anorexia, nefrolitiasis, hipohidrosis	Ataxia, confusión, depresión, parestesias, psicosis*, alteraciones afectivas*

*Suelen precisar que se retire el FAE.

de pacientes de alto y bajo riesgo de recurrencia. Los principales factores de riesgo de recurrencia en los niños son: debut después de los 4 años y antes de los 3 años, antecedentes personales de crisis febriles complejas, historia familiar de epilepsia (1.º y 2.º grado),

la presencia de crisis focales, alta frecuencia de crisis antes de la remisión, la existencia de un síndrome epiléptico no autolimitado, examen neurológico anormal o discapacidad intelectual y registro electroencefalográfico alterado previo a la supresión del tratamiento.

Con estos factores se ha confeccionado un nomograma de cálculo de riesgo de recurrencia accesible de forma abierta en internet.

No existe un momento idóneo para la retirada del tratamiento antiepiléptico en un paciente en remisión, pero hay un consenso creciente de que la medicación debe suspenderse cuando ha permanecido entre 2 y 4 años sin crisis y que el periodo empleado para ello no debe ser prolongado (> 9 meses), puesto que los estudios disponibles no demuestran beneficio frente a las pautas de retirada más cortas.

4. ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS A LOS FACE EN LA EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE

Con los FACE actuales, el 46% de los pacientes quedan libres de crisis tras el primer fármaco, y aproximadamente un 20% más, con el 2.º o 3.º fármaco. Alrededor de una cuarta parte de los pacientes con epilepsia padecen una epilepsia de difícil control, lo que conlleva un riesgo de muerte prematura, trastornos del neurodesarrollo, traumatismos, alteraciones psicosociales y una reducción de su calidad de vida.

La comisión de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) define la epilepsia farmacorresistente como aquella en la cual se ha producido el fracaso en dos ensayos de FACE, en monoterapia o en combinación, tolerados, apropiadamente elegidos y empleados de forma adecuada, para conseguir la ausencia mantenida de crisis (ausencia de crisis durante un periodo, como mínimo, triple al mayor intervalo intercrisis pretratamiento o 12 meses, lo que sea mayor). Existe evidencia de que, en caso de fracaso de dos FACE, la probabilidad de con-

trol de crisis con fármacos se reduce al 3%. Se trata pues de un concepto dinámico que ha de hacernos considerar precozmente terapias alternativas a los FACE, como son la cirugía de la epilepsia curativa/paliativa, la dieta cetogénica y el estimulador del nervio vago.

4.1. Cirugía de la epilepsia

Está indicada en pacientes con epilepsia focal farmacorresistente con crisis graves y frecuentes. La zona epileptógena se identifica con monitorización vídeo-EEG, pruebas de neuroimagen y evaluación neuropsicológica. Cuando está bien indicada es la única opción curativa y puede permitirnos retirar fármacos antiepilépticos, con lo que supone esto en mejora de la calidad de vida y disminución del riesgo de muerte súbita (SUDEP, por sus siglas en inglés).

4.2. Dieta cetogénica

Se denomina dieta cetogénica (DC) a aquella rica en grasa y pobre en carbohidratos, diseñada para remedar los cambios bioquímicos asociados con el ayuno y conseguir el efecto que este ejerce en el control de las crisis epilépticas. Su mecanismo de acción no es bien conocido, pero parece que a través de diversas acciones directas neuroinhibitorias, los ácidos grasos poliinsaturados, cuya disponibilidad se aumenta con la DC, inducen la producción de proteínas neuronales desacoplantes (UCP), un conjunto que actúa en la sobrerregulación de los genes del metabolismo energético y de la biogénesis mitocondrial. Se sospecha que, como resultado de la limitación de la glucosa, de un aumento de la fosforilación oxidativa y de la reducción del flujo glicolítico, se activan los canales de potasio sensibles a ATP (KATP) y se hiperpolarizan las neuronas o la glía. Se cree que todos estos cambios coordinados son

estabilizadores de la función sináptica y aumentan la resistencia a las crisis epilépticas.

Es el tratamiento de elección en la deficiencia del transportador de glucosa cerebral (GLUT-1) y en la deficiencia de piruvato deshidrogenasa (PDH), y además ha demostrado ser eficaz en diversos tipos de epilepsias de difícil control, incluyendo síndrome de Lennox- Gastaut, síndrome de Dravet, síndrome de Doose, espasmos epilépticos o síndrome de West, con mejores resultados cuando se indica precozmente.

4.3. Estimulador del nervio vago

Es útil como coadyuvante en epilepsias focales y generalizadas refractarias, cuando no son candidatas a cirugía. El dispositivo, que se implanta quirúrgicamente, abraza el nervio vago izquierdo y produce descargas a una determinada frecuencia e intensidad que se pueden programar externamente. Se supone que esta estimulación inhibe la sincronización en distintos núcleos que deben descargar al unísono para que la actividad eléctrica cerebral normal se convierta en una crisis epiléptica. Estudios en algunos tipos de crisis y síndromes epilépticos muestran una reducción media de crisis del 50% después de 1-2 años de haber sido implantado. Los efectos secundarios son mínimos (ronquera, tos, parestesias...).

BIBLIOGRAFÍA

- Cross JH, Caraballo RH, Nabbout R, Vigevano F, Guerrini R, Lagae L, *et al.* Dravet syndrome: Treatment options and management of prolonged seizures. *Epilepsia* 2019;60: S39-S48.
- Riikonen R. Infantile Spasms: Outcome in clinical studies. *Pediatr Neurol.* 2020; 108:54-64.
- Mastrangelo M. Lennox-Gastaut syndrome: A state of the art review. *Neuropediatrics.* 2017;48:143-51.
- Engel J. What can we do for people with drug-resistant epilepsy? The 2016 Wartenberg Lecture. *Neurology.* 2016;87:2483-9.
- Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios (CIMA). Ministerio de Sanidad.
- Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30- year longitudinal study. *JAMA Neurol.* 2018;75:279-86.
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg A, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G. *et al.* Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2010;51:1069-77.
- Lamberink HJ, Otte WM, Geerts AT, Pavlovic M, Ramos-Lizana J, Mason AG, *et al.* Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data met-analysis. *Lancet Neurol.* 2017; 16: 523-31.
- AED withdrawal risk calculator [internet]. Disponible en: <http://epilepsypredictiontools.info/aedwithdrawal>
- Toledo M, García-Peñas JJ, Soto V, Fonseca E. Tratamiento antiepiléptico crónico en la infancia y en el adulto. En: López-González F, Villanueva V, Falip M, Toledo M, Campos D, Serratosa J (eds.). *Manual de Práctica Clínica en Epilepsia. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2019.* Madrid: Luzán; 2019. P. 117-32.