



VOL. XLIII • Nº 183 • 1/2003



SOCIEDAD DE PEDIATRÍA DE ASTURIAS,  
CANTABRIA, CASTILLA Y LEÓN

*Miembro de la Asociación Española de Pediatría*

# Boletín de Pediatría

ERGON

# Boletín de Pediatria

VOL. XLIII • Nº 183 • 1/2003

<http://www.sccalp.org/boletin.htm>



SOCIEDAD DE PEDIATRÍA DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA Y LEÓN

*Miembro de la Asociación Española de Pediatría*



*Incluido en el Índice Bibliográfico Español de Ciencias de la Salud (IBECS)*

JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD DE PEDIATRÍA DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA Y LEÓN

**PRESIDENTA:**

María José Lozano de la Torre

**VICEPRESIDENTE POR ASTURIAS:**

Carlos Bousoño García

**VICEPRESIDENTE POR CASTILLA Y LEÓN:**

Javier Domínguez Vallejo

**SECRETARIO:**

Victor Canduela Martínez

**TESORERO:**

Vicente Madriagal Díez

**PRESIDENTE DEL PATRONATO DE LA  
FUNDACIÓN ERNESTO SÁNCHEZ VILLARES:**

Manuel Crespo Hernández

**DIRECTOR DEL BOLETÍN:**

José Luis Herranz Fernández

**VOCALES:**

**SECCIÓN PROFESIONAL:**

Luis Miguel Fernández Cuesta

**PEDIATRÍA EXTRAHOSPITALARIA:**

Begoña Domínguez Aurrecochea

**CIRUGÍA PEDIÁTRICA:**

Felix Sandoval González

**ASTURIAS:**

María Fernández Francés

**AVILA:**

José María Maillo del Castillo

**BURGOS:**

Elsa Rámila de la Torre

**CANTABRIA:**

M<sup>a</sup> Paz Martínez Solana

**LEÓN:**

Angeles Suárez Rodríguez

**PALENCIA:**

Irene Casares Alonso

**SALAMANCA:**

Dorotea Fernández Alvarez

**SEGOVIA:**

M<sup>a</sup> Angeles García Fernández

**VALLADOLID:**

M<sup>a</sup> Dolores Sánchez Díaz

**ZAMORA:**

Carlos Ochoa Sangrador

**RESIDENTES:**

**ASTURIAS:**

David Pérez Solis

**CANTABRIA:**

Elena Pérez Belmonte

**CASTILLA-LEÓN:**

Ignacio Díez López

COMITÉ EDITORIAL DEL BOLETÍN DE LA SOCIEDAD DE PEDIATRÍA DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA Y LEÓN

**DIRECTOR FUNDADOR:**

Ernesto Sánchez Villares†

**DIRECTOR:**

José Luis Herranz Fernández

**SECRETARIOS DE REDACCIÓN:**

Carlos Ochoa Sangrador

Carlos Díaz Vázquez

*(Internet y Pediatría)*

Ernesto de Diego García

*(Cirugía Pediátrica)*

**CONSEJO DE REDACCIÓN:**

Rafael Palencia Luaces

Ana Argumosa Gutiérrez

Ignacio Carvajal Uruña

SECRETARÍA DE REDACCIÓN

Dpto. de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

(Area de Pediatría).

Facultad de Medicina

Avda. Cardenal Herrera Oria, s/n.

39011 Santander.

Tel.: (942) 20 25 20 (ext. 73014).

Fax: (942) 20 19 91

EDICIÓN Y PUBLICIDAD

EDICIONES ERGON, SA.

C/ Arboleda, 1. 28220 Majadahonda (Madrid)

Tel. (91) 636 29 30. Fax (91) 636 29 31

estudio@ergon.es

Soporte Válido. Ref. SVR nº 23

ISSN: 0214-2597

Depósito legal: S-74-1960



## Sumario

---

### EDITORIAL

- 1 La investigación pediátrica en Atención Primaria  
*C.A. Díaz Vázquez*

### ORIGINALES

- 3 Perfil de sensibilización a neuroalergenos en niños con asma y rinoconjuntivitis en una zona de salud de Asturias  
*C.A. Díaz Vázquez, J. Rodríguez García, G. Sánchez Iglesias*
- 13 Síndrome de West: factores etiológicos  
*A.C. Rodríguez Dehli, D. Pérez Solís, J. de Juan Frigola, F. Villanueva Gómez, C. García López*
- 19 Trasplante renal y crisis epilépticas en la infancia  
*M. Rufo-Campos, V.J. Fijo-López, M.A. Sánchez, A.M. Vázquez Florido, M. Madruga Garrido, J. Martín Govantes*
- 27 Incidencia de meningitis neumocócica en niños de 0 a 23 meses en Cantabria. Estudio retrospectivo 1997-2001  
*M.J. Lozano de la Torre, V. Madrigal Díez, J. Alonso Palacio, C. Fernández Mazarrasa, J. Llorca*

### REVISIONES

- 32 Epilepsia benigna de la infancia con punta centrot temporal  
*C. Casas-Fernández, T. Rodríguez-Costa*
- 46 Aspectos actuales de las neuropatías hereditarias motoras y sensitivas (NHMS)  
*R. Palencia*

### CASOS CLÍNICOS

- 56 Lipoblastoma retroperitoneal: a propósito de un caso  
*M<sup>a</sup>.A. de Andrés Fraile, E. de Diego García, I. Fernández Jiménez, J. Vidal, F. Sandoval González*
- 60 Neuroblastoma retrofaríngeo. Presentación de un caso  
*E.M. De Diego García, I. Fernández Jiménez, M.S. Trugeda Carrera, C. Baza Vilariño, F. Sandoval González*
- 64 Encefalomiелitis aguda diseminada con evolución bifásica  
*A. Gómez Menéndez, J.L. Herranz, R. Arteaga, M.S. Hernández Peña*

### XV MEMORIAL GUILLERMO ARCE Y ERNESTO SÁNCHEZ-VILLARES. SALAMANCA 2002

- 70 Bienvenida y presentación  
*V. Salazar*
- 72 Don Guillermo, Don Ernesto y la Salamanca de aquel entonces  
*A. Estella Goytre*

### PEDIATRÍA E INTERNET (N° 7)

- 80 Buscar bibliografía. PUMED (1)  
*P. Mola Caballero de Rodas, C.A. Díaz Vázquez*

### 86 FUNDACIÓN ERNESTO SÁNCHEZ VILLARES

### 88 NOTICARIO

## Summary

---

### EDITORIAL

- 1 Pediatric research in Primary Health Care  
*C.A. Díaz Vázquez*

### ORIGINAL ARTICLES

- 3 Profile of sensitization to pneumoallergens in children with asthma and rhinoconjunctivitis in a health care area of Asturias  
*C.A. Díaz Vázquez, J. Rodríguez García, G. Sánchez Iglesias*
- 13 West Syndrome: etiological factors  
*A.C. Rodríguez Dehli, D. Pérez Solís, J. de Juan Frigola, F. Villanueva Gómez, C. García López*
- 19 Renal transplantation and epileptic episode in childhood  
*M. Rufo-Campos, V.J. Fijo-López, M.A. Sánchez, A.M. Vázquez Florido, M. Madruga Garrido, J. Martín Govantes*
- 27 Incidence of pneumococcal meningitis in children from 0 to 23 months in Cantabria. Retrospective study 1997-2001  
*M.J. Lozano de la Torre, V. Madrigal Díez, J. Alonso Palacio, C. Fernández Mazarrasa, J. Llorca*

### REVIEWS

- 32 Benign childhood epilepsy with centrotemporal peak  
*C. Casas-Fernández, T. Rodríguez-Costa*
- 46 Current issues in hereditary motor and sensory neuropathies (HMSN)  
*R. Palencia*

### CLINICAL CASES

- 56 Retroperitoneal lymphoblastoma: based on one case  
*M<sup>a</sup>.A. de Andrés Fraile, E. de Diego García, I. Fernández Jiménez, J. Vidal, F. Sandoval González*
- 60 Retropharyngeal neuroblastoma. Presentation of one case  
*E.M. De Diego García, I. Fernández Jiménez, M.S. Trugeda Carrera, C. Baza Vilariño, F. Sandoval González*
- 64 Acute biphasic disseminated encephalomyelitis  
*A. Gómez Menéndez, J.L. Herranz, R. Arteaga, M.S. Hernández Peña*

### XV GUILLERMO ARCE AND ERNESTO SÁNCHEZ-VILLARES MEMORIAL. SALAMANCA 2002

- 70 Welcome and presentation  
*V. Salazar*
- 72 Don Guillermo, Don Ernesto and the Salamanca of that time  
*A. Estella Goytre*

### PEDIATRICS AND INTERNET (N° 7)

- 80 Search bibliography. PUMED (1)  
*P. Mola Caballero de Rodas, C.A. Díaz Vázquez*

### 86 ERNESTO SÁNCHEZ VILLARES FOUNDATION

### 88 NEWS

## Editorial

### La investigación pediátrica en Atención Primaria

C.A. DÍAZ VÁZQUEZ

*Pediatra. Centro de Salud de Moreda. Asturias.*

*“En la investigación nunca se puede, ni se debe, prometer nada. Pero lo que sí es cierto es que si no investigamos no mejoraremos”*

(Mariano Barbacid, 2003)

La organización del sistema sanitario español en dos niveles asistenciales, con casi veinte años de trayectoria y en la actualidad a pleno rendimiento, establece la presencia de los pediatras en el primer nivel de atención; los cuales se configuran como principal agente de salud en la infancia.

No han sido pocas las dificultades y problemas con los que el pediatra de atención primaria (PAP) se ha ido encontrando en estos años; desde lo personal (la relativa soledad del pediatra dentro de los equipos)<sup>(1)</sup> a lo colectivo (la ausencia de organizaciones científicas que apoyarán decididamente la figura del PAP). En ocasiones ha cundido la sensación de provisionalidad en este nivel asistencial, habitualmente fomentada por presiones de algunos grupos<sup>(2)</sup>. Y muchas veces la impresión de que el resto de la pediatría minusvalora el trabajo del PAP, como si el ejercicio en el primer nivel supusiera una pérdida de galones con respecto a la pediatría de ejercicio hospitalario.

A ello se ha unido una falta de formación específica en el campo de la atención primaria, lo que no solo lleva consigo aparejadas limitaciones iniciales en la práctica de la pediatría, sino también en la hipotética labor investigadora en este nivel.

Además, el PAP se ha visto en la necesidad inicial de priorizar la asistencia a la consulta a demanda, los programas de salud, las vacunas, etc.

Todo esto explica, pero no justifica, que la investigación pediátrica en la atención primaria haya sido hasta el

momento cuantitativamente escasa, fragmentada y poco reconocida.

#### LA SITUACIÓN ACTUAL DE LA INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA

La consecuencia final de toda actividad investigadora es la mejora del nivel de salud de los ciudadanos, y para ello es necesario hacer público el resultado de la investigación. Así, una forma de conocer cuánto, qué y quién investiga, en este caso la pediatría española, es revisando las publicaciones generadas por esta.

El *Mapa Bibliométrico* 1994-2000 del Fondo de Investigaciones Sanitarias<sup>(3)</sup> es en la actualidad el mejor observatorio del impacto que los investigadores españoles tienen en la comunidad científica internacional. En este mapa, basado en la información del *National Citation Reports del Institute for Scientific Information (ISI)*, aparecen 839 trabajos pediátricos (el 3% del total). De estos trabajos solo tres fueron firmados desde centros de atención primaria. No es de extrañar que el informe afirme que “la aportación científica proveniente de los centros de atención primaria es simbólica”.

El mapa deja fuera, por no estar presentes en el *Science Citation Index*, dos revistas de amplia repercusión entre los PAP como son *Anales de Pediatría y Atención Primaria*, por lo que un análisis de las mismas podría arrojar un poco más de luz sobre la situación de la investigación en atención primaria. Dos recientes estudios bibliométricos sobre *Anales* revelan la presencia cada vez mayor de trabajos relaciona-

dos con la pediatría general, si bien, en su conjunto el nivel de calidad de las publicaciones es claramente mejorable<sup>(4,5)</sup>.

Todo esto no quiere decir que no se esté investigando en pediatría de atención primaria. Existen ejemplos reseñables, como son el grupo de Javier Diez Domingo a través del Instituto Valenciano de Vacunas<sup>(6)</sup>, posiblemente el grupo de investigación en vacunas más importante de nuestro país y que desarrolla su labor esencialmente en la atención primaria. Más cercano a nuestro entorno destaca el Grupo Regional de Trabajo sobre Asma Infantil en Atención Primaria (Asturias) participando en la actualidad en la fase 3 del principal estudio epidemiológico internacional sobre el asma y enfermedades alérgicas, *The International Study of Asthma and Allergies in Childhood* - ISAAC. Este Grupo publicó en 1999 el, hasta ahora, mayor estudio de prevalencia sobre asma desarrollado en atención primaria en España y por pediatras de atención primaria<sup>(7)</sup>.

#### EL PEDIATRA DE ATENCIÓN PRIMARIA COMO INVESTIGADOR

La universalidad de la asistencia sanitaria en nuestro país, con un primer nivel plenamente accesible, hace de la atención primaria un campo ideal para la investigación, al ofrecer como muy pocos lugares en el mundo, lo que todo investigador busca: investigación de base poblacional.

Este hecho, aunque no siempre crucial, pone en una excelente posición al PAP para convertirse en investigador, superando roles secundarios habitualmente ofertados (como el de simple reclutador), y entendiendo como investigador a aquel que idea, diseña, promueve, desarrolla, evalúa y publica los resultados de la investigación.

El PAP debe huir, evitando quemar el poco tiempo que pueda tener para investigar, de pseudoestudios que continuamente se le ofertan a pie de consulta, con una metodología y objetivos cuando menos dudosos y una proyección de resultados incierta.

Se trata pues de investigar con mayúsculas. Pero no es posible ni deseable investigar solos. La investigación pediátrica en atención primaria debe pasar por la creación de equipos locales de investigadores, por ejemplo de un centro de salud, que se alíen con otros equipos, formando grupos supralocales, que a su vez se coordinen en una red nacional

de investigación. Esta red nacional debe desarrollar líneas de investigación estables a largo plazo y ofrecer sus propuestas a los grupos supralocales y locales. Tanto los equipos locales como supralocales deben mantener sus propias líneas de investigación. Cada equipo, según sus necesidades, habrá de determinar el perfil profesional y de conocimientos de sus integrantes, con tal de asegurar una investigación de calidad. En España ya comienza a haber experiencias en este sentido, como es el Grupo de Vías Respiratorias de la AEPap.

Solo una red fuerte puede plantearse vínculos de cooperación con otras redes investigadoras del ámbito hospitalario y del ámbito universitario, en condiciones de igualdad. Y es que esa es la investigación pediátrica deseable, la que aúna grupos de investigación en un objetivo común: la mejora del nivel de salud de los niños y adolescentes.

El pediatra de atención primaria, más allá del agobiante día a día de su labor asistencial, debe plantearse seriamente su papel como investigador. Son muchos los campos, en realidad toda la salud y patología infantil. El reto está en nuestro tejado.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Buñuel JC. La soledad del pediatra de Atención Primaria: causas y posible soluciones. *Pediatría de Atención Primaria* 1999; 1: 37-41.
2. Buitrago F. El pediatra en el centro de salud como consultor del médico de familia. *Aten Primaria* 2001; 27: 217-9.
3. Camí J, Suñen E, Carbó JM, Coma L. Producción Científica Española en Biomedicina y Ciencias de la Salud (1994-2000). Informe del Instituto de Salud Carlos III-Fondo de Investigación Sanitaria. <http://www.isciii.es/sgis/mapa>
4. González de Dios J. Anales Españoles de Pediatría 2001: evolución de los indicadores bibliométricos de calidad científica. *An Esp Pediatr* 2002; 57: 141-51.
5. González de Dios J. Valoración del nivel de calidad de la evidencia científica de Anales Españoles de Pediatría. *An Esp Pediatr* 2001; 54: 380-9.
6. Dal-Ré R, Gil A, Hernández-Sampelayo T. Actividad investigadora en vacunas pediátricas en España: análisis descriptivo de los estudios prospectivos publicados entre 1990 y 1998. *Aten Primaria* 2000; 26: 439-45.
7. Grupo Regional de Trabajo sobre el Asma Infantil en Atención Primaria de Asturias. Prevalencia de asma diagnosticado en la población infantil en Asturias. *An Esp Pediatr* 1999; 51: 479-84.

## Original

# Perfil de sensibilización a neumoalergenos en niños con asma y rinoconjuntivitis en una zona de salud de Asturias

C.A. DÍAZ VÁZQUEZ, J. RODRÍGUEZ GARCÍA, G. SÁNCHEZ IGLESIAS

*Pediatría. Centro de Salud de Moreda. SESPA. Asturias.*

### RESUMEN

**Objetivos:** Describir el perfil de sensibilización a neumoalergenos en niños con asma y/o rinoconjuntivitis alérgica.

**Material y métodos:** Estudio de prevalencia de base poblacional. Se incluyeron todos los niños de 4 a 13 con algún registro en su historia clínica en los últimos cuatro años de una Zona de Salud de Asturias. Para cada niño se investigó: presencia de diagnóstico de asma, de rinoconjuntivitis alérgica, tipo de estudio alérgico realizado y resultado del mismo. Punto de corte: 1 de enero del 2003.

**Resultados:** La población de estudio fue de 452 niños (53% varones). El 19,02% presentaban asma alérgica y/o rinoconjuntivitis. Dos de cada tres eran varones. El 17,69% cumplió criterios de asma (un 11,28% alérgica y un 5,3% no alérgica). El 15,48% tenía rinoconjuntivitis. De entre los alérgicos el 40,7% presentaban asma y rinoconjuntivitis, el 40,7% sólo rinoconjuntivitis y el 18,6% sólo asma. El alérgico más prevalente fue el ácaro (88,7%), seguido de gramíneas (50%), perro (16,25%), *Alternaria* (12,5%), gato (10%) y cucarachas (10%). Los niños con rinoconjuntivitis (sola o asociada a asma) tenían más sensibilización a gramíneas y más sensibilizaciones que los que sólo tenían asma. La sensibilización a ácaros fue alta ya desde los 4 años de vida y la de gramíneas ascendente desde los 5-6 años.

**Conclusiones:** 1) La mayor parte de los niños con asma alérgica presentan a la vez rinoconjuntivitis. 2) Dos de cada

tres alérgicos son varones. 3) El ácaro es el alérgico más prevalente en todos los grupos de edad. 4) Las gramíneas siguen un patrón ascendente según la edad.

**Palabras clave:** Asma; Rinitis; Alergenos; Ácaros; Polen; Niños.

### ABSTRACT

**Objectives:** The aim of this study was to describe the aeroallergens sensitization profile in children with asthma and/or rhinoconjunctivitis.

**Patients and methods:** Population based prevalence study. All children aged 4 to 13 from an health area in Asturias were included. Clinical history was revised for each child and recorded: asthma diagnosis, rhinoconjunctivitis diagnosis, type of allergic study and its results. Study dated: 1 January, 2003.

**Results:** Population including in the Study was 452 children (53% male) and 19.02% of them had allergic asthma and/or rhinoconjunctivitis. Two out of three were male. Diagnosis was: asthma 17.69% (11.28% allergic, 5.3% no allergic); rhinoconjunctivitis 15.48%. Between allergic population: presented both asthma and rhinoconjunctivitis (40.7%); only rhinoconjunctivitis (40.7%) and only asthma (18.6%). The most prevalent allergen was house dust mites (88.7%), grass pollen (50%), dog (16.25%), *Alternaria* (12.5%), cat (10%)

*Correspondencia:* Carlos A. Díaz Vázquez. Vegamuñiz, 11. 33519 Siero-Asturias. *Correo electrónico:* cadiaz@accesible.org  
*Recibido:* Febrero 2003. *Aceptado:* Marzo 2003

and cockroach (10%). Children with rinoconjuntivitis (with or without asthma) had more grass pollen sensitization and more polisensitization than children with only asthma. Mites sensitization was high since age 4 and grass pollen followed an ascendent line since age 5-6.

**Conclusions:** 1) The most of the children with allergic asthma have got rinoconjuntivitis. 2) Two out of three allergics are male. 3) Mites are the most prevalent allergen in all age groups. 4) Grass pollen became more important according the age of children.

**Key words:** Asthma; Rhinitis; Allergens; Mites; Pollen; Children.

---

## INTRODUCCIÓN

La atopía es definida por la Academia Europea de Alergia como una tendencia personal o familiar a producir anticuerpos IgE específicos en respuesta a dosis bajas de alérgenos, normalmente proteínas (sensibilización), y que sintomáticamente (alergia) se expresa como dermatitis-ecce-ma, asma bronquial y rinoconjuntivitis<sup>(1)</sup>.

Estas enfermedades siguen en muchas ocasiones un patrón cronológico determinado, denominado marcha atópica y que se caracteriza por la presencia en lactantes de dermatitis atópica, que se asocia precozmente, según mejora la dermatitis o no, con episodios de sibilancias y asma, y se sigue de rinoconjuntivitis alérgica (sustituyendo o coexistiendo con las previas).

Mientras que la dermatitis es más prevalente en edades tempranas y la rinoconjuntivitis lo es en período escolar y adolescente, el asma esta presente, en mayor o menor medida, en todos los grupos de edad<sup>(2-5)</sup>.

En conjunto se estima que las enfermedades atópicas afectan aproximadamente al 25-30% de la población pediátrica. El Estudio Internacional de Asma y Alergia en la Infancia (ISAAC), en su fase 1, ha revelado importantes diferencias entre centros en España, con una prevalencia global para rinoconjuntivitis activa del 31,3%, de un 10,3% para dermatitis atópica<sup>(6)</sup> y entre el 10-15% para asma<sup>(7)</sup>.

Otros estudios en nuestro entorno, como el Colaborativo Multicéntrico de Asturias, muestra una prevalencia de diagnóstico médico de asma del 7,6% en lactantes, del 13,5% en niños de 2 a 5 años y del 11,5% en niños de 6 a 13 años<sup>8</sup>.

El impacto de estas enfermedades sobre la salud, tanto en términos individuales, como poblacionales y la carga que ejerce sobre los sistemas sanitarios, han sido bien estudiados y permiten concluir que las enfermedades atópicas son, de lejos, la patología de mayor trascendencia en la edad pediátrica<sup>(9-12)</sup>.

Desde 1998 la Zona de Salud de Moreda cuenta con un programa de asistencia al niño con asma y enfermedades alérgicas, en la línea de los programas de intervención comunitaria sobre estas patologías de Asturias<sup>(13-14)</sup>. Ello ha permitido una identificación activa de las enfermedades atópicas y una investigación diagnóstica precoz de las mismas.

Este trabajo muestra información relativa a la prevalencia de asma, de rinoconjuntivitis y su correspondiente perfil de sensibilizaciones, en niños de 4 a 13 años atendidos en una Zona de Salud. Se ha excluido la valoración de los niños de 0 a 3 años, habida cuenta de las diferentes estrategias diagnósticas que empleamos en este colectivo.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño y ámbito

Estudio descriptivo transversal, mediante revisión de todas las historias clínicas pediátricas del Centro de Salud de Moreda (Servicio Asturiano de Salud-SESPA-Área 7-Mieres). Moreda es una localidad enclavada en la comarca del Aller, zona minera del centro de Asturias.

El punto de corte se estableció a 1 de enero del 2003. La revisión de las historias se realizó entre el 15 de enero y el 10 de febrero del 2003.

### Criterio de inclusión

Se incluyeron en el estudio todos los niños nacidos entre 1989 y 1998 (ambos incluidos), y por tanto entre 4 y 13 años de edad en la fecha del punto de corte.

### Criterio de exclusión

Se eliminaron del estudio, aun cumpliendo el criterio de inclusión, aquellos niños en los que no constaba ningún registro de historia clínica en los últimos 4 años.

### Variables estudiadas

Se identificó a cada niño según fecha de nacimiento y sexo. Para cada niño, se investigó la presencia de diagnós-



TABLA I. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE ASMA APLICADOS EN EL ESTUDIO

Edad	Criterio	Validez	Condición
4-5 años (incluye niños mayores no colaboradores)	Tres episodios de sibilancias de al menos 1 día de duración, con aceptable respuesta a tratamiento broncodilatador	Suficiente	
6-13 años	Tres episodios de sibilancias de al menos 1 día de duración, con aceptable respuesta a tratamiento broncodilatador	Orientativo*	Test de broncodilatación positivo
	Síntomas recurrentes o continuos relacionados con asma (tos crónica de predominio nocturno o matutino, pitos o disnea nocturna, fatiga o tos con el ejercicio físico, el frío o las emociones) en presencia de antecedentes personales o familiares de atopia	Orientativo*	Test de broncodilatación, variabilidad o de ejercicio positivos (al menos uno de ellos)
	Síntomas con el ejercicio físico	Orientativo*	Test de ejercicio positivo

\*Precisa cumplir la condición.

tico de asma, y/o de rinoconjuntivitis alérgica y el resultado del estudio de identificación de sensibilización a neuroalergenos.

En el estudio de sensibilización se registró la fecha de realización, el valor de cada uno de los resultados de las pruebas, si estaban mono o polisensibilizados (dos o más sensibilizaciones) y la existencia o no de sensibilización exclusiva a polen.

### Diagnóstico de asma

Se identificó a cada niño como asmático o no según cumpliera los criterios de diagnóstico de asma del Estudio Colaborativo Multicéntrico sobre el Asma Infantil en Asturias<sup>(8)</sup> (Tabla I). Estos criterios se vienen aplicando de forma rutinaria desde 1998, en la población pediátrica del Centro de Salud de Moreda, desde que este participara en dicho estudio.

### Diagnóstico de rinoconjuntivitis alérgica

Para considerar el diagnóstico en un niño este debía tener registrada en su historia la presencia de algún síntoma (perenne o estacional) de rinoconjuntivitis tal como bloqueo-obstrucción nasal, prurito nasal, estornudos y/o rinorrea acuosa, enrojecimiento conjuntival, edema de partes blandas periorbitales, lagrimeo y/o prurito nasal. Se consideró un dato de refuerzo diagnóstico el uso de medicación específica como, por ejemplo, corticoides nasales, nedocromil ocular o antihis-

tamínicos orales. El diagnóstico definitivo de rinoconjuntivitis alérgica se estableció en presencia de una prueba de identificación de sensibilización a alérgenos positiva.

### Identificación de sensibilización a alérgenos

Una vez identificados los niños con asma y los niños con sospecha clínica de rinoconjuntivitis se investigó si tenían realizadas pruebas alérgicas.

Mientras para el caso de rinoconjuntivitis la presencia de una prueba positiva fue condición *sine qua non* para confirmar el diagnóstico; en el asma dicha positividad permitió diferenciar entre asma alérgica y no alérgica.

Se consideraron pruebas válidas tanto el *prick test* como la cuantificación de IgE específica a neuroalergenos. Con el fin de uniformizar la metodología de ejecución e interpretación de dichas pruebas, sólo se tuvieron en cuenta aquellas realizadas en los últimos 4 años.

### Prick Test

Desde 1998 todos los *prick test* se realizan en el Centro de Salud, con una metodología perfectamente definida (Tabla II). A tal fin, desde ese año, se utiliza una hoja de protocolo y recogida de resultados. Se consideró un *prick test* como evaluable cuando en la historia clínica del niño estaba presente dicha hoja. Se definió sensibilización a un extracto alérgico la descripción de un habón igual o superior a 3 mm respecto al control negativo.

**TABLA II.** METODOLOGÍA DE REALIZACIÓN DE PRICK TEST

**Preparación previa**

- Cita concertada
- Autorización informada
- Ausencia de toma de antihistaminicos en al menos los últimos 15 días
- Ausencia de dermatitis atópica activa, urticaria o dermatografismo
- No uso de corticoides tópicos en la zona de la prueba en los 15 días previos

**Material**

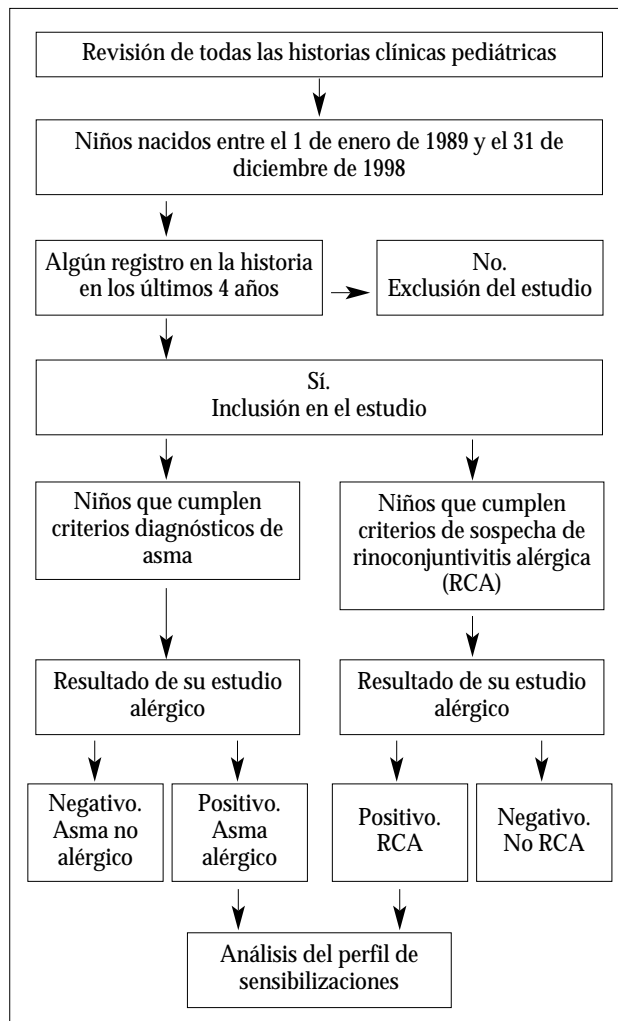
- Bateria de extractos alérgicos (ALK-Abelló, España)
  - Control negativo: solución salina 0,9%
  - Control positivo: histamina 10 mg/ml
  - Extractos alérgicos: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, mezcla de pólenes de gramíneas (*Dactylis glomerata*, *Festuca elatior*, *Lolium perenne*, *Poa pratensis*, *Phleum pratense*), epitelio de vaca, perro, gato, cucaracha *Periplaneta americana*, *Blatella germánica* y *Alternaria tenuis*.
- Lancetas ALK (ALK-Abelló)

**Ejecución**

- Utilizar cara anterior del antebrazo
- Colocación de una gota de extracto alérgico y de los controles
- Punción con lanceta a través de la gota
- Primera punción a realizar: control negativo, y última: control positivo
- Secar las gotas al finalizar todas las punciones
- Instruir en no rascar ni tocar la zona de la prueba

**Interpretación**

- Lectura a los 15 minutos
- Medir el habón
- Medición en milímetros (por ejemplo 3 x 3 mm)
- Si eritema muy llamativo, registrar tamaño como dato complementario
- Registrar en la hoja de resultados



**Figura 1.** Material y métodos.

**Cuantificación de IgE específica**

Se consideró válida la presencia de un informe de laboratorio con los resultados de la cuantificación. Fue interpretada como sensibilización positiva la presencia de IgE específica en un valor igual o superior a 0,35 KU/L, basándose en tecnología UniCAP (Pharmacia-Upssala-Sweden).

**Valoración de resultados**

La información obtenida se cargó en una hoja de cálculo Excel realizándose un ulterior análisis estadístico de tipo descriptivo.

La Figura 1 muestra todo el proceso de material y métodos.

**RESULTADOS**

El total de historias revisadas fue de 735. El número final de niños en el estudio, una vez aplicados criterios de inclusión y exclusión, fue de 452. El 53,3% varones.

Se identificaron 107 niños con estudio alérgico realizado por sospecha de asma y/o rinoconjuntivitis. De ellos, 84 fueron positivos. El 90,6% tenían realizado *prick test* y el resto cuantificación de IgE específicas o ambas pruebas.

**Resultados referidos al conjunto de la población**

Cumplieron criterios diagnósticos de asma 80 niños (el 17,69% de la población). Se constató adicionalmente que ya

TABLA III. PREVALENCIA DE ASMA Y RINOCONJUNTIVITIS (TOTAL Y POR SEXOS)

	Total	Varones	Mujeres	Relación entre sexos
Población 4 a 13 años (n)	452	241	211	
<b>Prevalencia de asma</b>				
- Prevalencia de asma	17,69	23,23	11,42	2,03: 1
- Prevalencia asma alérgica	11,28	15,35	6,63	2,31: 1
- Prevalencia asma no alérgica	5,30	6,63	3,79	1,74: 1
<b>Prevalencia de rinoconjuntivitis alérgica</b>	15,48	19,91	10,42	1,91: 1
<b>Prevalencia total (asma alérgica y/o rinoconjuntivitis alérgica)</b>	19,02	24,89	12,32	2,02: 1

Todas las prevalencias están expresadas en porcentaje

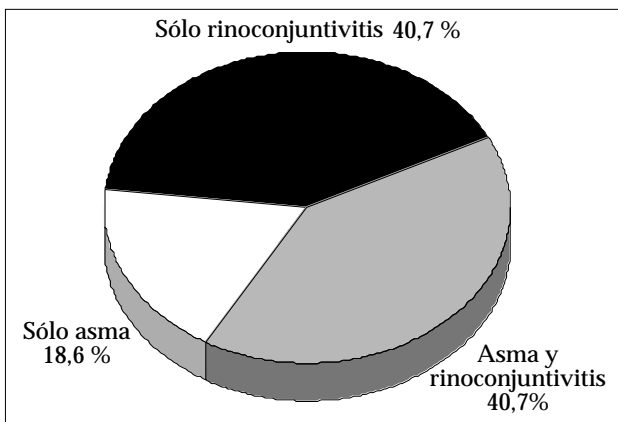


Figura 2. Distribución de las enfermedades alérgicas.

estaban incluidos en el programa de atención al niño con asma del centro de salud. Cinco de ellos no tenían realizado estudio alérgico.

De entre los asmáticos que tenían realizado el estudio el 68% tenían sensibilización a neumoalergenos. Ello significa que, en el conjunto de la población, el 11,28% tiene asma alérgica y el 5,3% asma no alérgica (pruebas negativas).

La prevalencia de la rinoconjuntivitis alérgica fue del 15,48%.

El 7,74% de la población presentó a la vez asma y rinoconjuntivitis alérgica.

En conjunto, el 19,02% de la población estudiada presentó al menos una de las dos enfermedades alérgicas estudiadas y dos de cada tres fueron varones.

La Tabla III pormenoriza estos resultados distribuidos por sexos.

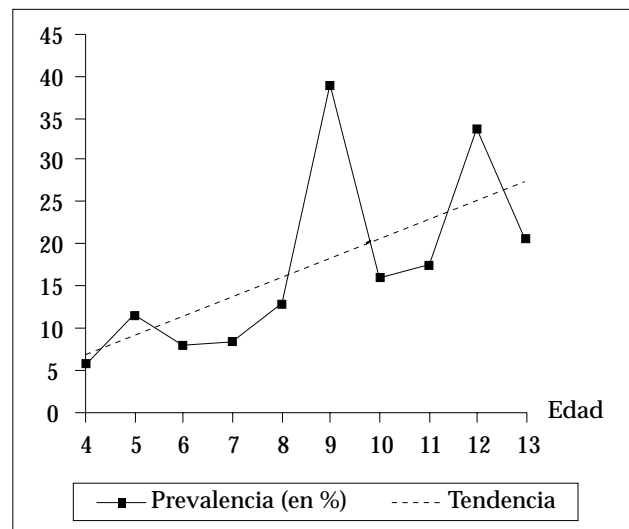


Figura 3. Distribución de las enfermedades alérgicas.

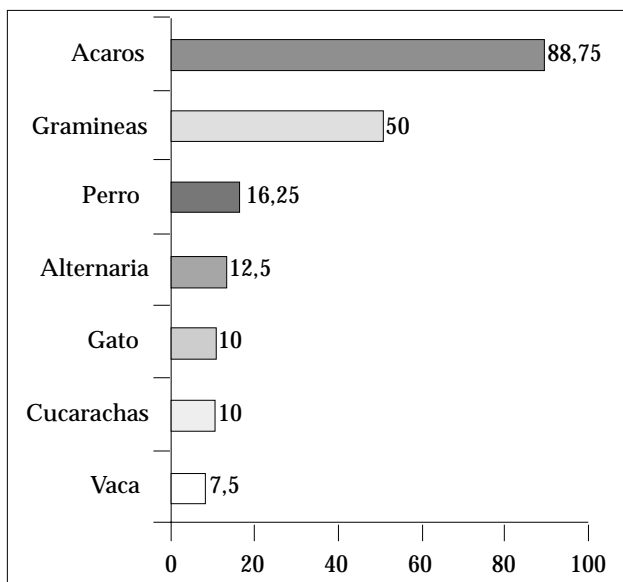
### Resultados en los niños alérgicos

Tomando como subgrupo poblacional sólo a los niños alérgicos (asma alérgica y/o rinoconjuntivitis), se observó que el 40,7% presentaban simultáneamente asma y rinoconjuntivitis, el 40,7% rinoconjuntivitis y solo un 18,6% presentaban sólo asma, sin asociar rinoconjuntivitis (Fig. 2).

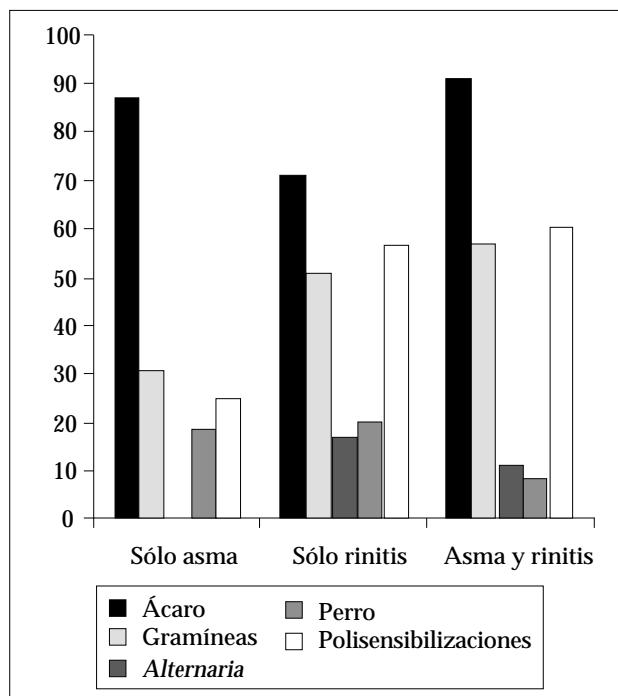
El análisis de la prevalencia de enfermedades alérgicas en su conjunto muestra una tendencia a aumentar según la edad (Fig. 3).

### Perfil de sensibilizaciones

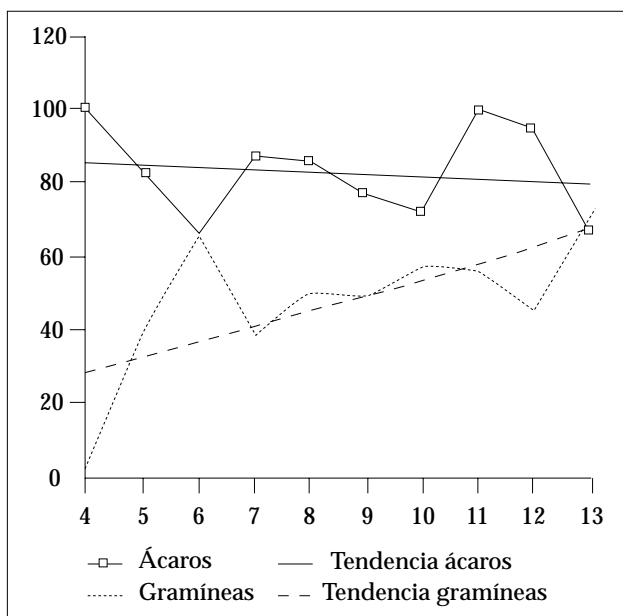
Los ácaros fueron el alérgeno implicado con mayor frecuencia (88,7% de los alérgicos). La sensibilización a gra-



**Figura 4.** Prevalencia global de la sensibilización a neumoalergenos (en porcentaje).



**Figura 5.** Prevalencia de sensibilización según patología y de polisensibilización (en porcentaje).



**Figura 6.** Prevalencia (en porcentaje) de sensibilización a ácaros y a gramíneas por grupos de edad y su tendencia según la edad.

míneas también fue elevada (50%). No obstante la mayor parte de los niños con sensibilización a gramíneas lo eran simultáneamente a ácaros, tal que solo el 9,3% de los que

presentaron una prueba positiva a polen eran polínicos exclusivamente.

Muy de lejos, aparecieron sensibilizaciones a perro, *Alternaria*, gato, cucaracha y vaca. La Figura 4 muestra la prevalencia de los distintos alérgenos para el conjunto de asma y/o rinoconjuntivitis.

El perfil de sensibilización varió según la enfermedad que presentaba el niño, observándose cómo aquellos con rinoconjuntivitis (sola o asociada a asma) tenían más sensibilización a polen de gramíneas y presentaban más polisensibilizaciones que los niños que sólo tenían asma. Ningún niño con asma y sin rinoconjuntivitis presentó sensibilización a *Alternaria*. La Figura 5 presenta el perfil de sensibilizaciones por patología.

Se realizó un análisis de resultados por año de nacimiento. Ya desde los 4 años de edad la prevalencia de sensibilización a ácaros era muy elevada, con una tendencia a mantenerse estable en el tiempo. La sensibilización a gramíneas comenzó a ser relevante a partir de los 5-6 años, con una clara tendencia ascendente a mayor edad de los niños (Fig. 6).

TABLA IV. RESULTADOS DE BÚSQUEDA EN MEDLINE Y EMBASE DE ESTUDIOS RELEVANTES (PARA ASTURIAS O ESPAÑA)

Estrategia de búsqueda*	Medline (a través de PubMed) 1968-2003		Embase (a través de OVID) 1988-2003		Citas nº
	Recuperados	Relevantes**	Recuperados	Relevantes**	
atopy AND asturias	0	0	0	0	-
allergy AND asturias	39	0	1	0	-
allergy AND prevalence AND asturias	3	0	0	0	-
allergy AND prevalence AND spain	324	2	39	1	16-17

\*La búsqueda se hizo sin "limits". Además, dado que "allergy" no es un MESH, se realizó una búsqueda con su relacionado "hypersensitivity" que devolvió la misma información.

\*\*Estudios poblacionales de prevalencia de sensibilización a neuroalergenos y en niños.

## DISCUSIÓN

El presente trabajo representa uno de los primeros estudios en nuestro entorno geográfico, de base poblacional, de descripción del perfil de sensibilización a alérgenos en niños y adolescentes con asma y/o rinoconjuntivitis alérgica.

Resulta extraña la escasez de publicaciones en este sentido. Por el contrario son ingentes los estudios centrados en la prevalencia de estas enfermedades, en la valoración (trascendental que duda cabe) de la función pulmonar en estas patologías y con una amplia gama de tecnologías, o el impacto de las diferentes medidas terapéuticas encaminadas a la mejora de la salud de estos niños.

El ISAAC en su fase II estudia este aspecto. No obstante, a la fecha de esta revisión, aun no han sido publicados resultados para España, aunque sí para otros países<sup>(15)</sup>.

En una revisión bibliográfica en Medline y en Embase realizada para el presente trabajo, utilizando términos amplios (Tabla IV); sólo se recuperaron 2 trabajos en España que aportan información de base poblacional sobre sensibilización alérgica en este tipo de patologías y en niños<sup>(16-17)</sup> y solo uno de ellos un análisis no circunscrito sólo al polen<sup>(17)</sup>.

Posiblemente sí exista más información al respecto pues, aunque se estime que una búsqueda doble Medline-Embase es lo suficientemente relevante<sup>(18-21)</sup>, algunos trabajos de interés pueden estar publicados en revistas de ámbito local o en otros tipos de publicaciones, pero el caso es que esta información no sería de fácil accesibilidad.

Lo que sí es posible encontrar son trabajos sobre sensibilización a alérgenos en población mayor de 14 años<sup>(22-23)</sup> y

en grupos seleccionados (no de base poblacional), como pueden ser pacientes consecutivos que acuden a una consulta<sup>(24-28)</sup>. Diferenciar entre este tipo de trabajos resulta esencial para comprender las prevalencias obtenidas. Nuestro grupo publicó en 1997, para otra zona de salud en Asturias, resultados de pruebas alérgicas en los primeros 81 niños con asma incluidos en un programa de atención<sup>(29)</sup>. Esta claro que el perfil de la población incluida puede hacer modificar el de las sensibilizaciones encontradas.

En la Tabla V se pueden comparar los datos obtenidos en diferentes estudios. El de Huesca<sup>(17,30)</sup>, sobre una muestra aleatorizada de 303 niños de 6 a 8 años, encontró que el 70,58% de los asmáticos estaban sensibilizados a neuroalérgenos, en la línea de nuestros resultados.

El Estudio Europeo del Asma (EEA)<sup>(23)</sup>, aunque con población de 20 a 44 años, tiene la ventaja de ofrecer información muy próxima a nuestro entorno (Oviedo). La prevalencia de sensibilizaciones en varones del 23,7% y en mujeres del 12,4%, con una relación 1,91 a 1 a favor de los varones, es plenamente concordante con la obtenida en este estudio (Tabla III).

La tendencia de las enfermedades alérgicas a presentarse en la edad pediátrica más en varones que en mujeres es un hecho sobradamente conocido en la literatura internacional<sup>(9,31-32)</sup> y ya puesto de manifiesto en nuestro entorno previamente<sup>(8)</sup>; aunque nuestros datos son aun más llamativos, en la línea del EEA y de otros estudios de prevalencia global de la alergia en la infancia como el USFAM<sup>(33)</sup>.

Lo mismo ocurre con la asociación entre la rinoconjuntivitis alérgica y el asma. El ISAAC fase 1 muestra como en los diferentes países la prevalencia de asma se correla-

TABLA V. PREVALENCIA DE SENSIBILIZACIÓN A ALERGENOS EN DIFERENTES ESTUDIOS DE BASE POBLACIONAL

Lugar	Año	Edad	N	Población	Ácaros	Polen	Hongos	Epitelios	Principal alergeno	Cita nº
Moreda	2003	4-13	86	Alergicos	88,75	50 (1)	12,5 (3)	16,25 (4)	Ácaros	
Huesca	2001	6-8	66	Alergicos	10,6	45,5 (1)	24,2	30,3	Gramíneas	17,30
Estonia (7)	2001	10-11	979	General	-	9,3 (2)	-	6,4	-	15
Suecia (7)	2001	10-11	911	General	-	16,6 (2)	-	11,2	-	15
Oviedo	1998	20-44	220	General	16,8	8,2 (6)	2,6	2,1 (4)	Acaros	23
Tenerife	1991	15-22	501	General	48,5	-	-	16,1 (5)	Acaros	22

(1) Gramíneas; (2) *Timotea y abedul*; (3) *Alternaria*; (4) *Perro*; (5) *Gato*; (6) *Phleum*; (7) Estudio ISAAC fase 2.

ción con la de rinoconjuntivitis alérgica<sup>(34)</sup>. Son varios los estudios que muestran como la mayor parte de los asmáticos presentan rinoconjuntivitis alérgica<sup>(35-39)</sup> y dado que el asma puede presentar síntomas mucho más llamativos, en la actualidad se propone que los pacientes con asma sean investigados sistemáticamente para rinoconjuntivitis<sup>(40,41)</sup>.

Los ácaros son el alergeno de mayor relevancia en nuestro estudio. Este es un hecho común y de dimensiones mundiales<sup>(35,42)</sup>. No obstante existen variaciones geográficas que deben tenerse en consideración, como puede ser la alergia al polen (gramíneas, olivo, arbustos...) que ocupa un lugar destacado en el centro, sur y este del España<sup>(17,43,44)</sup>.

La alta prevalencia de ácaros explica el pequeño porcentaje de polínicos puros hallados en nuestro medio.

Lo que sí resulta llamativo es que la elevada sensibilización a ácaros se produzca ya desde los 4 años, lo que sugiere que en edades más tempranas esta sensibilización ya está presente. En esta línea existen importantes trabajos epidemiológicos que describen la sensibilización a ácaros en las primeras edades de la vida como un factor determinante para asma y enfermedades alérgicas<sup>(45-49)</sup>.

Los otros alergenios estudiados aparecen en mucha menor proporción. Así, la cucaracha, tan relevante en otros países<sup>(50-52)</sup> y en algunos estudios realizados en otras áreas de España<sup>(22,53)</sup> sólo esta presente en 1 de cada 10 niños, más en consonancia con otros trabajos publicados en Europa<sup>(54-55)</sup>. Tampoco resulta llamativa la presencia de sensibilización a *Alternaria*, a pesar de lo que pudiera parecer por nuestro clima, que ha sido invocada sistemáticamente como un importante factor tanto de desarrollo como de gravedad en el asma<sup>(56-57)</sup>.

En nuestro trabajo hemos considerado de igual valor los resultados procedentes tanto de prick test como de la cuantificación de IgE específicas en suero. Ambas tienen una

excelente correlación entre sí (entre el 90-95%)<sup>(58-59)</sup> y a esta edad (4-13 años) puede considerarse técnicas prácticamente intercambiables.

No hemos incluido niños de 0 a 3 años, puesto que seguimos otro procedimiento diagnóstico, en el que entran en juego la identificación de sensibilización a alergenios alimentarios y la valoración de la dermatitis atópica, poniendo énfasis en la cuantificación de IgEs específicas, en línea con los conocimientos actuales<sup>(4,5-60-63)</sup>.

Nuestro trabajo tiene importantes limitaciones, aparte de las sobradamente conocidas de cualquier estudio transversal<sup>(64)</sup>. En primer lugar la población de estudio es pequeña, aunque goza de la ventaja de ser toda la población del área de estudio. Además su localización geográfica hace que sus resultados sean difícilmente extrapolables a otro entorno. Por otro lado hemos determinado un número concreto de alergenios, sin contemplar otros posibles, por lo que no podemos descartar que algún niño sea realmente alérgico y no lo hayamos identificado adecuadamente.

Su principal virtud es la de abrir una nueva línea de investigación en el campo de la alergia pediátrica asturiana, que confiamos se extienda a otros lugares, en consonancia con otras iniciativas que también han seguido el mismo camino.

## BIBLIOGRAFÍA

1. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Position paper: a revised nomenclature for allergy. EAACI position statement. *Allergy* 2001; **56**: 813-24.
2. Wahn U. What drives the allergic march? *Allergy* 2000; **55**: 591-9.
3. Hofer MF. Atopic dermatitis: the first allergic step in children. *Rev Med Suisse Romande* 2000; **120** (3): 263-7.

4. Hattevig G et al. Appearance of IgE antibodies to ingested and inhaled allergens during the first 12 years of life in atopic and non-atopic children. *Pediatr Allergy Immunol* 1993; **4**: 182-6.
5. Kulig M et al. Long-lasting sensitization to food during the first two years precedes allergic airway disease. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; **9**: 61-7.
6. Grupo ISAAC español. Prevalencia de síntomas sugestivos de rinitis alérgica y de dermatitis atópica en adolescentes (Estudio ISAAC España). *An Esp Pediatr* 1999; **51**: 369-76.
7. Grupo español del estudio ISAAC. Prevalencia de síntomas relacionados con el asma en niños de 13-14 años de 9 poblaciones españolas. Estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). *Med Clin (Barc)* 1999; **112**: 171-5.
8. Grupo Regional de Trabajo sobre el Asma Infantil en Atención Primaria de Asturias Prevalencia de asma diagnosticado en la población infantil en Asturias. *An Esp Pediatr* 1999; **51**: 479-84.
9. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO Workshop Report. National Heart, Lung and Blood Institute. National Institutes of Health, Bethesda; 2002.
10. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 2. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Heart, Lung and Blood Institute. NIH Publication N°. 97-4051. July, 1997.
11. Weinmann S, Kamtsiuris P, Henke K, Wickman M, Jenner A, Wahn U. The costs of atopy and asthma in children: Assessment of direct costs and their determinants in a birth cohort. *Pediatric Allergy and Immunology* 2003; **14**: 18.
12. Ministerio de Sanidad y Consumo. Grupos terapéuticos y principios activos de mayor consumo en el sistema nacional de salud. *Inf Ter Sist Nac salud* 2000; **24**: 73-6.
13. Díaz Vázquez C, Alonso Bernardo LM, García Muñoz T. Programa del Niño Asmático. Oviedo: Ministerios de Sanidad y Consumo. Instituto Nacional de la Salud. Gerencia de Atención Primaria de Oviedo; 1995.
14. Carvajal I, García A, García M, Díaz C, Domínguez B. Plan Regional de Atención al Niño y Adolescente con Asma del Principado de Asturias. Servicio de Publicaciones del Gobierno del Principado de Asturias, 2002.
15. Annus T, Bjorksten B, Mai XM, Nilsson L, Riikjarv MA, Sandin A et al. Wheezing in relation to atopy and environmental factors in Estonian and Swedish schoolchildren. *Clin Exp Allergy* 2001; **31**: 1846-53.
16. Azpiri A, Gamboa PM, Fernández E, Fernández de Corres L, Alonso E, Escobar A et al. Prevalence of pollinosis in the Basque Country. *Allergy* 1999; **54**: 1100-4.
17. Fuertes Fernández-Espinar J, Meriz Rubio J, Pardos Martínez C, López Cortés V, Ricarte Díez J, González Pérez-Yarza E. Prevalencia actual de asma, alergia e hiperrespuesta bronquial en niños de 6 a 8 años. *An Esp Pediatr* 2001; **54**: 18-26.
18. Suárez-Almazor ME, Belseck E, Homik J, Dorgan M, Ramos-Remus C. Identifying clinical trials in the medical literature with electronic databases: MEDLINE alone is not enough. *Controlled Clinical Trials* 2000; **21**: 476-87.
19. Matthews EJ, Edwards AG, Barker J, Bloor M, Covey J, Hood K et al. Efficient literature searching in diffuse topics: lessons from a systematic review of research on communicating risk to patients in primary care. *Health Libraries Review* 1999; **16**: 112-20.
20. Woods D, Trewheellar K. Medline and Embase complement each other in literature searches. *BMJ* 1998; **316**: 1166.
21. Sassi Franco PhD, Archard Luke MSc, McDaid David MSc. Searching Literature Databases for Health Care Economic Evaluations: How Systematic Can We Afford to Be? *Medical Care* 2002; **40** (5): 387-94.
22. García-Ramos Alonso E, Fernández-Caldas E, Lockey RF. Prevalencia de pruebas cutáneas positivas a 22 alérgenos en la población juvenil de Tenerife. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1991; **6**: 89-95.
23. Cortés X, Soriano JB, Sánchez-Ramos JL, Azofra J, Almar E, Ramos J. Estudio Europeo del Asma. Prevalencia de atopia en adultos jóvenes de 5 áreas españolas. *Med Clin (Barc)* 1998; **111**: 573-7.
24. Subiza J, Jerez M, Jiménez JA, Narganes MJ, Cabrera M, Varela S et al. Allergenic pollen pollinosis in Madrid. *J Allergy Clin Immunol* 1995; **96**: 15-23.
25. Torrecillas M, García González JJ, Palomeque MT, Muñoz C, Barcelo JM, De la Fuente JL et al. Prevalencia de sensibilizaciones en pacientes con polinosis de la provincia de Malaga. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1998; **13**: 71-6.
26. Lobera Labairu T, Blasco Sarramian A. Study of pollinosis in La Rioja. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1998; **13**: 102-6.
27. De la Cuesta CG, Feijoo González R, Arenas Villarroel L, Varela Losada S, Amenedo Seijas I, Menéndez Villalva M et al. Retrospective study of sensitization to mites in patients with respiratory allergy from Orense. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1998; **13**: 15-8.
28. Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica. Alergológica: Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España; 1995.
29. Díaz CA, Alonso LM, García MT, Del Ejido J, Sordo M, Alonso JC. Evaluación de las actividades y de la efectividad de un programa del niño asmático desarrollado en atención primaria. *Aten Primaria* 1997; **19**: 199-206.
30. Pardos Martínez C, López Cortés V, González Pérez-Yarza E, Isanta Pomar C, Fuertes Fernández-Espinar J, Meriz Rubio J. Factores de riesgo de asma, alergia e hiperreactividad bronquial en niños de 6 a 8 años. *An Esp Pediatr* 2001; **55**: 205-12.
31. Landau LI, Morgan W, McCoy KS, Taussig LM. Gender related differences in airway tone in children. *Pediatr Pulmonol* 1993; **16**: 31-5.
32. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Holdaway MD. Atopy in childhood. I. Gender and allergen related risks for development of hay fever and asthma. *Clin Exp Allergy* 1993; **23** (11): 941-8.

33. Fernández García JR, Pavón Lebrero R, Ruiz Jiménez MA, Martínez Nieto JM. Estudio USFAM: prevalencia de las enfermedades alérgicas en la población escolar de la provincia de Cádiz. Parte I. *An Esp Pediatr* 1996; **44**: 445-7.
34. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; **351**: 1225-32.
35. Sly M MD. Changing prevalence of allergic rhinitis and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; **82**: 233-52.
36. Linneberg A, Henrik Nielsen N, Frolund L, Madsen F, Dirksen A, Jorgensen T. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. The Copenhagen Allergy Study. *Allergy* 2002; **57**: 1048-52.
37. Sibbald B, Rink E. Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history. *Thorax* 1991; **46**: 895-901.
38. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999; **104**: 301-4.
39. Neukirch F, Pin I, Knani J, Henry C, Pison C, Liard R et al. Prevalence of asthma and asthma-like symptoms in three French cities. *Respir Med* 1995; **89**: 685-92.
40. Canonica GW. Introduction to nasal and pulmonary allergy cascade. *Allergy* 2002; **57** (Suppl 75): 8-12.
41. Bousquet, Jean MD, PhD, van Cauwenberge Paul MD, PhD, Khaltaev Nikolai MD. In collaboration with the World Health Organization. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; **108** (part 2) Supplement:147s-334s.
42. Korsgaard J, Iversen M. Epidemiology of house dust mite allergy. *Allergy* 1991; **46** (Suppl 11): 14-8.
43. Galán Labaca I, Criado Navarrete L. Origin and distribution of seasonal allergies. A primary care view. *Aten Primaria* 1992; **10**: 1019-23.
44. Rodríguez R, Villalba M, Monsalve RI, Batanero E. The spectrum of olive pollen allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; **125** (3): 185-95. Review.
45. Arshad SH. Indoor allergen exposure in the development of allergy and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003; **3**: 115-20.
46. Alp H, Yu BH, Grant EN, Rao V, Moy JN. Cockroach allergy appears early in life in inner-city children with recurrent wheezing. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; **86**: 51-4.
47. Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bergmann K et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997; **99** (6 Pt 1): 763-9.
48. Wickens K, Pearce N, Siebers R, Ellis I, Patchett K, Sawyer G et al. Indoor environment, atopy and the risk of the asthma in children in New Zealand. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; **10**: 199-208.
49. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *N Engl J Med* 1990; **323**: 502-7.
50. Platts-Mills TA. Asthma among inner city children. *Pediatr Pulmonol* 1997; **24**: 231-3.
51. Shapiro GG, Stout JW. Childhood asthma in the United States: urban issues. *Pediatr Pulmonol* 2002; **33**: 47-55.
52. Lodrup Carlsen KC, Carlsen KH, Buchmann MS, Wikstrom J, Mehl R. GAIN. Cockroach sensitivity in Norway: a previously unidentified problem? *Allergy* 2002; **57**: 529-33.
53. Sastre J, Ibáñez MD, Lombardero M, Laso MT, Lehrer S. Allergy to cockroaches in patients with asthma and rhinitis in an urban area (Madrid). *Allergy* 1996; **51** (8): 582-6.
54. Mosimann B, Peitrequin R, Blanc C, Pecoud A. Allergy to cockroaches in a Swiss population with asthma and chronic rhinitis. *Schweiz Med Wochenschr* 1992; **122**: 1245-8.
55. Hirsch T, Stappenbeck C, Neumeister V, Weiland SK, Von Mutius E, Keil U et al. Exposure and allergic sensitization to cockroach allergen in East Germany. *Clin Exp Allergy* 2000; **30**: 529-37.
56. Zureik M, Neukirch C, Leynaert B, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey. *BMJ* 2002; **325** (7361): 411-4.
57. Halonen M, Stern DA, Lohman C, Wright AL, Brown MA, Martinez FD. Two subphenotypes of childhood asthma that differ in maternal and paternal influences on asthma risk. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **160**: 564-70.
58. Plebani M, Borghesan F, Faggian D. Clinical efficiency of in vitro and in vivo tests for allergic diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; **74** (1): 23-8.
59. Dolen WK. Skin testing and immunoassays for allergen-specific IgE: a workshop report. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; **82**: 407-12.
60. Sherrill DL et al. Total IgE and its association with asthma symptoms and allergic sensitization among children. *J Allergy Clin Immunol* 1999; **104**: 28-36.
61. Tariq SM et al. The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: A whole population birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 1998; **101**: 587-93.
62. Nickel R et al. Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol* 1997; **99**: 613-7.
63. Bruno G et al. Natural history of IgE antibodies in children at risk for atopy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; **74**: 431-6.
64. Solis G, Orejas G. Epidemiología y metodología científica aplicada a la Pediatría (II): Diseños en investigación epidemiológica. *An Esp Pediatr* 1998; **49**: 527-38.



## Original

### Síndrome de West: factores etiológicos

A.C. RODRÍGUEZ DEHLI, D. PÉREZ SOLÍS, J. DE JUAN FRIGOLA, F. VILLANUEVA GÓMEZ\*, C. GARCÍA LÓPEZ\*

*Departamento de Pediatría. \*Sección de Neurofisiología Infantil. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.*

#### RESUMEN

**Introducción:** El síndrome de West (SW) se caracteriza por la presencia de espasmos en salvas, trazado electroencefalográfico hipsarrítmico y detención o regresión en el desarrollo psicomotor. El objetivo de este estudio es conocer la distribución etiológica del SW en nuestro medio y su evolución en el tiempo.

**Método:** Estudio retrospectivo de 20 niños diagnosticados de SW entre 1993 y 2001. Se analizan las causas y se describen los métodos diagnósticos empleados, tratamiento y evolución. Se comparan los resultados con otro estudio realizado entre 1975 y 1986 en el mismo hospital.

**Resultados:** Relación varón:mujer de 1,5:1. La edad media al comenzar los espasmos fue de 7,4 meses (rango 2-14 meses), con una demora hasta el diagnóstico igual o superior al mes en el 60% de los casos. Se identificaron 16 casos sintomáticos (11 de origen prenatal, 4 perinatal y 1 postnatal), 3 criptogénicos y 1 idiopático. La hipsarritmia y los espasmos desaparecieron en todos los pacientes, pero en la mitad de los casos sintomáticos persistieron otros tipos de crisis. Se registraron 3 *exitus*, todos sintomáticos. La proporción de casos sintomáticos fue significativamente mayor en el período 1993-2001 (16/20, 80%) respecto a 1975-1986 (15/30, 50%).

**Conclusiones:** Las nuevas tecnologías permiten identificar como sintomáticos una mayor proporción de pacientes con SW. Persiste una importante demora en el diagnós-

tico por la confusión de los “espasmos” con otros episodios paroxísticos no epilépticos. Ante la sospecha clínica debe practicarse un electroencefalograma con urgencia para confirmar o descartar hipsarritmia. Las lesiones preexistentes condicionan la evolución de los SW sintomáticos.

**Palabras clave:** Espasmos infantiles; Hipsarritmia; Síndrome de West.

#### ABSTRACT

**Introduction:** West syndrome (WS) is characterized by spasms in clusters, hypsarrhythmia and developmental stagnation or regression. The objective of this study is to know the etiologic distribution of WS in our area and changes over time.

**Method:** Retrospective study of 20 children with WS diagnosis from 1993 to 2001. Causes are analyzed, and diagnostic methods used, therapy, and progress are described. Results are compared with other study made from 1975 to 1986 in the same hospital.

**Results:** Ratio male: female of 1.5:1. The mean age of beginning of the spasms was 7.4 months, with a diagnosis delay of at least one month in 60% of the patients. 16 symptomatic cases (11 of prenatal origin, 4 perinatal and 1 postnatal), 3 cryptogenic and 1 idiopathic were identified. The hypsarrhythmia and the spasms disappeared in all patients,

*Correspondencia:* Ana Cristina Rodríguez Dehli. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Celestino Villamil, s/n. 33006 Oviedo. *Correo electrónico:* crdehli@yahoo.es  
*Recibido:* Diciembre 2002. *Aceptado:* Enero 2003

but half of symptomatic cases persisted with other types of seizures. 3 exitus were recognized, all of them symptomatic. The rate of symptomatic cases was significantly higher in the 1993-2001 period (16/20, 80%) than in 1975-1986 (15/30, 50%).

**Conclusions:** New technologies help to identify a bigger proportion of patients with SW as symptomatic. It still exists an important delay in the diagnosis, because of the confusion between spasms and other paroxysmic non epileptic episodes. In presence of a clinic suspicion, an EEG must be done for discarding or confirming hypsarrhythmia. The pre-existing lesions condition the bad progress of symptomatic WS.

**Key words:** Hypsarrhythmia; Infantile spasms; West syndrome.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de West (SW) se caracteriza por la asociación de espasmos en salvas (tradicionalmente conocidos como *espasmos del lactante o infantile spasms*), electroencefalograma (EEG) intercrítico de hipsarritmia y detención o retraso en el desarrollo psicomotor<sup>(1)</sup>. La primera descripción clínica fue hecha por el Dr. West en 1841 en una carta dirigida a la revista Lancet titulada "Sobre una forma peculiar de convulsiones del lactante", que relataba el caso de su propio hijo<sup>(2)</sup>. En 1952 Gibbs y Gibbs establecieron el patrón electroencefalográfico que denominaron *hipsarritmia* y que desde entonces se asoció al SW<sup>(3)</sup>. Los espasmos son contracciones de la musculatura axial –en flexión, extensión o mixtas– que suelen producirse en salvas. Cada contracción puede durar hasta 2 segundos y puede seguirse de una fase tónica de hasta 10 segundos de duración<sup>(4)</sup>. Se conoce poco sobre la patogenia de este síndrome, dado que no existe un modelo animal experimental, aunque se piensa que representa la respuesta inespecífica de un cerebro inmaduro a una agresión<sup>(1)</sup>.

El concepto de *espasmos del lactante* resulta confuso por describir tanto un tipo de convulsiones como un síndrome epiléptico. Por otro lado, este término resulta demasiado restrictivo dado que los espasmos pueden observarse también en niños mayores. Por ello en la actualidad se ha optado por llamar a las convulsiones *espasmos o espasmos epilép-*

*ticos*, mientras que espasmos del lactante se refiere a un síndrome epiléptico dependiente de la edad y SW a la asociación de espasmos e hipsarritmia<sup>(5)</sup>.

La clasificación etiológica del SW también puede resultar confusa. La clasificación de síndromes epilépticos revisada por la *Internacional League Against Epilepsy* (ILAE) en 1989 sólo reconocía dos grupos: sintomáticos (de causa conocida o con signos de daño cerebral previo) y criptogénicos (sin alteraciones previas ni causa conocida)<sup>(6)</sup>. En 1991 el taller de la ILAE sobre espasmos del lactante definió el grupo idiopático, formado por pacientes con desarrollo psicomotor normal, hipsarritmia, ausencia de otro tipo de convulsiones además de espasmos, y estudios de neuroimagen normales<sup>(7)</sup>. El término sintomáticos se refiere a los SW de causa conocida, mientras que el término criptogénicos se reserva para aquellos que se presupone son sintomáticos pero no se ha conseguido identificar la causa<sup>(6)</sup>.

El objetivo principal de este trabajo es conocer la distribución etiológica actual del SW en nuestro medio y compararla con la obtenida en un estudio previo.

## MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo de 20 niños con SW diagnosticados entre 1993 y 2001 en el Departamento de Pediatría del Hospital Central de Asturias. Fueron incluidos los pacientes con convulsiones en forma de espasmos y EEG compatible con hipsarritmia según propone la Comisión de Epilepsia Pediátrica de la ILAE<sup>(7)</sup>.

Se analizaron los siguientes parámetros: edad, sexo, antecedentes familiares neurológicos, factores etiológicos predisponentes, edad gestacional, peso al nacer, test de Apgar, tipo de crisis de inicio, exploración neurológica, EEG y otras pruebas diagnósticas, tratamiento, evolución clínica y electroencefalográfica. Los pacientes fueron distribuidos siguiendo la clasificación etiológica (idiopáticos, criptogénicos y sintomáticos) según la última propuesta de la ILAE de 1991<sup>(7)</sup>.

Los datos fueron comparados con otra serie de 30 casos de SW diagnosticados en el mismo hospital entre 1975 y 1986 y publicada previamente<sup>(8,9)</sup>. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba  $\chi^2$  de Pearson a través de una hoja de cálculo diseñada en Excel 9.0 (Microsoft®, 1999, Redmond, EE.UU.). Se estableció el nivel de significación estadística en  $p < 0,05$ .

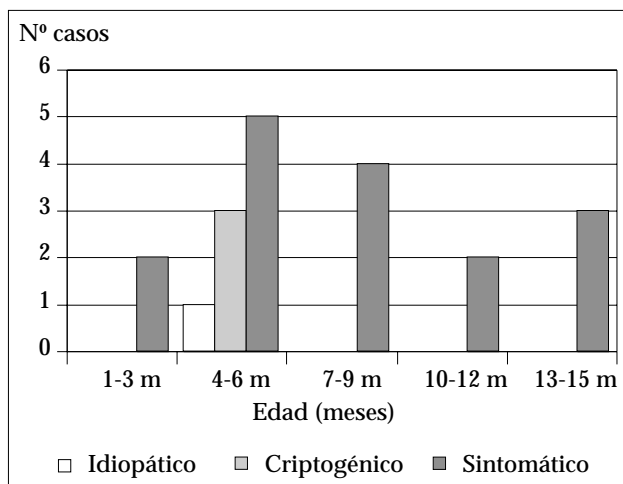


Figura 1. Edad de comienzo de los espasmos.

## RESULTADOS

De los 20 pacientes recogidos en el estudio 12 (60%) eran varones, con una relación varón: mujer de 1,5:1. De los 13 pacientes de los que disponemos datos acerca de su edad gestacional 7 casos (53,8%) eran prematuros (<38 semanas de gestación), 2 de ellos (15,4%) grandes prematuros con una edad gestacional de 25 semanas. Por otro lado, 11 de 18 casos (61,1%) presentaron peso bajo al nacimiento, 3 de ellos de peso extremadamente bajo (<1.000 g). El test de Apgar a los 5 minutos de vida fue menor o igual a 6 puntos (hipoxia perinatal) en 7 casos (35%), todos ellos sintomáticos.

### Formas de presentación

El inicio de los espasmos osciló entre los 2 y 14 meses de vida, con una edad media de inicio de 7,4 meses, desviación estándar (DE) de 3,5 meses. Entre los 4 y 6 meses de edad se presentaron el 45% de los casos, entre ellos la totalidad de los criptogénicos e idiopáticos (Fig. 1). El diagnóstico se estableció a una edad media de 8,3 (DE 3,7) meses. La demora entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue igual o superior al mes en el 60% de pacientes, y superior a 2 meses en el 30%. El debut se produjo en forma de espasmos en flexión e hipertonia de tronco en 16 pacientes (80%). En el resto de casos la forma de presentación fue espasmos en flexión e hipotonía (2), flexión e hipertonia de extremidades (1), espasmos en extensión (1) y espasmos mixtos en flexión y extensión (1).

TABLA I. FACTORES ETIOLÓGICOS PREDISPONENTES

Causas conocidas	Casos	%
<b>Prenatales</b>	<b>11</b>	<b>68,80</b>
Esclerosis tuberosa	2	12,50
Holoprosencefalia	1	6,25
HIV grado IV	1	6,25
Quiste plexo coroideo	1	6,25
Hidrocefalia congénita	1	6,25
Infección por citomegalovirus	1	6,25
Sufrimiento fetal crónico	1	6,25
Gangliosidosis GM1	1	6,25
Síndrome de Down	1	6,25
Hiperekplexia	1	6,25
<b>Perinatales</b>	<b>4</b>	<b>25,00</b>
Hipoxia perinatal	4	25,00
<b>Postnatales</b>	<b>1</b>	<b>6,25</b>
Infartos hemorrágicos, convulsiones	1	6,25

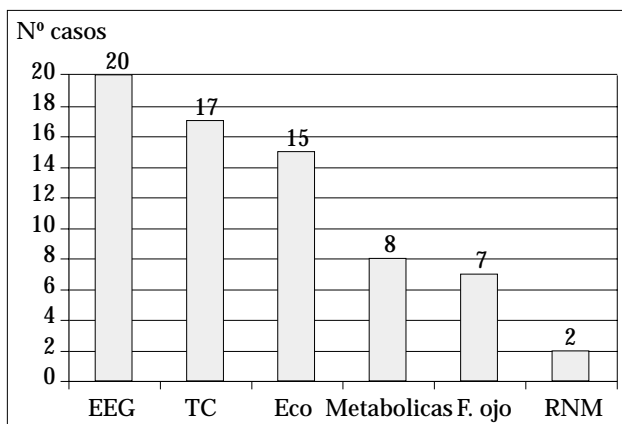
En el momento del diagnóstico 3 casos presentaban una exploración neurológica normal. Se detectó retraso psicomotor en mayor o menor grado en 14 pacientes (70%). Otras anomalías constatadas fueron alteraciones del tono muscular (11 casos) y parálisis cerebral infantil (4 casos) entre otras.

En 5 casos (25%) se encontraron antecedentes familiares de primer o segundo grado de problemas neurológicos: 2 casos de epilepsia, uno de esclerosis tuberosa, otro de hidrocefalia congénita y un síndrome de Down.

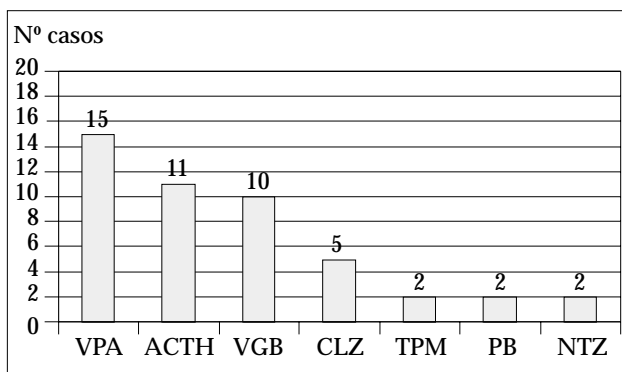
### Estudio etiológico

Se clasificaron 16 casos (80%) como sintomáticos, 3 (15%) como criptogénicos y 1 caso (5%) idiopático. Los pacientes considerados criptogénicos presentaban signos de atrofia cortical en el TAC y 2 de ellos alteraciones en el desarrollo psicomotor, pero no se pudo identificar ninguna causa desencadenante de esos hechos. El caso idiopático se había desarrollado con plena normalidad hasta el comienzo de los síntomas y no se encontraron anomalías en la exploración o en las pruebas de neuroimagen. Dentro de los casos sintomáticos predominaron las causas prenatales, tal y como se recoge en la Tabla I.

Se realizó EEG en los 20 casos, presentando 10 de ellos un patrón de hipsarritmia típica, hipsarritmia asimétrica en 4 casos, hipsarritmia fragmentada por el sueño en 3 casos y



**Figura 2.** Pruebas diagnósticas realizadas. EEG: Electroencefalograma, TC: tomografía computerizada craneal, Eco: ecografía cerebral, Metabólicas: pruebas de despistaje de metabopatías, F. ojo: fondo de ojo, RNM: resonancia nuclear magnética.



**Figura 3.** Tratamiento farmacológico. VPA: ácido valproico, ACTH: tetracosáctido, VGB: vigabatrina, TPM: topiramato, CLZ: clonazepam, PB: fenobarbital, NTZ: nitrazepam.

coexistencia de foco en otros 3. El resto de pruebas complementarias practicadas se detallan en la Figura 2. La prueba más empleada para el diagnóstico etiológico fue el TAC cerebral, cuyos hallazgos se detallan en la Tabla II.

### Comparativa

Se compararon algunas variables del estudio actual con otro trabajo realizado previamente en el mismo hospital y que recoge pacientes diagnosticados de SW entre 1975 y 1986 con los mismos criterios de inclusión (Tabla III)<sup>(8,9)</sup>. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuando a sexo, retraso psicomotor al diagnóstico o pro-

**TABLA II.** HALLAZGOS DE LA TC CEREBRAL (17 CASOS)

Hallazgos	Nº casos (%)
Atrofia cortical	6 (35,3%)
Hidrocefalia	3 (17,6%)
Porencefalia	2 (11,8%)
Lesión isquémica residual silviana	1 (5,9%)
Lesión del cuerpo caloso	1 (5,9%)
Calcificaciones parenquimatosas	1 (5,9%)
Imágenes hipodensas múltiples	1 (5,9%)
Holoprosencefalia	1 (5,9%)
Normal	1 (5,9%)

**TABLA III.** COMPARATIVA CON ESTUDIO PREVIO

	1975-1986 n = 30	1993-2001 n = 20	p
Sintomáticos	50%	80%	0,03*
Varones	66,7	60%	0,63
Causas prenatales	40%	68,8%	0,11
Retraso psicomotor	66,7%	70%	0,80

\*Diferencia estadísticamente significativa. Prueba  $\chi^2$  de Pearson.

porción de causas prenatales. Se hallaron diferencias en la proporción de casos sintomáticos, siendo notablemente superior en el trabajo actual (16/20, 80%) respecto al anterior (15/30, 50%).

### Tratamiento y evolución

Los fármacos más utilizados para el tratamiento del SW fueron el ácido valproico, el tetracosáctido y la vigabatrina (Fig. 3). Un paciente recibió monoterapia con topiramato (comenzando con 0,5 mg/kg/día e incrementando semanalmente la dosis hasta 25 mg/kg/día) y otros dos con vigabatrina; los demás fueron tratados con combinaciones de dos o más fármacos. Se consiguió eliminar los espasmos en todos los casos, pero en la mitad de los pacientes sintomáticos persistieron otros tipos de crisis epilépticas. La desaparición de la hipsarritmia ocurrió en todos los casos entre 5 y 77 días tras el inicio del tratamiento (mediana 16 días). En un caso reapareció la hipsarritmia a los 7 meses del diagnóstico, cediendo de nuevo un mes después. No obstante, el EEG sólo se normalizó completamente en tres casos, dado

que persistían otras alteraciones eléctricas. Un paciente evolucionó hacia un síndrome de Lennox-Gastaut. Se registraron tres exitus, todos ellos sintomáticos.

## DISCUSIÓN

Las características demográficas de nuestro trabajo concuerdan con lo descrito por otras series sobre SW, que habitualmente refieren un discreto predominio del sexo masculino (en nuestro caso un 60%). En alrededor del 90% de los pacientes las crisis comienzan en el primer año de vida, fundamentalmente entre los 3 y los 6 meses de edad, viéndose raramente antes de las dos semanas de vida y más allá de los 18 meses<sup>(8,10,11)</sup>. En nuestro estudio todos comenzaron dentro de los 15 primeros meses de vida, y el 45% de los casos se presentaron entre los 4 y los 6 meses. El hecho de que solamente los casos sintomáticos debutaran más allá de los 6 meses podría deberse a que a causa de sus problemas subyacentes (p. ej.: espasticidad, convulsiones de otros tipo, etc.) los espasmos hubieran pasado inicialmente desapercibidos. Se ha postulado que la localización de las lesiones influye en la edad de inicio, de manera que lesiones que afectan a la mitad posterior del cerebro generan convulsiones con más precocidad que las que afectan a la mitad anterior<sup>(1)</sup>. Nuestro trabajo no pudo refrendar esta afirmación.

La demora observada en el diagnóstico (al menos un mes desde el comienzo de las crisis en el 60% de los casos) se debe en muchos casos a confusión con otros episodios paroxísticos no epilépticos (cólicos abdominales del lactante, sobresaltos o sustos, persistencia del Moro, *jactatio capitis*, etc.) por parte de la familia o los propios pediatras. Además, los niños con otros problemas neurológicos de base son especialmente difíciles de valorar en ese sentido. La importancia de un diagnóstico rápido reside en poder iniciar el tratamiento lo antes posible, dado que algunos estudios hablan de que el pronóstico es mejor en los pacientes tratados precozmente. No obstante, este punto sigue siendo muy controvertido, dado que existen otras revisiones con resultados contradictorios y todos se basan en estudios retrospectivos y de diseño muy heterogéneo<sup>(12)</sup>.

La proporción de casos de SW clasificados como sintomáticos ha ido aumentando a lo largo del tiempo en los dis-

tintos estudios publicados, pasando de un 45-60% a principios de los años 80 hasta rondar el 80% en los trabajos más recientes<sup>(5,10)</sup>. Nuestra casuística no hace sino corroborar este hecho, al poder comparar directamente dos períodos distintos sobre una misma población. El progreso en la identificación de casos sintomáticos desde un 50% en 1975-1986 hasta un 80% en 1993-2001 se corresponde con lo comentado anteriormente. Este avance puede atribuirse principalmente a las mejoras en los métodos de neuroimagen, por la generalización y perfeccionamiento de la tomografía computarizada (TC) y la más reciente introducción de la resonancia nuclear magnética (RNM). La tomografía de emisión de positrones (PET) también ha demostrado mayor sensibilidad para diagnosticar casos sintomáticos<sup>(13)</sup>, por lo que esta tendencia probablemente continúe en el futuro. Por otro lado, llama la atención el alto porcentaje de prematuros (53,8%), con 3 casos de recién nacidos <1.000 g al nacimiento. La mayor proporción de recién nacidos de riesgo que existe en el momento actual podría tener relación con el aumento de casos sintomáticos, aunque para confirmarlo serían precisos estudios al respecto.

Dentro del grupo sintomático las causas pueden clasificarse como prenatales, perinatales o postnatales. Como en esta serie, las causas prenatales (malformaciones congénitas, cromosomopatías, infecciones intrauterinas, etc.) son las más frecuentes, seguidas de las perinatales<sup>(5)</sup>. No obstante, en algunos casos resulta difícil establecer una causa concreta del SW, bien por coexistir varios factores o por ser difícil precisar el momento preciso en el que se originaron.

Las pruebas diagnósticas más empleadas en nuestra serie –al margen del EEG que se realizó en todos los casos– fueron la TC y la ecografía transfontanelar. La mitad de los pacientes tenían EEG patológicos antes de debutar con los espasmos. La RNM se practicó sólo en 2 casos (10%), en los cuales ya se había detectado factores etiológicos predisponentes. Ni en los 3 casos criptogénicos ni en el caso idiopático se llegó a practicar RNM, por lo que no se puede descartar que una ampliación de los estudios (RNM, PET) permitiera reclasificarlos.

El diseño retrospectivo del estudio no es el más adecuado para estudiar la evolución ni el pronóstico de los pacientes, dado que además se emplearon diferentes pautas de tratamiento. No existen pruebas científicas suficientes hoy en día

para establecer el tratamiento óptimo del SW, ante la falta de estudios clínicos bien diseñados y con número suficiente de pacientes<sup>(14)</sup>. Aunque la hipsarritmia desapareció en todos los pacientes, las crisis fueron más difíciles de controlar, especialmente en los casos sintomáticos. No obstante, el desafío principal en el tratamiento del SW es reducir al mínimo el retraso psicomotor asociado, que es lo que en último término determina el pronóstico de esta enfermedad. Es conocido que los casos sintomáticos, con alguna excepción como aquellos asociados a esclerosis tuberosa, obtienen peores resultados tanto en control de las crisis convulsivas como en su función intelectual, especialmente si ya había alteraciones previas al diagnóstico de SW<sup>(6,12)</sup>.

Concluimos que cada vez es mayor la proporción de casos de SW sintomáticos en detrimento de los criptogénicos e idiopáticos, en probable relación con la mejora de las técnicas diagnósticas de neuroimagen. Persiste una importante demora en el diagnóstico por la confusión de los espasmos con otros episodios paroxísticos no epilépticos, por lo que ante la sospecha clínica debe realizarse con rapidez un estudio EEG que confirme o descarte hipsarritmia. La evolución de estos pacientes está muy condicionada por las malformaciones o lesiones preexistentes, que ensombrecen el pronóstico de los SW sintomáticos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Dulac O. What is West syndrome? *Brain Dev* 2001; **23**: 447-52.
- West WJ. On a peculiar form of infantile convulsions. *Lancet* 1841; **1**: 724-5.
- Gibbs FA, Gibbs EL. Atlas of electroencephalography, Epilepsy, vol II. Cambridge (EE.UU.); Addison-Wesley; 1952.
- Watanabe K, Negoro T, Okumura A. Symptomatology of infantile spasms. *Brain Dev* 2001; **23**: 453-66.
- Wong M, Trevathan E. Infantile spasms. *Pediatr Neurol* 2001; **24**: 89-98.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; **30**: 389-99.
- Commission on Pediatric Epilepsy of the International League Against Epilepsy. Workshop on infantile spasms. *Epilepsia* 1992; **33**: 195.
- Solis G, García Merino A, Fernández Pérez M, de Juan J, Valdés-Hevia J, Crespo M. Síndrome de West: epidemiología y clínica de 30 casos. *Bol Pediatr* 1988; **127**: 45-51.
- Solis G, García Merino A, Fernández Pérez M, de Juan J, Valdés-Hevia J, Crespo M. Pronóstico a largo plazo del Síndrome de West: a propósito de una casuística. *Bol Pediatr* 1988; **128**: 159-65.
- Antoniuk SA, Bruck I, Spessatto A, Halick SM, de Bruyn LR, Meister E et al. Síndrome de West: evolução clínica e electroencefalográfica de 70 pacientes e desposta ao tratamento com hormônio adrenocorticotrófico, prednisona, vigabatrina, nitrazepam e ácido valproico. *Arq Neuropsiquiatr* 2000; **58**: 683-90.
- Cowan LD, Hudson LS. The epidemiology and natural history of infantile spasms. *J Child Neurol* 1991; **6**: 355-64.
- Appleton RE. West syndrome: long-term prognosis and social aspects. *Brain Dev* 2001; **23**: 688-91.
- Chugani HT, Conti JR. Etiologic classification of infantile spasms in 140 cases: role of positron emission tomography. *J Child Neurol* 1996; **11**: 44-8.
- Hancock E, Osborne JP, Milner P. The treatment of West syndrome: a Cochrane review of the literature to December 2000. *Brain Dev* 2001; **23**: 624-34.

## Original

### Trasplante renal y crisis epilépticas en la infancia

M. RUFO-CAMPOS\*, J. FIJO-LÓPEZ.VIOTA\*\*, A. SÁNCHEZ-MORENO\*\*, A.M. VÁZQUEZ-FLORIDO\*,  
M. MADRUGA-GARRIDO\*, J. MARTÍN-GOVANTES\*\*

\*Sección de Neuropediatría. \*\*Sección de Nefrología Infantil. Hospital Universitario "Virgen del Rocío".  
Hospital Universitario Infantil. Sevilla.

#### RESUMEN

La semiología clínica neurológica que puede presentarse en el contexto de un trasplante renal, comprende un amplio y variado abanico de enfermedades neurológicas. Y una gran parte de las complicaciones neurológicas del trasplante renal pueden desarrollar crisis convulsivas.

**Objetivo:** Se pretende analizar la incidencia de las crisis convulsivas en niños que tras el diagnóstico de insuficiencia renal terminal han recibido un trasplante renal, estudiando las características semiológicas de los episodios convulsivos, su posterior evolución y la presencia de posibles secuelas. Se han relacionado los distintos factores desencadenantes de las crisis, con su evolución y con su tratamiento.

**Material y métodos:** Durante un período de 20 años, se revisan de forma retrospectiva 42 pacientes que ingresados en el hospital han sido sometidos a un trasplante renal. El estudio informático de las 18 variables médicas recogidas se realiza con el programa SPSS versión 9.0.1.

**Resultados:** Del total de enfermos, 13 habían sufrido algún tipo de crisis convulsiva (30,95%), con una edad media de aparición de la primera crisis de 69 meses. Como factor desencadenante, hubo un desequilibrio hidroelectrolítico en 8 casos, hipertensión en 2, y otras causas no bien determinadas en los restantes. sólo en 3 casos que correspondían a epilepsias previas al fallo renal, se mantenían las manifestaciones críticas.

**Comentarios:** Las crisis epilépticas del trasplante renal en la infancia pueden ser consideradas como crisis ocasionales, que no suelen cronificarse ni dejar secuelas deficitarias. El manejo de las crisis en cualquier fallo renal debe ser divulgado entre los profesionales que atienden enfermedades sistémicas.

**Palabras clave:** Fallo renal; Infancia; Crisis epilépticas; Crisis ocasionales.

#### ABSTRACT

The neurological clinical semiology that can be presented in the context of a renal transplant, understands a wide and varied fan of neurological illnesses. And a great part of the neurological complications of the renal transplant can develop convulsive crisis.

**Objective:** It is sought to analyze the incidence of the convulsive seizures in the renal transplant, studying the characteristic semiologies of the convulsive episodes, their later evolution and the presence of possible sequels. He has been related the different potential causes of the seizures, with their evolution and with their treatment.

**Material and methods:** During a 20 year-old period, they are revised in way retrospective 42 patients entered in the hospital with the diagnosis of renal transplant. The com-

Correspondencia: M. Rufo Campos. C./ Colombia, 10. 41013 Sevilla. Correo electrónico: mrufo@meditex.es  
mrufo@telefonica.net

Recibido: Enero 2003. Aceptado: Febrero 2003

puter study of the 18 steps medical collections is carried out with the program SPSS 9.0.1.

**Results:** Of the total of sick, 13 had suffered some type of convulsive seizure (30.95%), with a half age of appearance of the first crisis of 69 months. As factor desencadenant, there was an imbalance hydroelectrolyte in 8 cases, hypertension in 2, and other causes as soon as determined in the remaining ones. Alone in 3 cases that corresponded to previous epilepsies to the renal failure, they stayed the critical manifestations.

**Comments:** The epileptic seizures of the renal transplant in the childhood can be considered as occasional seizures that are not accustomed to cronic neither to leave deficit sequels. The handling of the seizures in the renal failure should be disclosed among the professionals that assist systemic illnesses.

**Key words:** Renal failure; Childhood; Epileptic seizures; Occasional seizures.

## INTRODUCCIÓN

La pérdida de la función renal (especialmente si se produce de forma aguda en horas o días) conduce a unas situaciones de riesgo en los pacientes que la sufren, que en ocasiones finalizan con la realización de un trasplante renal. Sus causas son múltiples, y sus consecuencias afectan a todos los órganos y sistemas<sup>(1)</sup>. Es por ello, que cuando se produce este tipo de patología, con frecuencia un gran número de las especialidades médicas están implicadas en estos procesos, especialmente durante los largos periodos de hospitalización que a veces sufren dichos enfermos<sup>(2)</sup>. Ante esta panorámica, es cada vez más necesaria una buena estructura de acercamiento entre las diferentes especialidades para la evaluación y conocimiento de las posibles complicaciones de la insuficiencia renal, lo que facilitaría tanto su rápido diagnóstico, como su tratamiento, así como la prevención de sus secuelas<sup>(3)</sup>. A pesar de ello, y del conocimiento cada vez más exhaustivo de todas las causas que las desencadenan, las estadísticas de morbilidad permanecen de forma paradójica muy altas en los pacientes hospitalizados<sup>(4)</sup>.

La semiología clínica neurológica que puede presentarse en el contexto de la insuficiencia renal crónica, comprende un amplio y variado abanico de enfermedades neurológi-

cas. Entre las más conocidas se encuentran la encefalopatía urémica, las neuropatías periféricas, el síndrome de desequilibrio por diálisis, la demencia tras diálisis, y el pseudotumor cerebri. Pero por regla general, ninguna de ellas puede correlacionarse con ninguna anormalidad bioquímica concreta. Lo que sí está demostrado, es que una gran parte de las complicaciones neurológicas de la insuficiencia renal crónica pueden manifestarse como crisis convulsivas<sup>(5)</sup>.

Y en ausencia de un desencadenante epiléptico conocido, existen otros muchos factores que pueden precipitar una crisis convulsiva<sup>(6)</sup>. Cuando ocurre que la crisis está provocada por factores no epileptógenos, puede suceder que aparezcan de una forma inespecífica, o por el contrario que el paciente responda únicamente a un determinado estímulo, que estaría altamente circunscrito. Por regla general los llamados factores ambientales de las personas no epilépticas, están bajo el control del paciente, contrariamente de lo que ocurre en los epilépticos, en los que existe un acortamiento del margen de seguridad para la aparición de una crisis.

Por otro lado, cada vez más van apareciendo determinados trabajos<sup>(7)</sup>, que relacionan la aparición de las manifestaciones críticas en los niños afectos de insuficiencia renal crónica, con un desarrollo psicomotor enlentecido, lo que los obliga en muchos de los casos, a recibir un tipo de escolarización especializada.

## OBJETIVO

El objetivo principal de este estudio se encuentra en el análisis de la incidencia de las crisis convulsivas en los pacientes afectos de insuficiencia renal crónica que han sido trasplantados en edad infantil, en el estudio de las características de la semiología de sus episodios críticos y en ver su posterior evolución, ante la posibilidad de que estas crisis generen déficits neurológicos transitorios o permanentes. Para ello se han investigado de forma retrospectiva los distintos tipos de crisis que han aparecido durante estos procesos, su frecuencia, sus características semiológicas, y el carácter evolutivo de las mismas. Se ha buscado de la misma forma, la relación entre los distintos factores desencadenantes de las crisis, con su ulterior evolución y con el tratamiento, tanto preventivo como de la crisis aguda.



## MÉTODOS

### Población infantil estudiada

De forma retrospectiva se han revisado 42 historias clínicas de pacientes afectos de insuficiencia renal terminal que recibieron un trasplante renal durante su ingreso hospitalario entre los años 1980 y 2000 en la Unidad de Nefrología Infantil del Hospital Universitario "Virgen del Rocío" de Sevilla. Los criterios de inclusión fueron la estancia hospitalaria en nefrología infantil con el diagnóstico de trasplante renal, y la existencia de al menos una crisis convulsiva durante toda la evolución, desde el inicio de su enfermedad.

### Procedimiento

Se han recogido los aspectos más valiosos de la anamnesis obtenida de las unidades de Nefrología y Neurología Infantil de nuestro hospital, y los datos más relevantes del examen neurológico de las consultas realizadas a nuestro servicio. Especial atención se prestó en el diagnóstico y catalogación de las manifestaciones críticas, clasificadas según la Commission on Classification and Terminology de la International League Against Epilepsy de 1981, con algunas modificaciones<sup>(8)</sup>, a su frecuencia, a su duración, al momento de aparición, y al período transcurrido entre el inicio de las manifestaciones críticas y la instauración del tratamiento antiepiléptico adecuado en los pacientes que se realizó. En todos los casos se investigó el diagnóstico de la enfermedad renal durante la crisis, y la posible existencia de los diversos factores que pudieran actuar como desencadenantes, entre los que se incluyeron el fallo orgánico, el desequilibrio electrolítico, la medicación o la retirada de la misma, la hipertensión arterial, la hipersensibilidad, y los procesos infecciosos concomitantes. Se han tenido en cuenta los estudios de neuroimagen realizados durante su seguimiento, así como todas las realizaciones de los estudios electroneurofisiológicos, tanto durante su ingreso como durante su evolución, para valorar la existencia o no de anomalías paroxísticas, su localización y la situación tras las crisis de la actividad de base. Por último, se ha establecido una relación entre los fármacos utilizados en la primera crisis y aquellos otros que permanecían en su última revisión, y el estado final del paciente, valorando de forma especial a los que continuaban con crisis epilépticas, signos deficitarios neurológicos o con retraso mental.

### Método informático y estadístico

Se han manejado un total de 18 variables médicas cuantitativas y cualitativas, habiéndose utilizado para el estudio el programa SPSS para Windows versión 9.0.1. Para el análisis de las variables cuantitativas se han utilizado las medidas de tendencia central o de localización, para resumir la información y poder indicar alrededor de qué cifras tienden a agruparse los valores de la variable, siendo la media aritmética de los valores de las observaciones y la moda el valor de la variable más frecuente. En las variables cualitativas se han realizado porcentajes para expresar las relaciones de las partes con el todo. Para comparar dos proporciones, se ha realizado la prueba del chi-cuadrado cuando se han aplicado a grupos independientes, realizando la prueba exacta de Fisher cuando no se cumple algún requerimiento necesario para la prueba anterior. Cuando se han comparado dos proporciones en grupos apareados, se ha utilizado la prueba de MacNemar.

## RESULTADOS

La Tabla I recoge los resultados que se obtuvieron de los diversos aspectos de la historia clínica nefrológica. La muestra la componen 42 pacientes que habían sido trasplantados, entre los que se encontraban 13 casos que habían convulsionado. Por lo tanto, del total de enfermos, el 30,95% habían sufrido algún tipo de crisis durante su estancia en el servicio de nefrología. Cuando se investigó la existencia de antecedentes en los familiares de primer o segundo grado, siempre ya de aquellos pacientes que habían sufrido algún tipo de crisis, llamó la atención la escasa incidencia que este punto podía tener sobre la muestra, ya que en sólo dos ocasiones refirieron algún tipo de crisis convulsivas y en uno de enfermedad renal, que lógicamente no tenían ninguna significación estadística. Dentro de la etiología de estos 13 casos de niños trasplantados, se hallaron seis casos de malformaciones renales, dos síndromes nefróticos finlandés, 4 síndromes hemolíticos-urémicos y en un caso, una púrpura de Schönlein-Henoch. Desde el punto de vista neurológico se observaron tres casos de crisis convulsivas que estaban siendo tratados por el servicio de Neuropediatría, y dos niños encefalópatas con retraso mental.

**TABLA I. GENERALIDADES**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Período de recogida de datos: 1980-2000</li> <li>• Total de niños trasplantados: 42</li> <li>• Total de niños con crisis: 13</li> </ul>		
<b>Edades medias</b>		
Del diagnóstico de insuficiencia renal	23,3 meses	(0-120)
Primera crisis convulsiva	69 meses	(3-128)
Edad actual	11,69 años	(1-17)
<b>Antecedentes familiares</b>		
Ninguno	8	(61,53%)
De crisis convulsivas	2	(15,38%)
De enfermedad renal	1	(7,69%)
Desconocido	3	(23,07%)
<b>Antecedentes personales</b>		
Crisis convulsivas previas	3	(23,07%)
De retraso mental	2	(15,38%)
<b>Etiología de la insuficiencia renal</b>		
Malformaciones renales	6	(46,15%)
Síndrome nefrótico finlandés	2	(15,38%)
Síndrome hemolítico-urémico	4	(30,76%)
Púrpura de Schönlein-Henoch	1	(7,69%)
<b>Situación renal en el momento de la crisis</b>		
Insuficiencia renal aguda	2	(15,38%)
Insuficiencia renal crónica	8	(61,53%)
Trasplantado	3	(23,07%)

La edad media previa al diagnóstico de insuficiencia renal crónica de estos niños se situó en 23,3 meses, con un mínimo de 0 meses, en un recién nacido malformado que se diagnosticó antes del primer mes de vida, y los 128 meses en el paciente de mayor edad. En cuanto a la edad media de aparición de la primera crisis tras el diagnóstico de fallo renal previo al trasplante, fue de 69 meses, con unos límites de 3 y 128 meses. Como puede comprobarse en la tabla, la edad media actual de este grupo de estudio se encontraba en los 11,69 años, con unos límites de 1 y 17 años. El estado de la enfermedad renal en el momento de la aparición de la primera crisis convulsiva, estaba dominado por la insuficiencia renal crónica, con un 61,53% de los casos, seguido del paciente trasplantado en tres ocasiones y de la insuficiencia renal aguda en dos casos.

Las características semiológicas de las crisis se muestran en la Tabla II, siendo en su mayoría del tipo de las crisis generalizadas, seguidas de parciales con generalización

**TABLA II. CARACTERÍSTICAS CRÍTICAS**

<b>Tipo de crisis</b>	
Parciales	1
Con Generalización secundaria	2
Generalizada	9
Estado de mal	1
<b>Factor desencadenante</b>	
Desequilibrio hidroelectrolítico	8
Hipertensión arterial	2
Posible desequilibrio hidroelectrolítico	3
<b>FAE usado en el control de la crisis</b>	
Benzodiazepina	5
Fenitoína	2
Fenobarbital	1
Ninguno	5
<b>Repitieron las crisis</b>	
Sí	7
No	6
<b>Tipo de crisis que repiten</b>	
Parciales	1
Con generalización secundaria	2
Generalizadas	4
<b>EEG intercrítico</b>	
No realizado	7
Anomalías paroxísticas focales	2
Anomalías Paroxísticas generalizadas	2
Normal	2

secundaria, parcial motora en una ocasión, y únicamente un caso debutó como estado de mal parcial que precisó de su ingreso en la UCI pediátrica para su control y posterior recuperación. La mayoría de las crisis volvieron a repetirse al cabo de un tiempo y en las mismas circunstancias, y de hecho, en seis casos aparecieron de nuevo de forma aislada, siendo consideradas como crisis únicas ocasionales. De forma razonable, y por encontrarse en un mayor número, el tipo de crisis que más se repitió fue el de expresión generalizada. En un intento de descubrir el factor desencadenante de la crisis, se investigaron todas las circunstancias que en el momento de la convulsión se encontraban alteradas y que de alguna forma pudieran influir en el desarrollo de las mismas. Como causa cierta, hallamos importantes alteraciones en el equilibrio hidroelectrolítico en 8 casos, y aumento exagerado de la tensión arterial en otros 2. En tres casos de niños trasplantados, con mala función del injerto, que probablemente sufrieran desequi-

TABLA III. EVOLUCIÓN

<b>Estado actual</b>			
Normal			8
Epilepsia			3
Retraso psicomotor			2
<b>Evolución según el tipo de crisis</b>			
	Normal	Epilepsia	Retraso
Parciales	0	1	0
Con Generalización secundaria	1	1	0
Generalizadas	6	1	2
Status	1	0	0
<b>Continúan con FAEs</b>			
Sí			3
No			10

librios hidroelectrolíticos, no pudimos establecer una precisa correlación entre dicho desequilibrio y la aparición de las manifestaciones críticas.

Ningún registro electroencefalográfico pudo realizarse durante las crisis. El resultado del EEG realizado siempre en los periodos intercríticos queda reflejado en la misma tabla. Hubo 7 pacientes a los que por ser las crisis consideradas como únicas ocasionales, no se estimó necesario su realización. De los seis casos restantes, en dos ocasiones el registro fue normal, en dos se encontraron anomalías paroxísticas generalizadas, y en los otros dos, anomalías paroxísticas localizadas. Es necesario resaltar, que estos dos últimos casos con anomalías paroxísticas focalizadas correspondían a dos de los tres pacientes que previamente a su fallo renal estaban tratándose por crisis convulsivas en las consultas externas de Neurología Infantil.

El medicamento más utilizado para el control de las crisis durante el periodo hospitalario fue la benzodiacepina que se utilizó en 5 ocasiones, seguida de la fenitoína con dos y del fenobarbital en una. Este último caso se trataba de un niño en periodo neonatal que presentó una crisis generalizada. En más de la tercera parte de la casuística, la escasa duración de la crisis, las circunstancias desencadenantes y el estado general del niño hizo aconsejable la no utilización de fármacos antiepilépticos en el momento de producirse la manifestación crítica. En la última revisión médica en Consultas Externas, únicamente los tres niños epilépticos continuaban con medicación antiepiléptica de forma ininterrumpida.

Por último, en la Tabla III se muestra tanto el estado actual de los pacientes como la evolución según el tipo de crisis. Con respecto a la situación de los pacientes en los últimos controles evolutivos, es necesario señalar que se encontraron tres sujetos que continuaban con crisis epilépticas y necesitaban continuar con medicación antiepiléptica. Y revisadas las historias, pudo comprobarse que estos tres niños eran los mismos que se encontraban en tratamiento por crisis antes de sufrir el fallo renal. Uno de ellos, diagnosticado de encefalopatía epiléptica connatal, sufría además un importante deterioro psicomotor, con un alto grado de incapacidad psicofísica. Las manifestaciones que presentaban estos niños, como se refleja en la tabla, se correspondían con crisis parciales, crisis generalizadas y crisis parciales con generalización secundaria. Un paciente, con retraso psicomotor en su última revisión, mostraba igualmente entre sus antecedentes personales la existencia de un importante retraso madurativo.

Cuando se han realizado estudios de procesamiento de datos y tablas de contingencia, no se ha podido poner de manifiesto la existencia de una significación estadística entre la aparición de secuelas y las manifestaciones críticas.

## DISCUSIÓN

Las manifestaciones críticas son relativamente habituales entre los pacientes que padecen algún tipo de enfermedad sistémica. De hecho, cuando se han realizado estudios sobre pacientes diagnosticados de enfermedad primaria no neurológica en determinadas unidades de cuidados intensivos<sup>(9)</sup>, se ha podido observar que el 28% de los pacientes que desarrollaron algún tipo de complicación neurológica sufrieron crisis cerebrales. Además, de hecho, en muchas ocasiones y debido al uso de relajantes musculares, puede observarse incluso una actividad paroxística eléctrica en el registro electroencefalográfico sin ninguna clínica de afectación motora.

Existe una importante gama de causas que potencialmente pueden provocar crisis en pacientes con enfermedades sistémicas no epilépticas<sup>(10)</sup>. En ellas, el conocimiento de la enfermedad subyacente es esencial para el correcto tratamiento de las crisis, en unión, claro está, de la terapia anticonvulsionante adecuada. Entre dichas causas, se

encuentran las diversas situaciones postoperatorias, como los problemas relacionados con la anestesia, disturbios en las tasas de glucosa y electrolitos, la porfiria y el fallo orgánico; otras causas se relacionan directamente con problemas que acontecen en los cuidados intensivos, como los que se relacionan con la medicación, con la isquemia, con la privación de sueño o con el fallo orgánico; pueden aparecer de igual forma en el transcurso de los procesos tumorales, bien por efecto de metástasis, por infecciones oportunistas, por la quimioterapia o como consecuencia de la terapia inmunosupresora; no son infrecuentes en las situaciones de urgencias, como en las paradas cardiorrespiratorias, por el uso inadecuado de drogas, o debido a la ingestión de sustancias tóxicas; por último, como ocurre en nuestro estudio, existe un apartado correspondiente a los fallos orgánicos en donde se ubican las alteraciones de la homeostasis, enfermedades como el lupus eritematoso, disturbios electrolíticos o de otra naturaleza metabólica que se producen en las diálisis, la encefalopatía hipertensiva, la isquemia y la hipoxia, o la elevación de las concentraciones plasmáticas de sustancias convulsivantes como consecuencia del gradiente de aclaramiento renal.

A pesar de todo, siempre hay que tener en cuenta cuando nos encontremos ante un niño con una enfermedad sistémica y crisis convulsivas, que es necesario excluir en primer lugar la existencia de un proceso neurológico primario causante del cuadro crítico. En nuestra serie, tres de los 13 niños que convulsionaron presentaban anomalías neurológicas previas, y lógicamente, las alteraciones producidas tras el fallo renal actuarían más como un factor desencadenante de las crisis, que como la causa propiamente dicha de las manifestaciones críticas.

Uno de los factores activadores de la producción de crisis en la infancia, y sin duda poco tenido en cuenta, es la privación de sueño, que aunque ha sido ampliamente demostrado como causa de incremento del riesgo de padecer crisis<sup>(11)</sup>, es con frecuencia olvidado por médicos y resto del personal sanitario, especialmente en niños ingresados en la unidad de cuidados intensivos tras un trasplante renal, y que en nuestra serie, ha podido ser factor determinante en alguna ocasión, aunque específicamente no haya podido ser demostrado. Es posible, que en ocasiones esta situación, si no desencadenante, sí pueda ser un factor facilitante en la aparición de crisis, especialmente si coexiste con otro

tipo de alteraciones metabólicas, igualmente anómalas. Es necesario también tener en cuenta, que todos los enfermos epilépticos pueden empeorar de sus crisis durante los períodos en los que se encuentran enfermos.

Muchas de las anomalías bioquímicas que se producen en los niños afectos de fallo renal, afectan a la excitabilidad neuronal y pueden provocar crisis epilépticas, la mayoría de las veces mediante mecanismos difícilmente aclarados. Tal como ocurriera en ocho pacientes de la presente casuística, las alteraciones electrolíticas son la etiología más importante de los niños con fallo renal que presentan crisis. Especial importancia tienen los desequilibrios producidos en las tasas de potasio. Cuando se han realizado trabajos de experimentación animal<sup>(12)</sup>, se ha demostrado que un incremento del potasio extracelular descende la hiperpolarización neuronal, incrementando con ello la actividad crítica. De la misma forma, cuando descende la concentración extraneuronal de calcio o de magnesio, se produce un incremento de la excitabilidad sináptica, con lo que se provoca una predisposición a desencadenar crisis epilépticas<sup>(13,14)</sup>. Pero las manifestaciones críticas tienen también otra forma de generarse, ya que conocemos que los cambios en las concentraciones iónicas de los fluidos extracelulares tienen una gran influencia sobre el voltaje de apertura de los canales iónicos, y que además, los cambios estructurales que se producen en el parénquima cerebral acompañando al fallo renal, pueden facilitar la aparición de crisis epilépticas, entre otras opciones al reducir el espacio entre los cuerpos celulares cuando se produce algún tipo de edema<sup>(15)</sup>. Menor papel parece jugar en este tipo de crisis ocasionales el descenso de los neurotransmisores inhibitorios, la acumulación de los excitatorios, o la formación de radicales libres, que en algunas ocasiones se produce en los niños con enfermedades sistémicas<sup>(16)</sup>.

En muchas ocasiones, la evaluación neurológica de un niño afecto de un trasplante renal, es difícil. Las crisis epilépticas pueden ser confundidas con la expresión crítica de una encefalopatía, con la que puede coexistir, y siendo dos entidades independientes, ambas pueden ser secundarias al fallo renal. En estos pacientes, son relativamente frecuentes las manifestaciones críticas no convulsivas, y de hecho, aunque en nuestra serie el único estado de mal fue convulsivo, los estados de mal de ausencia son descritos de forma habitual en la literatura, asociados a estados de confusión aguda que ceden bien tras la administración de diazepam intra-

venoso<sup>(17)</sup>. En estos casos, la realización de un EEG, nos puede orientar hacia un diagnóstico definitivo. De todas formas, las convulsiones son el resultado último de la encefalopatía urémica.

Las crisis pueden ser la primera manifestación de una encefalopatía hipertensiva, que de forma frecuente se asocia a confusión, letargia y trastornos visuales. El trastorno se desencadena por la producción de un edema en la región posterior de los lóbulos parietales y occipitales como consecuencia del fallo en la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral, en la circulación cerebral posterior. En dos pacientes de la presente serie, las crisis epilépticas se desencadenaron tras una elevación brusca y sostenida de la tensión arterial, por lo que este mecanismo fue considerado como desencadenante del cuadro clínico. De hecho, se conoce que la encefalopatía hipertensiva, y muchas veces el tratamiento inmunosupresor previo al trasplante renal con ciclosporina, puede provocar o exacerbar las manifestaciones críticas en estos pacientes. Muchas veces, dichos enfermos tienen una hipertensión intracraneal benigna, configurando el cuadro de un pseudotumor cerebri, que pueden cursar además con una pérdida de visión, que en algunas ocasiones puede corregirse con la incisión de la envoltura del nervio óptico<sup>(18)</sup>.

Cuando se comparan los distintos factores que entre la extensa gama de los trastornos renales pueden causar crisis epilépticas, es sin duda la insuficiencia renal en el trasplante renal la que con mayor frecuencia provoca un mayor número de crisis epilépticas, especialmente en el postrasplante inmediato o con mala función del injerto. Esta circunstancia está ya ampliamente documentada, y nuestras cifras son concordantes con otras series mucho más amplias, que demuestran que el porcentaje de niños trasplantados con crisis epilépticas se acerca al 20% de todos los casos<sup>(19)</sup>.

De forma reciente<sup>(20)</sup>, se ha puesto en relación la tasa de elastasa de los leucocitos polimorfonucleares, capaz de evaluar la uremia secundaria a unas cifras elevadas de citosina, con la severidad de las crisis convulsivas. Pudo observarse, como en un grupo de enfermos renales con crisis convulsivas, tanto los niveles de metilguanidina como los de elastasa polimorfonuclear, se encontraban elevados con diferencia estadísticamente significativa, con respecto al grupo control de enfermos renales sin manifestaciones críticas. Estas tasas elevadas, descendían considerablemente tras el sometimiento del enfermo a un tratamiento de diálisis.

Por último, y siendo consciente de la necesidad de una casuística mucho más amplia, puede concluirse, que en nuestra serie, las manifestaciones críticas del trasplante renal en la infancia pueden ser consideradas como crisis ocasionales, ya que en ningún caso, en los controles evolutivos posteriores, se detectó una tendencia hacia la cronificación de las crisis (salvo en aquellos casos que ya estaban considerados como epilépticos en los momentos previos al fallo renal), y no se produjo ningún signo deficitario neurológico como consecuencia de la manifestación crítica.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Albright RC. Acute renal failure: A practical update. *Mayo Clinic Proceedings* 2001; **76** (1): 67-74.
2. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med* 1996; **334**: 1448-60.
3. Rufo-Campos M, Vázquez AM, Madruga M, Fijo J, Sánchez A, Martín-Govantes J. Insuficiencia renal como factor desencadenante de crisis epilépticas. *An Esp Pediatr* 2002; **56**: 214-20.
4. DuBose TD Jr, Warnock DG, Mehta. Acute renal failure in the 21st century: recommendations for management and outcomes assessment. *Am J Kidney Dis* 1997; **29**: 793-9.
5. Raskin NH. Renal Disease. En: Rowland LP. Merritts' Neurology. Lippincott Williams & Wilkins (ed.). London; 2000. p. 675.
6. Engel J Jr. Epilepsy. Philadelphia: FA Davis; 1989. p. 536.
7. Qvist E, Pihko H, Fagerudd P, Valanne L, Lamminranta S, Karikoski J et al. Neurodevelopmental outcome in high-risk patients after renal transplantation in early childhood. *Pediatr Transplant* 2002; **6** (1): 53-62.
8. Classification of epileptic seizures. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic. *Epilepsia* 1981; **22**: 489-501.
9. Bleck TP, Smith MC, Pierre-Louis SJ-C, Jares JJ, Murria J, Hansen CA. Neurologic complications of critical medical illnesses. *Crit Care Med* 1993; **21**: 98-103.
10. Delanty N, Vaughan CJ, French JA. Medical causes of seizures. *Lancet* 1998; **352** (9125): 383-90.
11. Rosenberg-Adamsen S, Kehlet H, Dodds C, Rosenberg J. Postoperative sleep disturbances: mechanisms and clinical implications. *Br J Anaesth* 1996; **76**: 552-9.
12. Traynelis SF, Dingledine R. Potassium-induced spontaneous electrographic seizures in the rat hippocampal slice. *J Neurophysiol* 1988; **59**: 259-76.

13. Haas HI, Jeffreys JGR. Low-calcium field burst discharges of CA1 pyramidal neurones in rat hippocampal slices. *J Physiol* 1984; **354**: 185-201.
14. Avoli M, Drapeau C, Louvel J, Pumain R, Olivier A, Villemure J-G. Epileptiform activity induced by low extracellular magnesium in the human cortex maintained in vitro. *Ann Neurol* 1991; **30**: 389-96.
15. McNamara JO. Cellular and molecular basis of epilepsy. *J Neurosci* 1994; **14**: 3413-25.
16. Ueda Y, Yokoyama H, Niwa R, Konaka R, Ohya-Nishiguchi H, Kamada H. generation of lipid radicals in the hippocampal extracellular space during kainic acid-induced seizures in rats. *Epilepsy Res* 1997; **26**: 329-33.
17. Tanimu DZ, Obeid T, Awada A, Huraib S, Iqbal A. Absence status: an overlooked cause of acute confusion in hemodialysis patients. *J Nephrol* 1998; **11** (3): 146-7.
18. Guy J, Johnston PK, Corbett JJ. Treatment of visual loss in pseudotumor cerebri with uremia. *Neurology* 1990; **40**: 28-32.
19. McEnery PT, Nathan J, Bates SR, Daniels SR. Convulsions in children undergoing renal transplantation. *J Pediatr* 1989; **115**: 532-6.
20. Nishimura T, Suga T, Takemura F, Nomoto Y, Sakai H. Convulsions in hemodialysis (HD) patients with elevated polymorphonuclear leukocyte elastase (PMNE) levels. *Tokai J Exp Clin Med* 1997; **22** (2): 45-51.

## Original

# Incidencia de meningitis neumocócica en niños de 0 a 23 meses en Cantabria. Estudio retrospectivo 1997-2001

M.J. LOZANO DE LA TORRE, V. MADRIGAL DÍEZ, J. ALONSO PALACIO, C. FERNÁNDEZ MAZARRASA\*, J. LLORCA\*\*

Servicios de Pediatría y \*Microbiología. Hospital Universitario M. de Valdecilla. \*\* Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Cantabria. Santander.

### RESUMEN

**Objetivo:** Contribuir al conocimiento de la epidemiología de enfermedad neumocócica en nuestro país, y conocer la incidencia actual de la meningitis neumocócica en población infantil menor de 2 años en Cantabria.

**Pacientes y métodos:** Estudio retrospectivo (1 de enero 1997 a 31 diciembre 2001), de los pacientes menores de 2 años ingresados en nuestro Servicio en los que se aisló el *S. Pneumoniae* en sangre y /o LCR asociado a signos clínicos y analíticos de meningitis bacteriana. Se revisaron las historias clínicas y se calculó las tasas de incidencia con intervalo de confianza al 95% en los distintos grupos de edad (0 a 11 meses y 0 a 23 meses).

El número de niños y su distribución por edades se obtuvo del Movimiento Natural de las Población de Cantabria, del Instituto Nacional de Estadística ([www.ine.es/tempus/cgi-bin/itie](http://www.ine.es/tempus/cgi-bin/itie)). El cálculo estadístico se realizó por el método exacto binomial.

**Resultados:** En el período estudiado se detectaron 4 pacientes con meningitis neumocócica, todos ellos de edad inferior a 12 meses. La tasa de incidencia en el primer año de vida es de 20,13 (intervalo de confianza al 95%: 5,49- 51,54) y en el niño de 0 a 24 meses de 10,19 (intervalo de confianza al 95%: 2,78-26,12).

**Conclusiones:** Nuestro estudio demuestra una incidencia elevada de meningitis neumocócica en Cantabria, particularmente en el primer año de vida (20,13 casos por 100.000

habitantes). La tasa de incidencia, es similar a la encontrada en otras comunidades de nuestro país.

**Palabras clave:** *Streptococcus pneumoniae*; Meningitis neumocócica; Enfermedad neumocócica invasora.

### ABSTRACT

**Objective:** Contribute to the knowledge of the epidemiology of pneumococcal disease in our country and know the real incidence of pneumococcal meningitis in the child population under 2 years in Cantabria.

**Patients and methods:** Retrospective study (january 1, 1997 to december 31, 2001) of patients under 2 years admitted to our Service in which *S. Pneumoniae* was isolated in blood and/or CSF associated to clinical and analytical signs of bacterial meningitis. The clinical records were reviewed and the incidence rates were calculated with the 95% confidence interval in the different age groups (0 to 11 months and 0 to 23 months).

The number of children and their distribution by ages was obtained from the Natural Movement of the Population of Cantabria, from the National Statistics Institute ([www.ine.es/tempus/cgi-bin/itie](http://www.ine.es/tempus/cgi-bin/itie)). The statistical calculation was performed with the binomial exact method.

**Results:** In the period studied, 4 patients were detected with pneumococcal meningitis, all of them with an age infe-

Correspondencia: María José Lozano de la Torre. General Dávila, 17 P 1 6º D. 39006 Santander.

Correo electrónico: lozanomj@unican.es

Recibido: Febrero 2003. Aceptado: Marzo 2003

rior to 12 months. The incidence rate in the first year of life is 20.13 (95% confidence interval: 5.49-51.54) and in children from 0 to 24 months of 10.19 (95% confidence interval: 2.78-26.12).

**Conclusions:** Our study shows an elevated incidence of pneumococcal meningitis in Cantabria, especially in the first year of life (20.13 cases per 100,000 inhabitants). The incidence rate is similar to that found in other communities of our country.

**Key words:** *Streptococcus pneumoniae*; Pneumococcal meningitis; Pneumococcal disease.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad neumocócica invasora (bacteriemia oculta, meningitis, sepsis, neumonías bacteriémicas, artritis) en la edad pediátrica, constituye una importante causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo con una especial gravedad en los dos primeros años de vida.

Desde el mes de junio de 2001 se dispone en España de la primera vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VCN 7-v), incluida en el calendario vacunal de Estados Unidos desde enero 2001. La vacuna heptavalente, a diferencia de la vacuna no conjugada 23-valente, induce memoria inmunitaria y es segura y eficaz en niños menores de 2 años para prevenir la enfermedad invasora causada por los serotipos incluidos en ella<sup>(1)</sup>.

La comercialización de una vacuna antineumocócica conjugada, ha originado un debate sobre la pertinencia de su introducción en el calendario vacunal. Antes de incluir una vacuna en el mismo, es importante conocer la incidencia de la enfermedad que desea prevenirse, y obtener la información epidemiológica necesaria para plantearse la incorporación de dicha vacuna en los programas de vacunación.

Hasta hace unos meses, la información sobre la incidencia de la infección neumocócica en España era escasa, al no ser una enfermedad de declaración obligatoria. En los últimos meses diversos grupos de trabajo han analizado las tasas de incidencia de enfermedad neumocócica invasora (ENI) en población infantil española<sup>(2-6)</sup> lo que permite un mejor conocimiento de la realidad epidemiológica española.

El objetivo del presente estudio es contribuir al conocimiento de la epidemiología de enfermedad neumocócica en nuestro país, y conocer la incidencia actual de esta enfermedad en Cantabria.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, desde 1 de enero de 1997 a 31 diciembre de 2001, de los pacientes menores de 2 años ingresados en nuestro Servicio en los que se aisló el *S. Pneumoniae* en sangre y /o LCR. Seleccionamos los dos primeros años de vida por la especial gravedad de la ENI en este grupo de edad y por ser la población a la que va destinada fundamentalmente la VNC-7 v<sup>(7)</sup>.

Se utilizó como principal fuente de información el Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla que nos facilitó los aislamientos del neumococo en LCR y sangre en niños ingresados en el Servicio de Pediatría desde enero de 1997 a diciembre de 2001, período de tiempo en el que el Servicio de Microbiología nos garantizaba un registro riguroso de los aislamientos.

Una vez identificados los aislamientos del neumococo se revisaron las historias clínicas de los casos detectados para recoger información adicional sobre características clínicas, estancia hospitalaria, complicaciones, etc.

Durante los 2 años revisados detectamos 4 pacientes con enfermedad neumocócica invasora, todos ellos de edad inferior a los 12 meses (Tabla I). Ninguno de los pacientes, exceptuando la edad, presentaban factores de riesgo de enfermedad neumocócica<sup>(8)</sup>.

Desestimamos calcular la incidencia de la enfermedad neumocócica invasora, porque a las habituales limitaciones diagnósticas (escasa extracción de hemocultivos, antibioterapia previa, etc.), nuestro estudio incluye únicamente pacientes hospitalizados, con lo que se excluían posibles bacteriemias ocultas atendidas en Urgencias. Por otra parte la revisión de las historias clínicas nos permitió demostrar que existe una inadecuada cumplimentación en la codificación de los diagnósticos que repercute en el CMBD (Conjunto Mínimo de Base de Datos) y condiciona una infranotificación de casos. Junto a ello el Servicio de Pediatría del Hospital Valdecilla, no es el único Hospital que atiende pacientes pediátricos en Cantabria. Todo estos factores determinarían una tasa de incidencia errónea de ENI.

Para obviar estas limitaciones, decidimos calcular la incidencia de meningitis neumocócica, enfermedad que siempre requiere hospitalización. Nuestro Servicio de Pediatría, aunque no es el único hospital donde ingresan niños, es el hospital de referencia para la población infantil de nuestra Comunidad. Pero además constatamos que durante los 5



**TABLA I.** CASOS ABSOLUTOS Y EDAD DE LOS PACIENTES MENORES DE 2 AÑOS INGRESADOS CON ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASORA

	Año 1997		Año 1998		Año 1999		Año 2000		Año 2001	
	Casos	Edad	Casos	Edad	Casos	Edad	Casos	Edad	Casos	Edad
Meningitis	0		1	10 m	1	2 m	0		2	2 m, 6 m
Sepsis/bacteriemia	0		0		0		1	5 m	2	6 m, 7 m
Artritis	0		1	6 m	0		0		0	
Total casos ENI	0		2		1		1		4	
Factores de riesgo			No		No		No		No	

**TABLA II.** MENINGITIS NEUMOCÓCICA EN POBLACIÓN 0-11 MESES. TASAS DE INCIDENCIA E INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%

Año	Casos	Población	Tasa/100.000	IC 95%
1997	0	3.859	0,00	0,00-95,59
1998	1	3.899	25,64	0,65-142,90
1999	1	3.835	26,07	0,66-145,28
2000	0	4.021	0,00	0,00-91,74
2001	2	4.254	47,01	5,69-169,83
Total	4	19.868	20,13	5,49-51,54

**TABLA III.** MENINGITIS NEUMOCÓCICA EN POBLACIÓN 0-24 MESES. TASAS DE INCIDENCIA E INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%

Año	Casos	Población	Tasa/100.000	IC 95%
1997	0	7.593	0,00	0,00-48,58
1998	1	7.758	12,88	0,33-71,82
1999	1	7.734	12,93	0,33-72,04
2000	0	7.856	0,00	0,00-46,96
2001	2	8.275	24,16	2,93-87,31
Total	4	39.216	10,19	2,78-26,12

años revisados, no ingresaron pacientes con meningitis neumocócica en edad pediátrica en hospitales comarcales ni en clínicas privadas de la Comunidad, lo que no podíamos asegurar con otras manifestaciones de enfermedad neumocócica invasora.

Consideramos meningitis neumocócica los pacientes en los que se demostró el aislamiento del *Streptococcus pneumoniae* en LCR y/o sangre asociado con signos clínicos y analíticos de meningitis bacteriana.

El número de niños y su distribución por edades se obtuvo del Movimiento Natural de la Población de Cantabria, del Instituto Nacional de Estadística ([www.ine.es/tempus/cgi-bin/itie](http://www.ine.es/tempus/cgi-bin/itie)).

El cálculo estadístico se realizó por el método exacto binomial<sup>(9)</sup>.

## RESULTADOS

En el grupo de edad de 0 a 24 meses, en el período estudiado se detectaron 4 pacientes con meningitis neumocócica, todos ellos menores de 12 meses (Tabla I) Tres de los 4 pacientes eran varones, dato similar al observado en otras

series. Ninguno de los pacientes presentaba factor de riesgo de enfermedad neumocócica invasora.

En las Tablas II y III se reflejan las tasas de incidencia, con el intervalo de confianza al 95%, de meningitis neumocócica en niños de 0 a 11 meses y de 0 a 24 meses respectivamente. Nuestro estudio demuestra una incidencia elevada de esta enfermedad en Cantabria, particularmente en el primer año de vida (20,13 casos por 100.000 habitantes), aunque con unos intervalos de confianza muy amplios.

## DISCUSIÓN

Los recientes estudios publicados en España sobre enfermedad neumocócica invasora y concretamente sobre meningitis neumocócica demuestran una incidencia elevada, especialmente en niños menores de 2 años<sup>(2-6)</sup>. En España, la incidencia encontrada es igual o superior a la de otros países de Europa y Estados Unidos. En diferentes países europeos la tasa media anual de 4 estudios realizados en menores de 5 años fue de 4,6 casos/ 100.000 niños (límites, 2,1-7,0)<sup>(10-12)</sup> y en Estados Unidos de 3,6/100.000 niños<sup>(13)</sup>. En el estudio prospectivo realizado en las 5 comunidades autónomas

**TABLA IV.** TASAS DE INCIDENCIA DE MENINGITIS NEUMOCÓCICA EN ESPAÑA

Edad	0-11 meses	12-23 meses	0-24 meses
5 CCAA*			
Casado (2)	17,75	8,39	13,13
5 CCAA			
Casado (5)	11,01	5,51	8,26
País Vasco/ Navarra			
Bernaola (3)	22,04	4,87	13,58
Asturias*			
Pérez Méndez (4)			14,8
Sabadell			
Pineda (6)			10,02
Cantabria	20,13		10,19

\*Estudio prospectivo.

(Cataluña, Galicia, Madrid, Navarra y País Vasco) fue de 6,58 casos/100.000 habitantes en menores de 5 años<sup>(2)</sup>. En población infantil menor de 2 años, la incidencia real es de 13,13 casos/100.000 niños/año, cifra que se eleva a 17,75 en los menores de 12 meses de edad<sup>(2)</sup>.

Nuestros resultados demuestran que la tasa de incidencia de meningitis neumocócica en Cantabria en población infantil menor de 2 años, en relación con otras comunidades autónomas, es superior a la encontrada en niños de 0 a 11 meses tanto en el estudio prospectivo<sup>(2)</sup> como retrospectivo<sup>(5)</sup> realizado por el Grupo para el estudio de meningitis neumocócica en cinco comunidades autónomas (Cataluña, Galicia, Madrid, Navarra y País Vasco) (Tabla IV). Sin embargo, cuando en el estudio prospectivo se analizan separadamente las tasas de incidencia en cada comunidad autónoma, se observa que Madrid presenta una tasa de incidencia más elevada en niños de 0 a 11 meses (22,79 por 100.000 habitantes)<sup>(2)</sup>. Así mismo, el estudio retrospectivo realizado en el País Vasco y Navarra demuestra una incidencia bruta anual de meningitis neumocócica superior a la encontrada en nuestro estudio, tanto en el grupo de edad de 0 a 11 meses (22,04) como de 0 a 24 meses (13,58)<sup>(3)</sup>.

Somos conscientes que el número de casos es escaso pero no es inferior al de otras comunidades autónomas con poblaciones incluso superiores a la de Cantabria. En el artículo publicado en octubre en Anales de Pediatría y realizado en 5 comunidades autónomas a lo largo de un año, Galicia con una población de 15.374 lactantes menores de 12 meses sólo

tuvo un caso de meningitis neumocócica en este grupo de edad, lo mismo que Navarra con una población de 5121 niños entre 0 y 11 meses. Así mismo, el País Vasco con una población casi cuatro veces superior a la nuestra (16.051 niños < de 12 meses) tuvo 2 casos, los mismos que nosotros en el año 2001 y una población de 4.254 niños de edad inferior a 12 meses<sup>(2)</sup>. Otro estudio publicado en el mismo número de la citada revista se realizó en el Hospital de Cabueñes de Gijón, hospital que atiende a una población infantil menor de 2 años de 3.175 niños, inferior a la atendida en nuestro Servicio de Pediatría que fue de 8.375 niños en el año 2001. El pequeño número de casos dificulta extraer conclusiones porque los intervalos de confianza son siempre muy amplios.

La escasez de datos epidemiológicos en nuestro país permitía hipotetizar que la meningitis neumocócica era una enfermedad rara en nuestro medio. Sin embargo, los estudios epidemiológicos publicados en los últimos meses en España, muestran que la incidencia de meningitis neumocócica es superior a la esperada con tasas incluso más elevadas que en los países de nuestro entorno<sup>(2)</sup>.

Hace 10 años un estudio sobre meningitis neumocócica en Cantabria, recogía una tasa de incidencia en niños menores de 5 años de 2,3 casos por 100.000 habitantes. Aunque no se refiere la tasa en menores de 24 meses, el 41,2% de los pacientes diagnosticados eran menores de 2 años<sup>(14)</sup>. Los datos actuales indican una incidencia más alta, similar a la tasa referida en el estudio prospectivo realizado recientemente en cinco comunidades autónomas<sup>(2)</sup> y al retrospectivo efectuado en el País Vasco<sup>(3)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR et al, and The Northern California Kaiser Permanent Vaccine Study Center Group. Efficacy, safety and immunogenicity of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 187-95.
- Casado Flores J, Fenoll A, Aristegui Fernández J, Rodrigo de Liria C, Martín Sánchez JM, Berrón S et al. Grupo para el Estudio de la Meningitis Neumocócica. Meningitis neumocócica en niños españoles: incidencia, serotipos y resistencia antibiótica. Estudio prospectivo multicéntrico. *An Esp Pediatr* 2002; 57: 295-300.
- Bernaola Iturbe E, de Aristegui Fernández J, Herranz Aguirre M, García Calvo C, Fernández Pérez C. Grupo de Estudio de Enfermedad Invasora Neumocócica en el País Vasco-Navarra. Estudio de la incidencia de enfermedad neumocócica invasora

- entre 0-5 años en el País Vasco y Navarra. *An Esp Pediatr* 2002; **57**: 301-9.
4. Pérez Méndez C, Solís Sánchez G, Miguel Martínez D, de la Iglesia Martínez P, Viejo de la Guerra G, Martín Mardomingo M<sup>a</sup>A. Factores predictivos de enfermedad neumocócica invasora: estudio de casos y controles. *An Esp Pediatr* 2002; **57**: 310-6.
  5. Casado Flores J, Aristegui J, Rodrigo de Liria C, Martín JM, Fernández Pérez C y Grupo para el estudio de la Meningitis Neumocócica. Prevalencia de meningitis neumocócica en niños españoles. *An Esp Pediatr* 2002; **56**: 5-9.
  6. Pineda V, Domingo M, Larramona H, Pérez A, Sefura F, Fontanals D. Incidencia de la infección invasora por *Streptococcus pneumoniae* en Sabadell y posible impacto de las nuevas vacunas anti-neumocócicas conjugadas. *Vacunas* 2002; **3**: 13-7.
  7. Centers for Disease Control and Prevention: Preventing of pneumococcal disease among infants and young children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2000; **49** (No. RR-9): 1-35.
  8. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. La enfermedad neumocócica y su prevención. Vacuna neumocócica conjugada heptavalente. *An Esp Pediatr* 2002; **56**: 70-90.
  9. Garwood F. Fiducial limits for the Poisson distribution. *Biometrika* 1936; **46**: 441-53.
  10. Von Kries R, Siedler A, Schmitt HJ, Reinert RR. Proyección de infecciones neumocócicas invasivas en niños alemanes prevenibles por vacunas conjugadas. *Clin Infect Dis* 2000; **31**: 482-7.
  11. Eskola J, Takala A, Kela E, Pekkanen E, Kalliokoski R, Leinonen M. Epidemiology of invasive infections in children in Finland. *JAMA* 1992; **268**: 3323-7.
  12. Urwin G, Yuan MF, Hall LMC, Brown K, Efstration A, Ferldman RA. Pneumococcal meningitis in the North East Thames Region UK: Epidemiology and molecular analysis of isolates. *Epidemiol Infect* 1996; **117**: 95-102.
  13. Robinson KA, Baughman W, Rothrock G, Barrett NL, Pass M, Lexau C et al. Epidemiology of Invasive *Streptococcus pneumoniae* Infections in the United States, 1995-1998. Opportunities for Prevention in the Conjugate Vaccine Era. *JAMA* 2001; **285**: 1729-35.
  14. Alonso Palacio J, Madrigal Díez V, García Fuentes M. Meningitis neumocócica en la población infantil de Cantabria. *An Esp Pediatr* 1992; **36**: 441-5.

## Revisión

---

# Epilepsia benigna de la infancia con punta centrotemporal

C. CASAS-FERNÁNDEZ, T. RODRÍGUEZ-COSTA

*Servicio de Neuropediatría. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.*

### RESUMEN

Se lleva a cabo un análisis del síndrome epiléptico más frecuente en la edad infantil, la Epilepsia Benigna de la Infancia con Punta Centrotemporal (EBICT), conocida desde hace casi cincuenta años en virtud de la escuela epileptológica francesa. Debe entenderse como el ejemplo genuino de las epilepsias parciales benignas y sirve para demostrar, asimismo, cómo no en todas las epilepsias deben emplearse fármacos antiepilépticos (FAEs), pudiendo incluso ser éstos un factor responsable del empeoramiento de las mismas, circunstancia que alcanza un máximo interés en éste síndrome.

Se exponen los razonamientos que permiten plantear dudas sobre la aceptación del frecuentemente aceptado pronóstico benigno del síndrome, dado que es conocida la posible aparición de diferentes complicaciones evolutivas, que alcanzan su máxima expresividad en un déficit de rendimiento y aprendizaje escolar, junto con la aparición de crisis epilépticas de morfología inhabitual en el síndrome clásico, habiendo descrito Aicardi.

Se revisan los criterios que configuran el fenotipo clínico y electroencefalográfico de éste síndrome epiléptico, cuya etiología idiopática ha permitido realizar investigaciones genéticas, iniciadas por Neubauer, con aparición posterior de diferentes hallazgos que permiten considerar la existencia de una heterogeneidad genética.

Finalmente analiza el diagnóstico diferencial y se abre una discusión sobre las posibilidades terapéuticas, analizando tres aspectos: a) La decisión de iniciar o aplazar el tratamiento farmacológico profiláctico prolongado, b) la evidencia disponible respecto a la eficacia de los diferentes FAEs existentes, c) las diferentes recomendaciones sobre la duración del tratamiento farmacológico, en los casos en que se ha iniciado.

Se concluye con la aseveración de estar ante un síndrome epiléptico usualmente de buena evolución, pero en el que las medidas terapéuticas por un lado y la evolución natural por otro, no están exentas de ofrecer problemas evolutivos de un significado neurológico más profundo y que deben ser bien conocidos para solucionarlos, minimizarlos e incluso evitarlos.

---

### ABSTRACT

An analysis is carried out on the most frequent syndrome in childhood age, Benign Childhood Epilepsy with Centrotemporal Spikes (BECT), known since almost fifty years ago because of the French epileptology school. It should be understood as the genuine example of partial benign epilepsies and also serve to demonstrate how antiepileptic drugs (AED) should not be used in all epilepsies, these even being the factor responsible for its aggravation,

*Correspondencia:* Carlos Casas-Fernández. Avda. Primo de Rivera, 10, 1º-14. 30008 Murcia.

*Correo electrónico:* ccasas@forodigital.es

*Recibido:* Enero 2003. *Aceptado:* Febrero 2003

circumstance that reaches maximum interest in this syndrome.

The reasons that make it possible to pose doubts on the acceptance of the frequently accepted benign prognosis of the syndrome are explained, given that the possible appearance of different evolutive complications are known. These reach their maximum expressivity in a performance and scholastic learning deficit, together with the appearance of epileptic episode of unusual morphology in the classic syndrome, it being described by Aicardi.

A review is made of the criteria that shape the clinical and electroencephalographic phenotype of this epileptic syndrome, whose idiopathic etiology has made it possible to carry out genetic investigations, initiated by Neubauer, with the later appearance of different findings that permit the consideration of the existence of a genetic heterogeneity.

Finally, the differential diagnosis is analyzed and a discussion is opened on the possible therapies, analyzing three aspects: a) the decision to initiate or delay prolonged prophylactic drug treatment, b) the evidence available regarding the efficacy of the different existing AEDs, c) the different recommendations on the length of the drug treatment, in the cases in which it has been initiated.

It is concluded with the affirmation of being faced with an epileptic syndrome usually having good evolution, but in which the therapeutic measures on the one hand and the natural evolution on the other are not exempt of offering evolutive problems of a deeper neurologic significance and that should be well known to solve them, minimize them and even avoid them.

---

## INTRODUCCIÓN

La denominación de Epilepsia Benigna de la Infancia con Punta Centrot temporal (EBICT) es empleada para definir un tipo de epilepsia parcial de etiología idiopática, aceptada por la Comisión de Clasificación y Terminología de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE)<sup>(1)</sup> dentro del grupo I (Epilepsias y Síndromes epilépticos relacionados con la localización), subgrupo I.1 {Idiopáticos (con inicio relacionado con la edad)}, junto con otros dos síndromes, la Epilepsia Infantil con paroximos occipitales y la Epilepsia Primaria de la Lectura.

Se conoce desde hace casi cincuenta años, fruto de la descripción clínica y electroencefalográfica de la epileptología francesa<sup>(2,3)</sup>, realizando Beaussart<sup>(4)</sup> veinte años después de la descripción de Y. Gastaut<sup>(2)</sup> una amplia revisión de 221 casos. Representa el ejemplo genuino de las epilepsias parciales benignas<sup>(5-10)</sup> y sirve para demostrar, asimismo, cómo no en todas las epilepsias deben emplearse fármacos antiepilépticos (FAEs), pudiendo incluso ser éstos un factor responsable del empeoramiento de las mismas, circunstancia que alcanza un máximo interés en éste síndrome epiléptico<sup>(7)</sup>.

Junto al concepto de pronóstico benigno, utilizado como parte de la definición del síndrome, se conocen casos con diferentes complicaciones evolutivas, que alcanzan su máxima expresividad en un déficit de rendimiento y aprendizaje escolar, junto con la aparición de crisis epilépticas de morfología inhabitual en el síndrome clásico, habiendo descrito Aicardi<sup>(11)</sup>, hace casi veinte años, un nuevo síndrome que denominó Epilepsia Benigna Atípica de la Infancia (EBAI). Esta variabilidad evolutiva, no aceptada universalmente y no incluida dentro de la Clasificación de Epilepsias y Síndromes Epilépticos de la ILAE, sirve de enlace conceptual con el grupo de síndromes epilépticos que se caracterizan, en su expresión neurofisiológica, el electroencefalograma (EEG), por la presentación de una punta - onda continua en el sueño lento<sup>(5-10)</sup>.

## CONCEPTO

Debe entenderse como una epilepsia edad-dependiente, con horquilla de edad de presentación desde los dos a los doce años, ligero predominio del sexo masculino sobre el femenino (3:2) y que es considerado como el síndrome epiléptico más frecuente de la infancia, con porcentajes de presentación que oscilan entre el 13 y el 25% de todas las epilepsias de ésta etapa madurativa. Es la más habitual de todas las epilepsias parciales benignas, representando en algunas de las series más amplias casi las dos terceras partes (62%) de las mismas<sup>(5-10)</sup>.

Dentro de los límites de edad mencionados alcanza un pico de máxima incidencia entre los cuatro y los nueve años, siendo excepcional la presentación por debajo de los dos años, tendiendo a la remisión de las manifestaciones clínicas y electroencefalográficas a partir de los 15-16 años<sup>(5-10)</sup>.

## ETIOLOGÍA

La EBITC tiene un indiscutible origen idiopático, de ahí que deba aceptarse que los casos descritos en los que se detecta una patología orgánica subyacente, con o sin encefalopatía asociada, son coincidencias nosológicas y sin relación fisiopatológica<sup>(8)</sup>, aunque son excepciones que deben ser sometidas a una meticulosa reconsideración diagnóstica antes de ser aceptadas de forma inequívoca.

Es bien sabido que las epilepsias parciales (EP) no han sido consideradas clásicamente subsidiarias de un origen hereditario, tal y como ha ocurrido con las epilepsias generalizadas idiopáticas (EGIs)<sup>(12)</sup>. No obstante, es muy frecuente que familiares de pacientes portadores de una EP tengan anomalías electroencefalográficas, focales y con mayor frecuencia generalizadas, en porcentajes significativamente mayores que los grupos control<sup>(13)</sup>, apreciación corroborada en los últimos años al describir, diversos grupos de investigación, nuevos síndromes epilépticos, localizando mutaciones genéticas en algunos de ellos y correspondiendo en un gran porcentaje a epilepsias parciales<sup>(14)</sup>. Por tanto hoy se acepta que la mutación de un gen puede provocar hiperexcitabilidad neuronal localizada o generalizada, aunque en éste último caso sus efectos pueden ser modificados o potenciados por factores locales, con la consecuencia de una epilepsia parcial<sup>(15)</sup>.

En el caso de la EBICT estamos ante un proceso epiléptico en el que, como ha sido señalado, los familiares de primer grado tienen un mayor número de anomalías en el EEG, tanto focales como mayoritariamente generalizadas. Las primeras investigaciones genéticas en éste síndrome sirvieron para desvincular su origen tanto con el locus de la EJMI<sup>(16)</sup> (Epilepsia Mioclónica Juvenil), al que inicialmente se le quiso atribuir la autoría de una gran parte de los síndromes epilépticos, como con el síndrome del cromosoma X frágil<sup>(17)</sup>, siendo preciso recordar que el 25% de los portadores de éste último pueden tener crisis convulsivas, detectándose en el EEG puntas irritativas de localización centro-temporal, semejantes a las apreciadas en la EBICT<sup>(13,18,19)</sup>, circunstancia que justifica la razón por la que se consideró, inicialmente, que podría existir alguna relación genética entre ambos procesos.

En 1996 Vaughn<sup>(20)</sup> describe las similitudes del cuadro clínico y EEG de tres niñas con una delección terminal de novo en el cromosoma 1 {46 XX del (1)(q43)} con la EBICT,

lo que le sugiere que la porción distal del brazo largo del cromosoma 1 puede ser un potencial candidato a la localización del gen responsable de ésta epilepsia benigna de la infancia.

Más recientemente Neubauer y cols.<sup>(21)</sup> han identificado genéticamente la EBICT con una mutación localizada en el cromosoma 15q14, en la vecindad de la subunidad a7 del receptor nicotínico-colinérgico.

Siguiendo la misma línea de investigación, poco después ha sido mapeado en el cromosoma 16p12.11.2 un proceso que consiste en crisis convulsivas de origen rolándico, asociado a distonía inducida por el ejercicio<sup>(22)</sup>, que de alguna manera puede relacionarse con el síndrome publicado anteriormente de convulsiones infantiles con carácter autosómico dominante y coreoatetosis paroxística<sup>(23)</sup> mapeado igualmente en el cromosoma 16. O sea, en éste caso se puede aceptar la existencia de varios fenotipos, relacionados con mutaciones en ésta región, que serían responsables de provocar hiperexcitabilidad neuronal a través de diversos mecanismos, en dependencia del gen afectado, como alteraciones en canales iónicos, en receptores, etc.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se aceptan tres manifestaciones clínicas predominantes, junto con otras que denominamos asociadas y que analizamos por separado con miras a una exposición más didáctica, configurando una crisis de breve duración (pocos minutos) y en la que no hay pérdida de conciencia en la mayoría de las ocasiones. La crisis epiléptica se presenta habitualmente durante el sueño, aunque no es un criterio exclusivo, siendo frecuente que el niño se despierte cuando comienzan las primeras manifestaciones de la misma.

El síndrome epiléptico puede tener una escasa recurrencia, de forma que puede manifestarse como una crisis única (10-30%), como crisis esporádicas (60%), o como crisis frecuentes (20%) en cuyo caso es habitual que aparezcan acumuladas en racimos, con períodos intercríticos más o menos prolongados<sup>(5-10,24,25)</sup>.

### Manifestaciones motoras

Se circunscriben mayoritariamente a la musculatura orofacial, en forma de contracción tónica o clónica en una hemi-

facies, con predominio en la comisura bucal, habitualmente la contralateral a la localización de los grafoelementos epilépticos del EEG, que se comentarán más adelante. Se asocia eliminación de saliva como consecuencia de un déficit de la capacidad de deglución y ruidos guturales.

En algunas ocasiones los síntomas motores extienden a todo el hemicuerpo e incluso se generalizan, lo que traduce una participación talámica en el proceso epiléptico, con lo que se asocia pérdida de conciencia. Se conocen diferentes series con porcentajes variables de manifestación clínica parcial (67 a 92%), unilateral (5 a 14%) o generalizada (4 a 19%)<sup>(24,25)</sup>. Los niños de menor edad tienden a sufrir crisis más prolongadas y a presentar con mayor frecuencia componente anártrico que los de mayor edad.

### Manifestaciones sensoriales

Predominan las parestesias en lengua, encías, paladar, interior de las mejillas y labios, con habitual localización unilateral, coincidente con las manifestaciones motoras, relatando el niño sensación de “acorchamiento”.

### Manifestaciones en el área del lenguaje

Se pone en evidencia desde el inicio de la crisis, con emisión de ruidos guturales, secundarios a la contracción tónica de la musculatura bucal, faríngea y laríngea, que se siguen de imposibilidad para la emisión de la palabra (crisis afásica o anártrica), que al ir cediendo se continúa de un período breve de dislalia postictal, que hace ininteligible el lenguaje.

### Manifestaciones asociadas

Es frecuente la asociación de un vómito en la fase final, así como componentes de temor y/o ansiedad, traduciendo, éstos últimos, el estado anímico del niño ante un episodio que le impide hablar y por tanto solicitar ayuda, al tiempo que es plenamente consciente de la crisis y de la preocupación de los padres ante la situación.

En ocasiones y sobre todo si la crisis ha sido unilateral, pueden detectarse componentes de paresia postictal transitoria. Asimismo cuando la crisis ha tenido generalización secundaria hay pérdida de conciencia, no recogiendo habitualmente los datos semiológicos de un inicio parcial, por lo que en estos casos el primer juicio clínico puede exigir un diagnóstico diferencial más amplio, ante la variación del fenotipo clínico<sup>(5-10,24,25)</sup>.

## MANIFESTACIONES ELECTROENCEFALOGRÁFICAS

Debe diferenciarse el EEG intercrítico, que habitualmente es el que será utilizado en la primera aproximación diagnóstica, del realizado durante el sueño.

No obstante y antes de especificar los datos más significativos de ésta exploración, debe señalarse que no existe un modelo experimental de la EBICT, por lo que los mecanismos neurofisiológicos y moleculares implicados en la génesis de éste síndrome y de su expresión electroencefalográfica todavía deben ser determinados<sup>(26)</sup>, siendo un área de interesante y actualizada investigación fisiopatológica<sup>(27)</sup>.

### REGISTRO INTERCRÍTICO

Como dato destacable hay que remarcar que la actividad bioeléctrica cerebral de fondo es normal, junto con una adecuada reactividad a los diferentes estímulos<sup>(4,7,9,26)</sup>.

El grafoelemento característico es una punta aguda y de gran amplitud, que se sigue, no siempre, de una onda lenta, localizado en la región central o centro-temporal media. No es inhabitual que aparezca en agrupaciones pseudorrítmicas, aunque también puede mostrarse como un foco esporádico. No se modifican con la hiperventilación, ni con la estimulación luminosa intermitente, aunque habitualmente se incrementa en intensidad y amplitud durante el sueño sin movimientos rápidos de ojos (NREM)<sup>(4,7,9,26)</sup>.

Durante la evolución del proceso los focos no son estables, en localización ni en proporción, pudiendo cambiar de hemisferio de un registro a otro, lo que corrobora el significado funcional del mismo<sup>(26)</sup>. Lo más habitual es el cambio de la localización del foco a la zona homóloga del otro hemisferio. En algunas ocasiones el foco centro-temporal inicial es bilateral y al paso del tiempo puede desaparecer en uno de los lados. Otra situación es que la punta rolándica permanezca sin cambios en una localización determinada, apareciendo independientemente uno o más focos de diversa localización en el mismo hemisferio o en el contralateral, en cuyo caso pueden ser muy breves o permanecer semanas o meses, mientras que el foco primitivo puede mantenerse sin cambios o desaparecer. Todos estos datos llevan a sugerir que la EBICT no es realmente una epilepsia parcial en el sen-

tido anatómico del término, aceptándose que la anomalía esencial está diseminada por todo el córtex, de forma que cabe hacer dos preguntas esenciales: ¿cuál es el mecanismo que explica los cambios de localización del foco paroxístico en diferentes etapas evolutivas? ¿Se trata únicamente de un foco rolándico que destaca en ese lugar por existir allí una excitabilidad cortical más continua?<sup>(26)</sup>.

En diversas ocasiones la alteración paroxística no aparece en los registros realizados en vigilia, que son los que rutinariamente se llevan a cabo al debutar el síndrome, mostrándose únicamente en los registros de sueño. Por ello se puede aceptar la inexcusable realización del EEG de sueño, cuando el fenotipo clínico es altamente sugestivo de una EBICT y el registro convencional realizado en estado de vigilia es normal. Pero nunca debe olvidarse que la sospecha diagnóstica no puede mantenerse si en alguno de los registros no acaba por demostrarse la existencia del foco rolándico<sup>(7,26)</sup>.

Vienen a confirmar estos razonamientos anteriores los trabajos de Anderson y cols.<sup>(28)</sup> que define la existencia de una epilepsia benigna de la infancia con puntas multifocales, que tiene un patrón edad-dependiente similar al de la EBICT, lo que viene a sugerir que la multifocalidad simplemente representa una condición en la que los focos "ajenos" al específico de la epilepsia rolándica, se mantienen de forma continuada y no tienen una presencia intermitente como ocurre habitualmente.

Las anomalías EEG suelen persistir durante un período sensiblemente mayor a las manifestaciones clínicas, cediendo a partir de la pubertad cuando las crisis pueden llevar varios años controladas. No obstante es frecuente que tras el empleo de FAEs, las espigas rolándicas se reduzcan gradualmente o incluso desaparezcan, dando lugar a la aparición de puntas afiladas de bajo voltaje en región central media. Puntas similares también se pueden hacer evidentes en niños que han sido tratados por tener inicialmente una actividad de punta-onda a 3 Hz. Por ello hay a quien esta semejante circunstancia evolutiva, en dos tipos diferentes de epilepsia, le sugiere que es la expresión neurofisiológica mínima de una actividad epiléptica genéticamente condicionada<sup>(26,29)</sup>.

Por otra parte el foco rolándico puede aparecer en niños que nunca han tenido crisis convulsivas y a los que el registro EEG se ha realizado por motivos diversos (trau-

matismos craneoencefálicos, cefaleas, etc.), siendo frecuente que tengan parientes con EBICT, calculándose que un 34% de los hermanos de los pacientes con éste síndrome muestran un registro de ésta características. De forma global se calcula que entre el 1 y el 2% de los escolares entre 5 y 12 años que nunca hayan padecido crisis presentan un EEG con la punta rolándica que venimos comentando<sup>(7)</sup>.

## REGISTRO CRÍTICO

Se evidencia un significativo incremento de la alteración paroxística en las primeras fases del sueño lento (NREM), que localizándose en la región centro-temporal se propaga a todo el hemisferio ipsilateral y en los casos más intensos al contralateral. En cualquier caso la organización del sueño es normal<sup>(26,29)</sup>.

## OTRAS EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

El adecuado conocimiento del fenotipo clínico y electroencefalográfico de la EBICT hace innecesaria la realización de otras exploraciones complementarias y especialmente las de neuroimagen para confirmar el diagnóstico, dado que es exigible la normalidad en los resultados al estar ante un proceso de etiología idiopática, esto es, sin organicidad subyacente. Llevar a cabo éste criterio exige un amplio conocimiento del síndrome y por extensión un adecuado manejo práctico de los diagnósticos diferenciales, teniendo como contrapartida la ventaja de no abusar de las exploraciones, con lo que se evitan riesgos innecesarios a los niños, especialmente si obtener una adecuada neuroimagen obliga a realizar la exploración bajo anestesia, al tiempo que se ahorran recursos en un enfoque racional de la práctica médica<sup>(12,30,31)</sup>.

Sin embargo es necesario tener cautela, para prescribir sin mayor duda la práctica de una resonancia magnética cerebral (RMC), siempre recomendable en éstos casos al aportar una mayor información<sup>(31)</sup>, cuando la exploración clínica no sea rigurosamente normal, así como cuando las características clínicas o electroencefalográficas del proceso no se atengan a los criterios clásicos de la EBICT.



Se han descrito casos de EBICT acompañadas de una encefalopatía subyacente<sup>(8,31,32)</sup>, debiendo considerarse como una asociación puramente fortuita, aunque cuando coexiste una hemiplejía congénita debe tenerse en cuenta la posible existencia de una polimicrogiria unilateral, que se manifiesta epilépticamente con unas características semejantes a la EBICT<sup>(8)</sup>. En éstos casos sin embargo se suele detectar un grado leve de hemiplejía, junto con crisis parciales motoras de predominio en cara y miembro superior, con generalización secundaria en ocasiones, para posteriormente, a partir de los 3 a 6 años, aparecer crisis de ausencia e inhibitorias o atónicas. Inicialmente el EEG revela una espiga focal, para posteriormente instaurarse una punta-onda continua y bilateral, aunque con predominio en el hemisferio donde asienta la polimicrogiria.

Asimismo se han descrito fenotipos de EBICT en niños con otros trastornos de migración neuronal, especialmente a nivel opercular<sup>(8,34,35)</sup> unilateral, e incluso con procesos expansivos de carácter tumoral<sup>(36)</sup>.

Por todo ello la decisión del clínico al valorar el caso puede justificar la realización de exploraciones de neuroimagen, aunque nunca debe ser una práctica de rutina en éste síndrome, debiendo tenerlas presentes, sin embargo, como ya se ha comentado, cuando no se cumplen los criterios diagnósticos clínicos, electroencefalográficos y/o evolutivos, aceptados como típicos de la EBICT.

Obviamente otras exploraciones complementarias, que pueden ir desde los exámenes analíticos a cualquier otra prueba diagnóstica, quedan supeditadas a la valoración global del paciente, aunque en ningún caso tienen valor para llegar al diagnóstico de éste síndrome epiléptico.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El conocimiento pormenorizado del cuadro clínico y de sus manifestaciones EEG en vigilia y sueño, limitan estrechamente el proceso, de forma que el diagnóstico diferencial se puede establecer siguiendo dos parámetros diferentes.

El primero de ellos viene definido por la posible existencia de una alteración estructural subyacente<sup>(8,32-36)</sup>, como ya ha sido referido en el apartado anterior, que exige reconsiderar en cada caso la realización de una RMC, si bien la

cuidadosa valoración clínica en la primera visita y en las sucesivas revisiones, suelen ser lo suficientemente expresivas como para que la sorpresa quede circunscrita al porcentaje del anecdótico. Sin embargo, cuando las revisiones se ejecutan con excesiva rutina, puede obviarse la obligatoria exploración física del niño, incrementándose ese porcentaje en relación directamente proporcional al déficit de la valoración clínica.

El segundo se circunscribe a los límites de edad de presentación y desarrollo de la EBICT. De forma que cuando éstos se incumplen por defecto o por exceso, deben tenerse en cuenta otros posibles síndromes epilépticos, que aunque tampoco se incluyen dentro de la clasificación internacional de la ILAE, se conocen desde hace varios años y poseen una amplia aceptación, corroborada en las publicaciones especializadas.

En los niños de menor edad se conoce la existencia de la epilepsia parcial benigna, comenzando por debajo del año de edad, describiendo Watanabe<sup>(37)</sup> en 1987 el Síndrome de Epilepsia Parcial Compleja Benigna de la Infancia, corroborado por Vigevano<sup>(38)</sup> cinco años después, con registro EEG interictal normal, e ictal con descargas difusas que se inician en región temporal cuando las crisis adoptan una morfología parcial compleja y central, parietal u occipital cuando se manifiesta con crisis parciales secundariamente generalizadas. En todos ellos el desarrollo psicomotor es normal, controlándose las crisis con Fenobarbital (PB) o Carbamazepina (CBZ), teniendo la mayor parte de ellos antecedentes familiares de convulsiones infantiles de carácter igualmente benigno. Estas crisis suelen presentarse en racimos, con detención del movimiento, descenso de la reactividad, fijación de mirada o revulsión ocular en ocasiones y movimientos convulsivos de leve intensidad, desapareciendo por completo por encima de los tres años de edad. Al igual que en la EBICT la neuroimagen es normal, aunque recientemente Nakazawa<sup>(39)</sup> describe un lactante con el fenotipo característico de éste síndrome, que sin embargo la RM reveló un hematoma subdural.

Este apartado, el de la epilepsia parcial benigna de la infancia temprana, es amplio y controvertido, aunque sin duda continuaran apareciendo nuevas modalidades, sobre todo cuando se incrementa el uso del video-EEG, que proporcionará datos semiológicos actualmente desconocidos. Recientemente Capovilla<sup>(40)</sup> describe un nuevo síndrome, el

de la Epilepsia parcial benigna de la infancia con punta – onda en vértex, que se diferencia de los casos descritos por Watanabe y Vigevano por presentar en el EEG de sueño esa localización específica del grafoelemento epiléptico, siendo normal el registro de vigilia.

Desde las primeras descripciones se ha vertido una amplia información<sup>(41-44)</sup> sobre ésta modalidad de epilepsia benigna, aseverándose que su reconocimiento precoz no está libre de dificultades, siendo recomendable hacer la confirmación diagnóstica con un criterio neuroevolutivo, alcanzando un 90% de seguridad al valorarlo a los 2 años de edad<sup>(45)</sup>.

En el otro límite de edad, los niños mas mayores, se establecerá el diagnóstico diferencial con las Convulsiones Parciales Benignas de la Adolescencia, síndrome descrito por Loiseau y Orgogozo<sup>(46)</sup> en 1978, que se inicia entre los 13 y 14 años, predominando en el sexo masculino y que tampoco es incluido en la Clasificación de la ILAE, ya que ésta sólo reconoce un síndrome parcial idiopático con inicio en ésta etapa, la Epilepsia Primaria de la Lectura<sup>(47)</sup>.

Finalmente el diagnóstico diferencial con el resto de las epilepsias parciales idiopáticas se basa, obviamente, en las notables diferencias clínicas y electroencefalográficas existentes entre ellas, si bien puede darse el caso de una asociación simultánea o a distinto tiempo entre un tipo y otro, describiendo Caraballo<sup>(48)</sup> un caso de EBICT con una epilepsia parcial benigna con paroxismos occipitales tipo Panayiotopoulos.

## CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS

De todas las consideraciones realizadas en la literatura sobre la EBICT, quizás las referidas a los aspectos terapéuticos han tenido una atención menor<sup>(49)</sup>.

Al analizar el tratamiento de éste síndrome epiléptico hay que tener en cuenta tres aspectos bien diferenciados: a) la decisión de iniciar o aplazar el tratamiento farmacológico profiláctico prolongado; b) la evidencia disponible respecto a la eficacia de los diferentes fármacos antiepilépticos (FAEs) existentes; c) Las diferentes recomendaciones sobre la duración del tratamiento farmacológico, en los casos en que se ha iniciado.

No obstante y aunque obvio no por ello menos importante, el tratamiento de los pacientes epilépticos en la infan-

cia requiere haber realizado previamente una cuidadosa evaluación, con una adecuada ubicación sindrómica y posterior reconsideración del fármaco adecuado para cada caso<sup>(50)</sup>.

## DECISIÓN SOBRE INICIAR O NO TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

La decisión está basada en un análisis real del balance riesgo/beneficio del fármaco que se va a emplear<sup>(7,49)</sup>. El curso natural de la EBICT representa una consideración contraria al establecimiento de un tratamiento profiláctico prolongado, aunque desgraciadamente la mayoría de las publicaciones que analizan éste aspecto son revisiones retrospectivas de los pacientes tratados, por lo que ni el curso natural de la enfermedad, ni la eficacia del tratamiento pueden ser determinadas con certeza<sup>(49)</sup>.

Hace trece años Loiseau y cols.<sup>(51)</sup> publican un trabajo sobre el seguimiento de 168 pacientes con epilepsia centrotemporal benigna de la infancia, aunque no refieren que pacientes son tratados, ni que FAEs emplearon. En éste trabajo se determina que el 20% de los pacientes tienen únicamente una crisis y el 54% tienen crisis esporádicas. De éste modo, prácticamente, las tres cuartas partes de los pacientes evolucionan bastante bien. Del resto, el 20% tienen crisis en racimos y solamente el 6% tienen crisis muy frecuentemente. De todos ellos en un 75% de las ocasiones las crisis aparecen solamente durante el sueño. El período de actividad convulsiva es inferior a un año en el 50% de los casos, pero en el 9,5% las convulsiones se presentan en un período superior a seis años. En un análisis global parece que entre el 5-10% de los niños con EBICT no evolucionan bien, presumiblemente a pesar del tratamiento, de los cuales la mitad llevan tratamiento y la otra mitad no.

Más recientemente, en 1990, Ambrosetto y Tassinari<sup>(52)</sup> comparan 20 niños con EBICT que fueron tratados, frente a 10 que no siguieron tratamiento, determinando que la frecuencia de las crisis, duración de la actividad epiléptica y las repercusiones sociales, son similares en ambos grupos. No obstante éste estudio tiene el mismo defecto que publicaciones similares, el protocolo de selección de los enfermos, basándose en criterios clínicos para tratar o no tratarlos.

En una publicación previa Ambrosetto y cols.<sup>(53)</sup> comparan retrospectivamente dos grupos de pacientes con EBICT, los que han tenido de dos a seis crisis y los que han tenido seis o más. Los del primer grupo muestran un mayor intervalo entre la primera y la segunda crisis y una duración más corta de la enfermedad, en comparación a los del segundo grupo. Concluyen que en su criterio es recomendable demorar el tratamiento farmacológico hasta después de la tercera crisis. Más recientemente Loiseau<sup>(54)</sup> considera que los FAEs son aconsejables solo en la mitad de los niños con diagnóstico de EBICT.

En definitiva y con los datos disponibles hasta el momento actual se puede considerar que los factores que favorecen la decisión de iniciar el tratamiento son un corto intervalo entre las tres primeras crisis y una edad muy baja al inicio de la sintomatología<sup>(49,55)</sup>. También deben tenerse en cuenta, como criterios favorecedores del tratamiento, la existencia de generalización convulsiva y la presentación de crisis durante la vigilia<sup>(49)</sup>. Y finalmente la opinión de los padres sobre la posibilidad de instaurar tratamiento también debe valorarse, dada la relativa baja morbilidad y buen pronóstico a largo plazo del síndrome<sup>(49)</sup>. Como es bien notorio no se utilizan criterios neurofisiológicos exclusivos para optar o no por el tratamiento, a pesar de ser el EEG un utensilio imprescindible para alcanzar el diagnóstico del síndrome, salvo en los casos con registros atípicos, los cuales si pueden jugar un papel determinante dentro de éste análisis terapéutico<sup>(55)</sup>.

La decisión más generalizada es abstenerse de tratar la EBICT, con lo que se comprueba un menor número de complicaciones<sup>(52,56)</sup>, decisión que adquiriría un valor más firme y definitivo si se recogiesen series amplias y multicéntricas, en un estudio prospectivo.

Un comentario diferente necesita los casos de epilepsia parcial benigna del niño pequeño, pues en ellos la confirmación diagnóstica, como hemos señalado, puede precisar de un factor evolutivo que algunos autores llegan a calcular en un mínimo de dos años<sup>(45)</sup>. En sus inicios puede ser muy difícil diferenciar entre los casos que se van a controlar satisfactoriamente de aquellos que se van a hacer refractarios, por ello el inicio de tratamiento debe ser tenido en cuenta en todos ellos<sup>(57)</sup>, aunque para incrementar el debate y evidenciar la necesidad de unificar criterios, es necesario señalar como no está suficientemente claro el concepto de que una intervención terapéutica precoz vaya a prevenir una posible epilepsia refractaria<sup>(58)</sup>.

## DECISIÓN SOBRE EL FAES QUE DEBE UTILIZARSE

Existen diferentes publicaciones que analizan los resultados con la utilización de diferentes FAEs, los más antiguos emplean preparados clásicos<sup>(59,60)</sup>, y las conclusiones son diversas, aunque destacan la apreciación de que el beneficio del tratamiento es realmente desconocido. Asimismo se ha considerado que los diferentes fármacos como el PB, Fenitoína (PHT), Ácido Valproico (VPA), CBZ y Clonazepam (CZP) proporcionan resultados semejantes<sup>(61)</sup>.

Más recientemente Bourgeois y cols.<sup>(62)</sup> realizan un estudio a doble ciego con Gabapentina (GBP) frente a placebo en pacientes con EBICT, apreciando un resultado favorable con significación estadística en aquellos que recibieron tratamiento con dicho fármaco.

También ha sido reivindicado el tratamiento con Sultihame<sup>(49,63)</sup> con resultados aparentemente favorables y con significación estadística en los estudios frente a placebo.

No obstante y después de todas las consideraciones realizadas, no puede dejar de tenerse en cuenta la posibilidad de provocar un empeoramiento clínico y electroencefalo-gráfico con la introducción del tratamiento farmacológico<sup>(49,51-56,58)</sup>. En éste sentido la CBZ ha sido el producto con el que quizás se haya comprobado, con mayor evidencia, que puede empeorar la evolución de éste síndrome epiléptico. Pero también se ha descrito la misma consecuencia con el empleo de VPA y PB<sup>(7,56,58)</sup>.

Quizás la conclusión más acertada sea considerar que no existe ningún fármaco que se halle libre de riesgos y que en caso de decidir el empleo de alguno de ellos, se opte por aquel con el que el se tenga más experiencia, incluyendo la CBZ aunque en éste caso extremando las precauciones por si aparecen las complicaciones que más adelante se especificaran<sup>(7,49,51-56,61)</sup>.

## DECISIÓN SOBRE LA DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Se han expresado diferentes opiniones al respecto, pudiendo aceptar como las más usuales algunas de las tres las siguientes: a) mantener el tratamiento entre 1 y 2 años; b) mantener el tratamiento hasta que se normaliza el registro EEG; c) mantener el tratamiento hasta la edad de 16 años<sup>(49)</sup>.

En la revisión de Loiseau<sup>(51)</sup> se considera la edad de la última crisis y se especifica que la media son los 9 años, con rango entre 3 y 17 años. En la publicación de Bouma<sup>(61)</sup> se determina que el 14,2% de los pacientes tienen una recaída del proceso cuando se suspende el tratamiento. Por ello se ha insistido en no suspender el tratamiento hasta que no desaparecen las puntas rolándicas, pero más recientemente Lerman<sup>(60)</sup> aconseja seguir un criterio clínico, retirando la medicación después de un período de control de crisis de 1 a 2 años, incluso antes de que se normalice el EEG.

En conclusión, la decisión debe adoptarse teniendo en cuenta el caso clínico en su conjunto, y puede ser muy acertada la opinión de Loiseau al sugerir que es preferible mantener la medicación hasta la edad de 14 – 16 años como mínimo, en pacientes psicológicamente frágiles<sup>(54)</sup>.

## FORMAS ATÍPICAS

Merece especial atención el síndrome descrito por Aicardi y Chevrie<sup>(11)</sup> a principios de la década de los 80, la EBAI, que aún no se ha sido incluido dentro de la clasificación internacional de la ILAE<sup>(1)</sup>, como tantos otros síndromes epilépticos infantiles, algunos de los cuales se han ido mencionando, lo que en definitiva viene a traducir la imperiosa necesidad de una revisión de ésta clasificación, especialmente desde que la investigación genética ha dado lugar a un nuevo enfoque de la epileptología<sup>(12,13)</sup>.

La EBAI se instaura entre los 2 y 6 años de edad, sin diferencia de sexo, asentando sobre pacientes con un desarrollo psicomotor normal, con crisis parciales durante el sueño al comienzo del proceso, con características superponibles a las descritas en la EBICT, para asociarse crisis tónico-clónicas en vigilia con relativa rapidez. Esta situación se complica con crisis de ausencia, mioclónicas masivas y atónicas, que provocan pérdida de tono postural, todas las cuales evoluciona en racimos, con periodos más o menos prolongados de control clínico. La progresión madurativa es normal, sin aparecer alteraciones neuropsicológicas, aunque es frecuente detectar déficit de rendimiento escolar. El EEG de vigilia traduce una actividad bioeléctrica cerebral de fondo normal, con actividad paroxística sobre ambas regiones centrales, semejante a la que se encuentra en la EBICT. En épocas de gran actividad convulsiva aparecen salvas de complejos

p-o a 3 Hz. breves y frecuentes, de localización difusa, que no se asocian a manifestación clínica, o a lo sumo a microausencias o a crisis atónicas. El EEG de sueño, especialmente en las fases de gran actividad crítica, muestra complejos de p-o lentos a 1-1,5 Hz, simétricos, que recuerdan a los hallazgos de otro síndrome epiléptico, la epilepsia con punta-onda continua en el sueño lento (EPOCS)<sup>(64)</sup>. Estas anomalías varían de un registro a otro y pueden llegar a remitir, aunque no siempre, en los períodos de mejoría y/o control clínico.

Remite al llegar a la pubertad, aunque en algunas ocasiones en las primeras fases de la enfermedad la evolución puede ser problemática, con elevada repetición de crisis en racimos. Ya se ha mencionado que éste síndrome no está incluido en la clasificación de la ILAE<sup>(1)</sup>, e incluso Tassinari<sup>(65)</sup> lo interpreta como una variante semiológica de la EPOCS.

Existen otros dos síndromes epilépticos en los que la definición neurofisiológica puede traducir una POCS, igual que en la EBAI, uno es la ya mencionada EPOCS y el otro el Síndrome de Landau-Kleffner (SLK)<sup>(66)</sup>. El primero consiste en un estado de mal EEG subclínico inducido por el sueño, con una punta-onda continua en el sueño lento (POCS) que abarca un mínimo del 85% de la duración del mismo, asociándose un evidente deterioro neuropsicológico y conductual, así como crisis epilépticas, aunque éstas son las que menor significado semiológico tienen en el cuadro. El segundo (SLK) es conocido con la denominación de Afasia epiléptica adquirida, mostrando toda su personalidad clínica en la instauración de una afasia, precedida no siempre por crisis epilépticas, con registro EEG muy semejante al descrito en la EBICT en las primeras fases, para posteriormente dar lugar a un patrón de POCS, de gran semejanza al que venimos comentando.

Está bastante extendido y aceptado el criterio que considera los tres procesos como un mismo cuadro, con diferente grado de expresividad clínica<sup>(67)</sup>, pero con semejante cobertura neurofisiológica, la POCS.

La relación fisiopatogénica entre la EBICT y éstos tres síndromes (EBAI, EPOCS y SLK) es asimismo un tema de debate, aceptando algunos autores que la epilepsia rolándica puede evolucionar hacia una u otra forma, con las implicaciones neuroevolutivas que ello comporta, tanto bajo el punto de vista estrictamente epileptológico, como por las repercusiones que se instauran sobre el lenguaje y madu-

**TABLA I.** CARACTERÍSTICAS SEMIOLÓGICAS GENERALES DE LA EPILEPSIA BENIGNA DE LA INFANCIA CON PUNTA CENTROTROPICAL

	Valores
<b>Edad de presentación</b>	
Límites habituales	2-12 años
Límite de edad excepcional	< 2 años
Máxima incidencia	4-10 años
<b>Diferencia de sexo :</b>	
Varón / Mujer	3:2
<b>Antecedentes familiares :</b>	
Crisis febriles	6-10%
Crisis epilépticas (parciales – generalizadas)	15-70%
EEG :paroxismos rolándicos	50-70%
<b>Antecedentes personales :</b>	
Crisis febriles previas	7-20%
<b>Localización de las crisis :</b>	
Crisis parciales	67-92%
Crisis unilaterales	5-14%
Crisis generalizadas	4-19%
<b>Morfología evolutiva de las crisis</b> (fases sucesivas de las crisis) :	
Inicio somato-sensitivo orofacial	1º
A continuación crisis tónico-clónica facial unilateral	2º
Afectación motora buco-faríngeo-laríngea	3º
Instauración de fase anártrica (más usual en los de menor edad)	4º (40%)
Emisión de saliva por déficit de deglución	5º
No pérdida de conciencia (salvo si se generaliza)	6º
Frecuente vómito al finalizar la crisis	7º
<b>Duración de la crisis</b>	
Breves (1 a 2 minutos)	85-90%
Prolongadas (estado de mal)(más frecuente en los de menor edad)	3-10%
En vigilia más breves que en sueño	
<b>Cronología de las crisis</b>	
Durante el sueño	60-80%
Durante la vigilia	20-30%
Durante la vigilia y el sueño	8-18%
<b>Recurrencia de la crisis</b>	
Crisis única	10-30%
Crisis esporádicas	60%
Crisis frecuentes (habitualmente en “racimos”)	20%
<b>Datos semiológicos a recordar</b>	
No todos los síntomas y signos clínicos son obligados	
Mayor afectación motora de m. superior que inferior	
Crisis en “racimos” en los casos con alta recurrencia	
Predominio en primavera e inicio del verano	
Crisis diurnas más breves	
Crisis en sueño (al inicio o final del mismo)	
Anartria más frecuente en los pacientes de menor edad	

ración neuropsicológica de los pacientes<sup>(8)</sup>. Por tanto entraríamos en el capítulo no de las formas atípicas, sino en el de las complicaciones evolutivas de la EBICT.

Existen otros cuadros que pueden llamar la atención y ser valorados como probables formas atípicas, cuando realmente no lo son. Un ejemplo característico es la epilepsia rolándica autosómica dominante con dispraxia del habla, que es descrita por Scheffer y cols. en 1995<sup>(68)</sup> como un síndrome con muchas semejanzas a la EBICT (crisis nocturnas, parestesias periorales y/o de la mano, componente tónico-clónico hemifacial y/o de extremidades y no pérdida de conciencia) que asocia a las crisis una dispraxia del habla y alteración cognitiva en las últimas generaciones. Se hereda con carácter autosómico dominante. En la familia inicialmente descrita mostraba una penetrancia del 100%, con incremento de la sintomatología en generaciones sucesivas, utilizándose este hecho para explicar el proceso con el concepto de la anticipación genética, con repeticiones anormales de un triplete de nucleótido<sup>(12,13)</sup>.

## COMPLICACIONES EVOLUTIVAS

La EBICT es considerada una entidad de evolución benigna y autolimitada, de forma que a partir de los 15-16 años de edad desaparece tanto el riesgo de crisis como las manifestaciones del EEG. Sin embargo, Weglage<sup>(69)</sup> en 1997 determina, en una amplia revisión, que la comparación de pacientes portadores de éste síndrome con un grupo control, arroja diferencias de maduración neuropsicológica, conductual e incluso intelectual con significado estadístico, concluyendo con la suposición de estar ante una disfunción interictal de las áreas perisilvianas del lenguaje. Simultáneamente en el meta-análisis publicado por Bouma<sup>(61)</sup> en el que incluye un total de 794 pacientes, se concluye que en los pacientes que debutan con una EBICT resulta imposible predecir en una fase precoz y con certeza el pronóstico de las convulsiones.

Las complicaciones evolutivas pueden aparecer de forma espontánea en algunas ocasiones, aunque en otras ser inducidas por los FAEs utilizados en el tratamiento, circunstancia comentada anteriormente y que aconseja cautela en la prescripción realizada y en la vigilancia neuroevolutiva de esa terapia.

Los cuadros anteriormente mencionados, que se traducen neurofisiológicamente en una punta-onda en el registro de sueño, podrían considerarse una complicación evolutiva, más que como una forma atípica, ya que ésta sería representada por la EBAI y el paso a una EPOCS o a un SLK, sería la transición hacia la auténtica complicación evolutiva.

Otra complicación, aunque menos frecuente es la EBICT que cursa con estado de mal epiléptico, que no evoluciona exclusivamente con estado de mal eléctrico en sueño, sino también con crisis parciales tanto en vigilia como en sueño<sup>(8,70)</sup>. Esta complicación se vincula directamente con el síndrome opercular epiléptico<sup>(71)</sup> (SOE), concepto que puede provocar, nuevamente, una diferencia de criterio entre la posibilidad de aceptarlo como una forma atípica o una complicación de la EBICT, aunque sus características hace más congruente aceptar la segunda de ellas. En éste proceso las crisis epilépticas suelen ser muy precoces, por debajo del límite de los dos años de edad, con las características propias de una EBICT, siendo a partir de los cuatro años cuando se instaura el estado opercular, de forma generalmente poco definida, con tendencia persistente al babeo y dificultades para la vocalización, que en un periodo relativamente corto da lugar a la instauración florida del síndrome, con anartria, babeo, déficit en la deglución, con evolución alterante, con fases de mejoría y empeoramiento que no se relacionan cronológicamente con la instauración de diferentes tratamientos con FAEs convencionales. La evolución tiende a cambiar notablemente con la instauración de tratamiento benzodiacepínico, ya sea diazepam (DZP) o clobazam (CLB). De todos los fármacos inductores de ésta situación es la CBZ la que se considera la más responsable, aunque la aparición del síndrome no se considera directa y exclusivamente relacionada con ella. En las fases de mayor empeoramiento clínico del SOE el registro electroencefalográfico tiende a mostrar un significativo incremento de las alteraciones paroxísticas, con aparición de una POCS, configurando por tanto un estado de mal eléctrico del sueño pero sin alcanzar el 85% de duración del mismo.

Por ello en la actualidad la relación entre el SOE y los síndromes comentados anteriormente (SLK y EPOCS) es aceptada de forma casi unánime, englobando estos casos en el mismo concepto fisiopatogénico<sup>(7,8,67,72)</sup>, llegando incluso Deonna<sup>(73)</sup> a considerar una vinculación neuroanatómico-

funcional entre el SLK y el SOE, atribuyendo el primero a una disfunción del opérculo rolándico posterior y el segundo al opérculo rolándico anterior, que se originaría, en ambos, a partir de la desestructuración del sueño provocada por la POCS.

## CONCLUSIONES

Obviamente la EBICT no debe considerarse de forma inequívoca como un síndrome epiléptico benigno, dado que la evolución de los patrones de maduración psicomotriz, especialmente el lenguaje, así como el nivel de rendimiento escolar, no siempre quedan indemnes.

Se abre un amplio capítulo dentro de las epilepsias parciales benignas, con la descripción de diversos síndromes, destacando aquellos que se inician en el período de lactante, que exige un conocimiento detallado de los mimos para poder establecer un adecuado diagnóstico diferencial.

Paralelamente el enfoque terapéutico exige extremar la cautela, no sólo por la elección entre los diferentes FAEs existentes, sino por la tolerancia y posibilidad de inducir una complicación evolutiva, entre las que deben destacarse todas aquellas que se relacionan con la génesis de un empeoramiento evolutivo del electroencefalograma, la POCS, que puede tener una expresividad clínica diferente, configurándose cada uno de los síndromes anteriormente comentados.

Quizás pueda concluirse con la aseveración de estar ante un síndrome epiléptico usualmente de buena evolución, pero en el que las medidas terapéuticas por un lado y la evolución natural por otro, no están exentas de ofrecer problemas evolutivos de un significado neurológico más profundo y que deben ser bien conocidos para solucionarlos, minimizarlos e incluso evitarlos.

Como colofón a todo lo comentado es conveniente recordar los puntos que definen la semiología clínica y electroencefalográfica de las Epilepsias Parciales Benignas, que Holmes<sup>(6)</sup> sintetiza en doce puntos, los ocho primeros reflejan las características clínicas y los cuatro últimos las electroencefalográficas: 1) Examen neurológico normal; 2) Inteligencia normal; 3) Neuroimagen normal; 4) Historia familiar de convulsiones, especialmente de tipo benigno; 5) Crisis breves y estereotipadas en su manifestación clínica; 6)

Frecuente presentación nocturna de las crisis; 7) Control rápido de las crisis con los FAEs; 8) Frecuente remisión de las crisis durante la adolescencia; 9) EEG con actividad de base normal; 10) EEG con puntas de localización y morfología características; 11) Activación de las alteraciones EEG durante el sueño; 12) Ocasional aparición de descargas de punta-onda generalizadas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; **30**: 389-99.
- Gastaut Y. Un élément déroutant de la semiologie électroencephalographique : les pointes prérolandiques sans signification focale. *Rev Neurol* 1952; **87**: 488-90.
- Nayrac P, Beaussart M. Les pointes-ondes prérolandiques: Expression EEG très particulière : étude electroclinique de 21 cas. *Rev Neurol* 1958; **99**: 201-20.
- Beaussart M. Benign epilepsy of children with rolandic (centrotemporal) paroxymal foci : a clinical entity. Study of 221 cases. *Epilepsia* 1972; **13** (6): 795-811.
- Kellaway P, Mizrahi EM, Noebels JL. Benign focal epilepsies of childhood : Genetically determined pathophysiology. Report of an International workshop. *Epilepsia* 2000; **41** (8): 1049-50.
- Holmes GL. Clinical spectrum of benign focal epilepsies of childhood. *Epilepsia* 2000; **41** (8): 1051-2.
- Prats Viñas JM. ¿Debemos tratar siempre la epilepsia benigna de la infancia? *An Esp Pediatr* 1999; **51** (1): 1-3.
- Fejerman N, Caraballo R, Tenenbaum SN. Evoluciones atípicas de la epilepsia parcial benigna de la infancia con espigas centrotemporales. *Rev Neurol* 2000; **31** (4): 389-96.
- Nieto Barrera M. Epilepsias y síndromes epilépticos parciales idiopáticos. En: Nieto Barrera M, Pita Calandre E (eds.). Epilepsias y síndromes epilépticos en el niño. Granada: Editorial Universidad de Granada; 1993. p. 327-55.
- Hirsch E, Saint-Martin A, Arzimanoglou A. New insights into the clinical management of partial epilepsies. *Epilepsia* 2000; **41** (Suppl. 5): S13-S7.
- Aicardi J, Chevrie JJ. Atypical benign epilepsy of childhood. *Dev Med Child Neurol* 1982; **24** (3): 281-92.
- Casas-Fernández C. Aspectos más recientes de la genética de las epilepsias. *Rev Neurol* 2000; **30** (Suppl. 1): S46-S59.
- Prasad AN, Prasad C, Stafstrom CE. Recent advances in the genetics of epilepsy : insights from human and animal studies. *Epilepsia* 1999; **40** (10): 1329-52.
- Serratosa JM. Genética molecular de las epilepsias: Implicaciones presentes y futuras en la práctica clínica. *Rev Neurol* 1999; **28** (1): 56-60.
- Ryan SG. Partial epilepsy: chinks in the armour. *Nat Genet* 1995; **10** (1): 4-6.
- Whitehouse W, Diebold U, Ress M et al. Exclusion of linkage of genetic focal sharp waves to the HLA región on chromosome 6p in families with benign partial epilepsy with centrotemporal sharp waves. *Neuropediatrics* 1993; **24** (4): 208-10.
- Rees M, Diebold U, Parker K et al. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes and the focal sharp wave trait is not linked to the fragile X regions. *Neuropediatrics* 1993; **24** (4): 211-3.
- Kluger G, Bohm I, Laub MC et al. Epilepsy and fragile X gene mutations. *Pediatr Neurol* 1996; **15** (4): 358-60.
- Musumeci SA, Hagerman RJ, Ferri R et al. Epilepsy and EEG findings in males with fragile X syndrome. *Epilepsia* 1999; **40** (8): 1092-9.
- Vaughn BV, Greenwood RS, Aylsworth AS et al. Similarities of EEG and seizures in del (1) and benign rolandic epilepsy. *Pediatr Neurol* 1996; **15** (3): 261-4.
- Neubauer BA, Fiedler B, Himmelein B et al. Centrotemporal spikes in families with rolandic epilepsy: linkage to chromosome 15q14. *Neurology* 1998; **51** (6): 1608-12.
- Guerrini R, Bonanni P, Nardocci N et al. Autosomal recessive rolandic epilepsy with paroxysmal exercise-induced dystonia and writer's cramp: delineation of the syndrome and gene mapping to chromosome 16p12.11.2. *Ann Neurol* 1999; **45** (3): 344-52.
- Szepietowski P, Rochette J, Berquin P et al. Familial infantile convulsions and paroxysmal choreoathetosis : a new neurological syndrome linked to the pericentromeric region of human chromosome 16. *Am J Hum Genet* 1997; **61** (4): 889-98.
- Nieto Barrera M, Jiménez Ayllón M, López Guerrero A. Epilepsia con paroxismos rolándicos. *An Esp Pediatr* 1978; **11**: 195-204.
- Prats Viñas JM, Garaizar Axpe C. Epilepsias parciales de la infancia. *Rev Esp de Epilepsia* 1990; **5**: 13-25.
- Kellaway P. The electroencephalographic features of benign centrotemporal (rolandic) epilepsy childhood. *Epilepsia* 2000; **41** (8): 1053-6.
- Prince DA. Benign focal epilepsies of childhood: Genetically determined pathophysiology-Epilepsy that comes and goes. *Epilepsia* 2000; **41** (8): 1085-7.
- Anderson AE, Kellaway P. Benign epilepsy with multifocal spikes. *Ann Neurol* 1994; **36**: 535-6.
- Kellaway P. Midline central spikes in 3 Hz spike-and-wave and in benign rolandic epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; **79**: 27.
- Casas-Fernández C. Enfoque diagnóstico del niño con crisis generalizadas. *Rev Neurol* 1998; **26** (150): 311-21.

31. Casas-Fernández C. Generalidades. Historia Clínica. Exploración neurológica. Pruebas complementarias. En: Neurología Pediátrica. Madrid: Ergon; 2000. p. 1-20.
32. Santanelli P, Bureau M, Magauda A et al. Benign partial epilepsy with centrotemporal (or rolandic) spikes and brain lesion. *Epilepsia* 1989; **30** (2): 182-8.
33. Stephani U, Doose H. Benign idiopathic epilepsy and brain lesion. *Epilepsia* 1999; **40** (3): 373-6.
34. Fejerman N. Evoluciones atípicas de las epilepsias parciales benignas en los niños. *Re Neurol* 1996; **24** (135): 1415-20.
35. Ambrosetto G. Unilateral opercular macrogyria and benign childhood epilepsy with centrotemporal (rolandic) spikes. *Epilepsia* 1992; **33** (3): 499-503.
36. Shevell MI, Rosenblatt B, Watters GV et al. "Pseudo-BECS" : intracranial focal lesions suggestive of a primary partial epilepsy syndrome. *Pediatr Neurol* 1996; **14** (1): 31-5.
37. Watanabe K, Yamamoto N, Negoro T et al. Benign complex partial epilepsies in infancy. *Pediatr Neurol* 1987; **3** (4): 208-11.
38. Vigeveno F, Fusco L, Di Capua M et al. Benign infantile familial convulsions. *Eur J Pediatr* 1992; **151** (8): 608-12.
39. Nakazawa C, Tanaka S, Yokoyama H et al. A case with mild subdural hematoma presenting with a transient cluster of convulsions-problems concerning differentiation from benign infantile convulsion and benign complex partial epilepsies in infancy. *No To Hattatsu* 2000; **32** (4): 328-33.
40. Capovilla G, Beccaria F. Benign partial epilepsy in infancy and early childhood with vertex spikes and waves during sleep: a new epileptic form. *Brain Dev* 2000; **22** (2): 93-8.
41. Okumara A, Hayakawa F, Kuno K et al. Benign partial epilepsy in infancy. *Arch Dis Child* 1996; **74** (1): 19-21.
42. Capovilla G, Giordano L, Tiberti S, et al. Benign partial epilepsy in infancy with complex partial seizures (Watanabe's syndrome): 12 non-Japanese new cases. *Brain Dev* 1998; **20** (2): 105-11.
43. Carrera B, Berrade S, Yoldi ME et al. Epilepsia parcial benigna familiar de la infancia temprana. *Rev Neurol* 1998; **26** (154): 1013-4.
44. Watanabe K, Okumura A. Benign partial epilepsies in infancy. *Brain Dev* 2000; **22** (5): 296-300.
45. Okumura A, Hayakawa F, Kato T et al. Early recognition of benign partial epilepsy in infancy. *Epilepsia* 2000; **41** (6): 714-7.
46. Loiseau P, Orgogozo JM. An unrecognized syndrome of benign focal epileptic seizures in teenagers? *Lancet* 1978; **2** (8099): 1070-1.
47. Caraballo R, Galicchio S, Grañana N et al. Convulsiones parciales benignas de la adolescencia. *Rev Neurol* 1999; **28** (7): 669-71.
48. Caraballo R, Cersósimo R, Fejerman N. Idiopathic partial epilepsies with rolandic and occipital spikes appearing in the same children. *J Epilepsy* 1998; **11**: 261-4.
49. Bourgeois BF. Drug treatment of benign focal epilepsies of childhood. *Epilepsia* 2000; **41** (8): 1057-8.
50. Rufo-Campos M. Epilepsias parciales en la infancia. *Rev Neurol* 2000; XXXVIII Reunión de la LECE (Separata), 63-70.
51. Loiseau P, Duché B, Cordova S et al. Prognosis of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a follow-up study of 168 patients. *Epilepsia* 1988; **29** (3): 229-35.
52. Ambrosetto G, Tassinari CA. Antiepileptic drug treatment of benign childhood epilepsy with rolandic spikes: is it necessary? *Epilepsia* 1990; **31** (6): 802-5.
53. Ambrosetto G, Giovanardi Rossi P, Tassinari C. Predictive factors of seizure frequency and duration of antiepileptic treatment in rolandic epilepsy : a retrospective study. *Brain Dev* 1987; **9** (3): 300-4.
54. Loiseau P. Idiopathic and benign partial epilepsies of childhood. En: Wyllie E (ed.). The treatment of epilepsy. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995; p. 442-50.
55. Garaizar C, Prats JM. Factores que influyen en la instauración del tratamiento anticonvulsivo en la epilepsia parcial benigna de la infancia. *Rev Neurol* 2000; **30** (4): 381.
56. Garaizar Axpe C, Pérez-García J, Gil-Antón J et al. Fracaso terapéutico, tratamiento y no tratamiento de la epilepsia infantil. *Rev Neurol* 1998; **27** (157): 463-6.
57. Takeuchi Y, Matsushita H, Yamazoe I et al. Clinical study on localization-related epilepsy in infancy without underlying disorders. *Pediatr Neurol* 1998; **19** (1): 26-30.
58. Chadwick D. Do anticonvulsants alter the natural course of epilepsy? Case for early treatment is not established. *Br Med J* 1995; **310** (6973): 177-8.
59. Beaussart M, Faou R. Evolution of epilepsy with rolandic paroxysmal foci: a study of 324 cases. *Epilepsia* 1978; **19** (4): 337-42.
60. Lerman P, Kivity S. Benign focal epilepsy of childhood: a follow-up of 100 recovered patients. *Arch Neurol* 1975; **32** (4): 261-4.
61. Bouma P, Bovenkerk A, Westendorp R et al. The course of benign focal epilepsy of childhood with centrotemporal spikes: a meta-analysis. *Neurology* 1997; **48**: 430-7.
62. Bourgeois B, Brown L, Pellock J et al. Gabapentin (Neurontin) monotherapy in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECS): a 36-week, double-blind, placebo-controlled study. Kansas City, MO: AED; 1998.
63. Rating D, Wolf C, Bast T. for the Sulthiame Study Group. Sulthiame as monotherapy in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes : A 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2000; **41** (10): 1284-8.
64. Patry G, Lyagoubi S, Tassinari CA. "Electrical status epilepticus" induced by sleep in children. *Arch Neurol* 1971; **24**: 242-52.



65. Tassinari CA, Bureau M, Dravet C et al. Epilepsie avec pointes-ondes continues pendant le sommeil lent. En: Roger J, Dravet C, Bureau M, Dreifuss FE, Wolf P (eds.). Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent. John Libbey Eurotext. London-Paris; 1984. p. 198-209.
66. Landau WM, Kleffner FR. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology* 1957; 7: 523-30.
67. Nieto Barrera M, Aguilar Quero F, Montes E et al. Síndromes epilépticos que cursan con complejos punta-onda continuos durante el sueño lento. *Rev Neurol* 1997; 25 (143): 1045-51.
68. Scheffer IE, Jones L, Pozzebon M et al. Autosomal dominant rolandic epilepsy and speech dyspraxia: a new syndrome with anticipation. *Ann Neurol* 1995; 38: 633-42.
69. Weglage J, Demsky A, Pietsch M et al. Neuropsychological, intellectual and behavioral findings in patients with centrotemporal spikes with and without seizures. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 646-51.
70. Fejerman N, Di Blasi AM. Status epilepticus of benign partial epilepsies in children : report of two cases. *Epilepsia* 1987; 28: 351-5.
71. Prats JM, Garaizar C, García-Nieto ML et al. El síndrome opercular epiléptico: una forma peculiar de epilepsia parcial benigna de la infancia con paroxismos rolándicos. *Rev Neurol* 1999; 29 (4): 375-80.
72. Casas-Fernández C. Lenguaje y epilepsia. *Rev Neurol Clin* 2000; 1: 103-14.
73. Deonna TW, Roulet E, Fontan D et al. Speech and oromotor deficits of epileptic origin in benign partial epilepsy of childhood with rolandic spikes (BPERS). Relationship to the acquired aphasia-epilepsy syndrome. *Neuropediatrics* 1993; 24: 83-7.

## Revisión

---

# Aspectos actuales de las neuropatías hereditarias motoras y sensitivas (NHMS)

R. PALENCIA

*Neuropediatra. Prof. Titular de Pediatría. Facultad de Medicina. Valladolid.*

### RESUMEN

Las neuropatías hereditarias motoras y sensitivas constituyen un amplio grupo de situaciones, con máxima expresividad clínica en la edad adulta pero cuyo comienzo puede acontecer en la infancia –a veces de manera solapada– por lo que compete al pediatra su diagnóstico en edades precoces para poder establecer el correspondiente consejo genético.

En esta aportación se realiza una revisión actualizada en la que se comentan algunas de las clasificaciones utilizadas, se analizan las diversas variantes según la herencia y la clínica y se describen los aspectos genéticos más recientes siguiendo las aportaciones realizadas en la literatura.

**Palabras clave:** Neuropatías hereditarias motoras y sensitivas; Enfermedad de Charcot- Marie-Tooth; Enfermedad de Déjerine-Sottas.

---

### ABSTRACT

Hereditary motor and sensory neuropathies form a wide group of conditions in which clinical expressivity is maximal in adults but whose onset may occur in childhood –sometimes in a concealed way. That is why their diagnosis at an early age rests on the pediatrician who should provide appropriate genetic counseling.

This report is an updated review of these diseases, in which some of the classifications used are commented, the various forms according to heredity and clinical manifestations are analyzed, and most recent genetic issues published in the literature are described.

**Key words:** Hereditary motor and sensory neuropathies; Charcot-Marie-Tooth disease; Déjerine-Sottas disease.

---

### INTRODUCCIÓN

En 1886 Charcot y Marie en Francia y Tooth en Inglaterra, describen pacientes con una forma hereditaria de atrofia peroneal, con debilidad progresiva y atrofia de los músculos distales, que comienza en los pies y parte baja de las piernas para progresar a las manos y antebrazos. A esta entidad se la ha conocido como enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT). Más tarde, Déjerine y Sottas describen la “neuritis intersticial hipertrófica y progresiva”, que se conoce con el nombre de dichos autores.

El considerar a estos dos procesos como situaciones diferentes o como expresión de una entidad única ha sido objeto de numerosas controversias. Mediante el estudio de la velocidad de conducción nerviosa (VC) se realizó un intento de clasificación, ya que esta técnica demostró que cuadros que eran clínicamente semejantes podían presentar diferencias en la VC, lo que indicaba que proba-

*Correspondencia:* R. Palencia. Colón, 8, 4º A. 47005 Valladolid.  
*Correo electrónico:* palenciar@usuarios.retecal.es  
*Recibido:* Febrero 2003. *Aceptado:* Marzo 2003

TABLA I. CLASIFICACIÓN SIMPLIFICADA DE LAS NHMS<sup>(7)</sup>


---

**A. Neuropatías hereditarias motoras-sensitivas (NHMS)**

- NHMS I (antigua enfermedad de CMT)
  - Herencia autosómica dominante
  - Velocidad de Conducción (VC) muy descendida (desmielinización)
- NHMS II (antigua CMT)
  - Herencia autosómica dominante o recesiva
  - V C normal o poco descendida (afectación neuronal)
- NHMS III (antigua Déjerine-Sottas)
  - Herencia autosómica recesiva
  - V C muy descendida (desmielinización)
  - Inicio en edades tempranas (lactante)

**B. Neuropatías hereditarias sensitivas (NHS)**

- NHS I (acropatía mutilante)
  - Herencia autosómica dominante
- NHS II (neuropatía sensitiva congénita)
  - Herencia autosómica recesiva
- NHS III (síndrome de Riley-Day)
  - Herencia autosómica recesiva
- NHS IV (insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis)
  - Herencia autosómica recesiva
- NHS V (neuropatía sensitiva congénita con pérdida selectiva de las fibras mielinizadas pequeñas)

---

blemente su sustrato anatómico era diferente, y este hecho se confirmó con los estudios patológicos tras la práctica de biopsia. Al tiempo se puso de manifiesto que muchos padres, aparentemente sanos, mostraban alteraciones de la VC. La prevalencia de estos cuadros en la población es de 1/2500.

## CLASIFICACIÓN

Las NHMS constituyen un grupo heterogéneo de trastornos que difieren tanto desde el punto de vista clínico como genético. Combinando estudios clínicos, electrofisiológicos y la anatomía patológica de la biopsia del nervio, se diferenciaron dos grandes tipos: un tipo desmielinizante (HMSN tipo I o CMT1, con velocidad de conducción inferior a 38 m/sg) y un tipo neuroaxonal (HMSN tipo II o CMT 2, con velocidad de conducción superior a 38 m/sg)<sup>(1,2)</sup>, si bien cada uno de estos grupos puede subdividirse en otros varios (3). Así se efectuaron diversas clasificaciones<sup>(4-8)</sup> (Tablas I, II, III y IV); algunas publicaciones recientes<sup>(9)</sup> revisan ampliamente el tema.

TABLA II. CLASIFICACIÓN DE LA NHMS<sup>(6)</sup>


---

**A. Por defectos de la PMP-22**

- NHMS tipo Ia/III, con duplicación de 1,5 mb en 17p11.2 o mutaciones puntuales de PMP22
- NH con sensibilidad a la presión, con delección de 1,5 mb en 17p11.2 o mutaciones puntuales de PMP22

**B. Por defectos de P0 (MPZ)**

- MHMS tipo Ib\*/III (mutaciones puntuales)

**C. Por defectos de la conexina 32**

- MHMS ligada a X (mutaciones puntuales)\*\*

**D. Sin conocimiento de los defectos genéticos**

- NHMS I (enfermedad de Charcot-Marie-Tooth hipertrófica)
  - Ic (autosómica dominante)
  - Autosómicas recesivas (locus en 8q13.21: tipo Id)\*\*\*
- NHMS II (enfermedad de Charcot-Marie-Tooth neuronal)
  - IIa (autosómica dominante: 1p. Otros locus no conocidos)
  - Autosómica recesiva
  - Forma infantil severa (autosómica recesiva)
- NHMS III (enfermedad de Déjerine Sottas, neuropatía hipomielinizante congénita)
  - Es un grupo heterogéneo con probable herencia autosómica recesiva
- NHMS ligadas a X
  - Formas complejas (con atrofia óptica, sordera, retinitis pigmentaria)

---

Con posterioridad a la aportación de Harding<sup>(6)</sup> se han descrito nuevos locus génicos: \*Ib(1q22-23); \*\*Xq13.1; \*\*\*NHMS I hipertrófica (recesiva): (5q23.33 y 8q24)

---

La NHMS I (CMT1) es la forma más frecuente y se caracteriza por una disminución de la velocidad de conducción nerviosa (inferior a 38 m/sg) y la aparición de los bulbos de cebolla en la biopsia del nervio periférico por la desmielinización y remielinización del nervio<sup>(10)</sup>. La NHMS II (CMT2) cursa con velocidad de conducción normal o casi normal y disminución del número de axones mielinizados, sin evidencia de desmielinización y remielinización, pero con signos de degeneración axonal importante.

Las formas desmielinizantes muestran un amplio rango de severidad clínica y el tipo severo de comienzo en la infancia (NHMS III o CMT3) suele designarse como enfermedad de Déjerine-Sottas<sup>(11,12)</sup> y presentan también una importante reducción de la VC, imagen en bulbos de cebolla y desmielinización en la biopsia del nervio periférico, junto con una hipomielinización.

TABLA III. NEUROPATÍAS HEREDITARIAS MOTORAS Y SENSITIVAS (NHMS): FORMAS DE HERENCIA DOMINANTE

Tipo	Patología	V de C nerviosa	Herencia	Localización genética	Gen
NHMS Ia	Desmielinización Bulbos cebolla	Disminuida	AD	17p11.2	PMP22
NHMS Ib	Desmielinización Bulbos Cebolla	Disminuida	AD	1q21-q23	Po
NHMS Ic	Desmielinización Bulbos de cebolla	Disminuida	AD	Desconocida	Desconocido
NHMS IIa	Axonal	Normal o algo reducida	AD	1p35-p36	Desconocido
NHMS IIb	Axonal	Normal o algo reducida	AD	3q13-q22	Desconocido
NHMS IIc	Axonal	Normal o algo reducida	AD	Desconocida	Desconocido
NHMS IId	Axonal	Normal o algo reducida	AD	7p14	Desconocido
CMTX1	Desmielinización Bulbo cebolla Axonal	Reducida	D ligada X	Xq12-q13	Cx32
NHMS III o Dejerine-Sottas	Hipomielinización Bulbos cebolla	Muy reducida	AD	17p11.2	PMP22
			AD	1q21-q23	Po
			AD	8qter	Desconocido
NHPP	Desmielinización Engrosamientos	Disminuida	AD	17p11.2	PMP22

La heterogeneidad clínica de estas situaciones se evidencia, asimismo, a nivel genético. La herencia más habitual es la autosómica dominante pero también se presenta la autosómica recesiva y la herencia ligada a X<sup>(13-15)</sup>.

### Formas con herencia autosómica dominante

#### NHMS I (CMT 1)

Es la forma más habitual de la enfermedad y se origina por mutaciones en alguno de los varios genes que se expresan en las células de Schwann, células que producen la mielina de los nervios periféricos; los estudios genéticos han permitido identificar variantes, con esta herencia autosómica dominante, con un locus genético distinto. El primer subgrupo, NHMS Ia (CMT 1a), tiene el locus en 17p11.2<sup>(16-21)</sup>, donde se localiza el gen de la proteína periférica de mielina 22 (PMP22), el cual codifica una de las proteínas más importantes del sistema nervioso periférico, y la alteración genética es una duplicación de 1,5Mb DNA, que se observa en el 70-85% de los pacientes de CMT 1. En estos pacientes se aprecia un retraso en la regeneración asociada a la mielinización, así como importantes alteraciones del citoesqueleto<sup>(22)</sup>. Se han descrito otras muta-

ciones que dan lugar a formas atípicas de NHMS Ia (CMT 1a)<sup>(23)</sup>; en una pequeña proporción de pacientes existen mutaciones puntuales, incluyendo las mutaciones Trembler y Trembler-J<sup>(20,24)</sup>. Una variante menos frecuente de CMT 1, la CMT 1b, se origina por mutaciones del gen de la proteína de mielina cero -P0- (también conocida como MPZ - myelin protein zero) cuyo locus se encuentra en 1q21-q23 y codifica la mayor proteína de mielina del sistema nervioso periférico<sup>(25,26)</sup>; en esta forma, de expresividad clínica variable<sup>(27)</sup>, se ha señalado un efecto beneficioso de los corticoides, por lo que a veces se confunde con una polineuropatía crónica desmielinizante<sup>(28)</sup>. Otra variante de CMT1 menos habitual se relaciona con mutaciones puntuales en el gen 2 de respuesta precoz del crecimiento (EGR-2) o krox 20, que codifica un factor de transcripción del zinc que interviene en la mielinización<sup>(29)</sup>. Se han descrito otras mutaciones<sup>(30)</sup>, una de las cuales origina un cuadro que asocia un engrosamiento del nervio trigémino<sup>(31)</sup>. Otras variantes, como la NHMS Ic, están ligadas a loci genéticos aún desconocidos.

También se han descrito mutaciones del gen de la P0 en la NHMS III (enfermedad de Déjerine-Sottas)<sup>(32,33)</sup>, entidad

TABLA IV. NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS<sup>(8)</sup>

<p><b>Tipo 1 (Desmielinizantes):</b> Descenso de la V de C motora, desmielinización de las fibras mielínicas y crecimiento hipertrófico de las células de Schwann (bulbos de cebolla)</p> <p><i>Autosómicas dominantes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CMT 1A (duplicación 17p11.2) (mutaciones del gen PM22)</li> <li>- CMT 1B (mutación del gen MPZ de la mielina en 1q22-23)</li> <li>- CMT 1C (No A/no B)</li> <li>- Mutación EGR 2</li> </ul> <p><i>Autosómicas recesivas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CMT 4A (ligada al cromosoma 8q13-q21.1) (forma tunecina)</li> <li>- CMT 4B (ligada a 11q23)</li> <li>- CMT 4C (ligada a 5q23-33) (forma clásica)</li> <li>- CMT Lom (ligada a 8q24) (asocia sordera)</li> </ul> <p><b>Tipo 2 (Axonal):</b> V de C normal o mínimamente descendida y atrofia axonal primaria con mínima afectación de la mielina)</p> <p><i>Autosómicas dominantes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CMT 2A (ligada a 1p35-35)</li> <li>- CMT 2B (ligada a 3q13-22)</li> <li>- CMT 2C (síndrome de Young y Harper, con paresia de cuerdas vocales)</li> <li>- CMT 2D (ligada a 7p14)</li> </ul> <p><i>Autosómicas recesivas</i> (ligadas a 1q21, 2q21.3)</p> <p><b>Otras variantes</b></p> <p><i>CMT ligada a X</i></p> <p>Mutaciones en la conexina 32</p> <p><i>Neuropatía hipomielinizante congénita</i></p> <p>Mutaciones en PMP 22, PO, EGR 2</p> <p><i>Neuropatías familiares relacionadas con el CMT</i></p> <p>Neuropatía familiar con susceptibilidad la presión, duplicación y mutación puntual PMP 22 (17p11)</p> <p>Neuralgia amiotrófica hereditaria ligada a 17q24-25</p> <p><i>Neuropatía hereditaria motora distal</i></p> <p>Tipo II, autosómico dominante con locus en 12q24</p> <p>Tipo V, autosómico dominante con locus en 7p</p>
---

que se considera como una variante severa de NHMS I<sup>(34)</sup>, mutaciones que, asimismo, se han encontrado en la hipomielinización congénita<sup>(26)</sup>. Una de las mutaciones descritas es la Cys (98) Tyr en el dominio extracelular de la P0<sup>(35)</sup>. Diversos estudios más recientes han confirmado la heterogeneidad clínica de las mutaciones de los genes de la mielina y así se han descrito mutaciones en el gen de respuesta 2 de crecimiento precoz (EGR2) tanto en la NHMS I y en la hipomielinización congénita<sup>(36)</sup> como en pacientes con el fenotipo Dejerine-Sottas (NHMS III)<sup>(37)</sup>. Se discute si la

enfermedad de Dejerine-Sottas es una entidad real y para algunos<sup>(38)</sup> sólo la neuropatía con hipomielinización debe considerarse como NHMS III a.

Existen familias que no ligan con 17p11.2 (NHMS Ia o CMT 1a) ni con 1q21-q23 (NHMS Ib o CMT 1b), lo que confirma la heterogeneidad genética de la enfermedad de CMT. Se sospecha que otro locus, toda vía no identificado, responsable de NHMS Ic, puede estar en el cromosoma 8<sup>(39)</sup> ya que aquí se ha identificado el de la enfermedad de Dejerine Sottas.

#### NHMS II

De la forma axonal de NHMS, asimismo con herencia autosómica dominante, se han identificado hasta ahora al menos tres loci que se encuentran en 1p35-36 (NHMS IIa) (CMT 2A)<sup>(40)</sup>, 3q13-22 (NHMS IIb) (CMT 2B)<sup>(41,42)</sup> y 7p14 (NHMS IIc) (CMT 2D)<sup>(43)</sup>. Se ha identificado una cuarta forma que cursa con debilidad del diafragma y cuerdas vocales, junto a neuropatía axonal (CMT 2C o síndrome de Young y Harper), que es genéticamente distinta de los tipos IIa, IIb y IIc, por lo que existen al menos 4 variedades genéticamente distintas de la NHMS autosómica dominante<sup>(44)</sup>. Por otra parte en familias con NHMS II también se ha descrito el ligamiento y mutación de la Po<sup>(45)</sup>.

#### Formas con herencia autosómica recesiva

Aunque en las familias con CMT el patrón de herencia más habitualmente encontrado es el autosómico dominante, también se han descrito casos de herencia recesiva, en especial en familias consanguíneas<sup>(46)</sup>, para las que se han asignado varios loci génicos. Uno de ellos en 8q13-22.1, responsable de la NHMS IVa (CMT 4A)<sup>(47)</sup>, de comienzo más precoz, curso rápidamente progresivo y moderada disminución de las velocidades de conducción nerviosa. Otro locus se localiza en 11q23<sup>(48)</sup>, responsable de una neuropatía desmielinizante severa con fallecimiento en la 4<sup>a</sup>-5<sup>a</sup> década de la vida (CMT 4B). Un tercer locus, en 8q24<sup>(49)</sup>, origina la CMT Lom, una neuropatía severa con sordera (neuropatía auditiva)<sup>(50,51)</sup>, en la que hay alteración de la comprensión del lenguaje y las pruebas vestibulares muestran una ausencia de la respuesta calórica<sup>(52)</sup>; un cuarto locus se ha identificado en 5q23-33<sup>(53)</sup>, responsable de la CMT 4C (forma clásica), con un comienzo precoz, esco-

lisis rápidamente progresiva y neuropatía relativamente benigna<sup>(54)</sup>.

También se han descrito casos de enfermedad de Dejerine-Sottas con herencia recesiva, con mutaciones en el gen PMP22<sup>(55)</sup> y casos esporádicos en relación con mutaciones de novo en PMP22, MPZ y EGR2<sup>(37)</sup>. Una variante de NHMS de herencia autosómica recesiva asocia glaucoma juvenil y no se relaciona con los genes MPZ, PMP22, Cx32 o EGRL<sup>(56)</sup>.

### Formas con herencia ligada a X

Los defectos genéticos en las familias con fenotipo y velocidad de conducción intermedias entre los tipos de NHMS I y NHMS II (NHMS "intermedias") no son bien conocidos pero se había sugerido que la mayoría, sino todas, son ligadas a X (HMSN-X)<sup>(6)</sup>.

Cerca del 20% de NHMS I son ligadas a X<sup>(57)</sup>. Esta forma tiene un fenotipo que recuerda a la forma NHMS I –algunos casos muestran afectación discreta del sistema nervioso central<sup>(58)</sup>–, con disminución de la velocidad de conducción y hallazgo de desmielinización. La expresión clínica en mujeres portadoras es muy variable, desde formas asintomáticas con V C normal hasta casos con afectación clínica evidente y con VC disminuida. El locus se encuentra en Xq12-13 y se han propuesto diversos genes de esta región como responsables de la enfermedad, y en varios pacientes se han identificado alteraciones en la región de la *conexina* 32 (Cx32 o GJB1)<sup>(59)</sup> y más tarde se confirmó<sup>(60,61)</sup> que el Cx32 es el gen responsable de esta variante denominada CMTX1; alguna de las mutaciones descritas reside en el dominio 4 del gen (Asn 205Ser)<sup>(62)</sup> pero el número de las mutaciones conocidas supera las doscientas<sup>(63)</sup> por lo que no es posible proceder, si quiera, a su enumeración. Algunos pacientes con mutaciones en Cx32 presentan sordera sensorial<sup>(64)</sup>.

La Cx32 se expresa en la mielinización de las células de Schwann de los nervios periféricos, el principal lugar de la lesión en la CMTX. Por otra parte, la proteína se expresa, asimismo, en otras membranas de los oligodendrocitos en el sistema nervioso central (SNC) y recientes estudios<sup>(65)</sup> han demostrado la aparición de cuadros clínicos transitorios con ataxia, disartria y debilidad, con hallazgos en la resonancia magnética de anomalías en la sustancia blanca, sobre todo en regiones posteriores, que se resuelven en algunos meses.

## CUADRO CLÍNICO

Si bien esta revisión se dedica, en especial, a comentar los aspectos genéticos de las neuropatías hereditarias, de modo muy breve se tratan algunas aspectos clínicos.

### NHMS I (CMT 1)

Cursa con debilidad distal y atrofia de inicio en la musculatura peroneal, que puede evidenciarse en edades tempranas con trastornos de la marcha (marcha estepante) o torpeza al correr, pudiendo afectar también a los dedos de las manos. Presentan hiporreflexia, pies cavos y engrosamiento de los nervios a la palpación en algunos casos. El grado de afectación es moderado y el paciente mantiene la independencia hasta la vejez. La V C motora está disminuida; la biopsia del nervio sural muestra signos de desmielinización y remielinización con formación de "bulbos en cebolla" que corresponden a los engrosamientos concéntricos de las prolongaciones de las células de Schwann.

Los enfermos con CMT tienen un mayor riesgo de presentar una neuropatía inflamatoria aguda y, si bien esta asociación puede ser pura coincidencia, también puede deberse a una especial susceptibilidad de estos pacientes<sup>(66)</sup>. La hipertrofia de las raíces nerviosas en CMT 1A puede originar una compresión medular<sup>(67)</sup>.

### NHMS II (CMT 2)

La clínica es similar a la de CMT 1, aunque la edad de inicio suele ser más tardía y la musculatura intrínseca de las manos se afecta en menos casos. La V de C motora es normal o casi normal y la biopsia del nervio sural muestra signos de degeneración axonal con conservación de las vainas de mielina. Las raras formas recesivas son más graves que las dominantes<sup>(68)</sup>. Se ha encontrado una asociación entre NHMS II y el síndrome de las piernas inquietas<sup>(69)</sup>.

### NHMS III (para algunos forma de Déjerine-Sottas)

Es similar a las formas severas de CMT 1 pero con inicio más temprano. Suelen ser esporádicas o recesivas, con la V de C muy disminuida y se observa en la biopsia una pérdida de fibras mielinizadas y presencia de bulbos en cebolla.

### Neuropatía hipomielinizante congénita

Para algunos autores este término es sinónimo de la enfermedad de Déjerine-Sottas, quizá una forma más intensa ya que en la biopsia apenas se aprecian fibras mielinizadas. La enfermedad se evidencia ya en el nacimiento con una hipotonía, ausencia de reflejos, llanto débil y debilidad de succión y deglución con dificultades respiratorias.

### Neuropatía hereditaria con parálisis a la presión (NHPP)

Es una afección que se caracteriza por episodios recurrentes de parálisis de aparición brusca y trastornos sensitivos tras leves traumatismos en el nervio<sup>(70,71)</sup>; habitualmente implican al nervio radial o al plexo braquial durante el sueño, a los nervios mediano o cubital tras el apoyo del codo o al ciático poplíteo después de posición de piernas cruzadas. Casi siempre son formas familiares transmitidas de forma autosómica dominante (aunque a veces los pacientes se presentan como casos esporádicos y entonces los padres pueden tener un cuadro subclínico demostrable por el estudio del electromiograma –EMG–). Entre las manifestaciones de estos pacientes se encuentran: pies cavos, escoliosis, alteraciones de la marcha, tortícolis<sup>(72)</sup>, adormecimiento y debilidad de una extremidad<sup>(73)</sup>. Algunos autores<sup>(74)</sup> distinguen las siguientes formas clínicas: neuropatía con síntomas sensoriales de breve duración, recurrentes y posicionales, mononeuropatía progresiva, polineuropatía sensorial crónica, polineuropatía semejante al síndrome de Charcot-Marie-Tooth, polineuropatía recurrente subaguda semejante a la polineuropatía crónica desmielinizante inflamatoria. La mayoría de los pacientes tienen una mutación (delección intersticial de 1,5 megabases) en 17p11.2<sup>(75-78)</sup>, región que contiene el gen PMP22 que codifica para una proteína de la mielina del nervio periférico cuya función no es bien conocida. Esta mutación, como ya se ha comentado, se encuentra en otras neuropatías, y así una duplicación de la misma región origina la enfermedad CMT1 A<sup>(79)</sup>, lo que confirma la heterogeneidad del fenotipo de las mutación 17p11.2<sup>(74)</sup>. La parálisis desaparece pero se va evidenciando una neuropatía lentamente progresiva. El estudio patológico del nervio muestra la típica desmielinización y remielinización como en CMT 1 junto a múltiples dilataciones focales de la vaina

de mielina, espesamientos que se conocen como tomácula<sup>(75)</sup>. Los estudios electrofisiológicos muestran alteraciones<sup>(80)</sup>, con disminución difusa de la velocidad de conducción sensitiva y prolongación de las latencias motoras distales y mientras que rara vez se encuentra una disminución de la V C motora<sup>(81,82)</sup>.

### Tratamiento

La utilización de vectores recombinantes de adenovirus puede ser, en el futuro, una estrategia terapéutica para estas enfermedades<sup>(83)</sup> pero por el momento las medidas disponibles son de tipo sintomático con fisioterapia y ortopedia.

### NEUROPATÍAS HEREDITARIAS SENSITIVAS (NHS)

Las neuropatías hereditarias sensitivas fueron divididas en 5 tipos (NHS I-V). Se comentan los aspectos más destacados.

#### NHS I (acropatía ulceromutilante)

Es la variante con herencia autosómica dominante, con inicio en la 2<sup>a</sup>-4<sup>a</sup> década de la vida, con disminución distal de la sensibilidad, en especial en las extremidades inferiores, afectándose sobre todo la sensibilidad al dolor y a la temperatura, siendo frecuentes las úlceras en los dedos de los pies, con complicaciones infecciosas y osteonecrosis que requieren, a veces, la amputación; su gen asienta en 9q22.1-22.3<sup>(84-86)</sup>, si bien en una familia con neuropatía úlcero-mutilante se ha descrito un locus, que no se relaciona con el citado de la NHS I ni con el de la NHSM II B, en 3q13-22<sup>(41)</sup> y dado que en otras familias no se encuentra relación con los locus citados se supone la existencia de, al menos, un tercer locus<sup>(87)</sup>.

#### Otras variantes

Incluyen la NHS II (neuropatía sensitiva congénita) de herencia autosómica recesiva y gen desconocido, la NHS III (síndrome de Riley-Day) de herencia autosómica recesiva con asiento del gen en el cromosoma 9<sup>(88)</sup>, la NHS IV (insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis), de herencia autosómica recesiva en posible relación con el gen de un factor de crecimiento nervioso<sup>(89)</sup> y la NHS V (neuropatía sen-

sitiva congénita con pérdida selectiva las fibras mielinizadas pequeñas).

## BIBLIOGRAFÍA

- Dyck PJ, Lambert EH. Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. *Arch Neurol* 1968 a; **18**: 603-18.
- Dyck PJ, Lambert EH. Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. *Arch Neurol* 1968 b; **18**: 618-25.
- Dyck PJ, Chance Ph, Lebo R, Carney JA. Hereditary motor and sensory neuropathies. En: *Peripheral Neuropathy*. Vol II. 3ª ed. Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PhA, Poduslo JF, eds. Philadelphia: WB Saunders Co; 1993. p. 1094-136.
- Dyck PJ. Inherited neuronal degeneration and atrophy affecting peripheral motor, sensory and autonomic neurons. En: *Peripheral Neuropathy*. Vol II. Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R, eds. New York: WB Saunders Co; 1975. p. 825-67.
- Dyck PJ. Inherited neuronal degeneration and atrophy affecting peripheral motor, sensory and autonomic neurons. En: *Peripheral Neuropathy*. Vol II. Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R, eds. New York: WB Saunders Co; 1984. p. 1600-55.
- Harding AE. From the syndrome of Charcot, Marie and Tooth to disorders of peripheral myelin proteins. *Brain* 1995; **118**: 809-18.
- Fernández Álvarez E. Genética molecular de las polineuropatías hereditarias. *An Esp Pediatr* 1999; **51**: 456-60.
- Sevilla T. Genética de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1, de las neuropatías focales hereditarias y de las neuropatías hereditarias distales. *Rev Neurol* 2000; **30**: 71-9.
- Stögbauer F. Genética molecular de las neuropatías hereditarias. *Rev Neurol* 2001; **32**: 156-64.
- De Jonghe P, Timmerman V, Nelis V, Martin JJ, Van Broeckhoven C. Charcot-Marie-Tooth disease and related peripheral neuropathies. *J Periph Nerv Syst* 1997; **2**: 370-87.
- Ouvrier R. Correlation between the histopathologic, genotypic, and phenotypic features of hereditary peripheral neuropathies in childhood. *J Child Neurol* 1996; **11**: 133-146.
- Tyson J, Ellis D, Fairbrother U, King RH, Muntoni F, Jacobs J et al. Hereditary demyelinating neuropathy of infancy. A genetically complex syndrome. *Brain* 1997; **120**: 47-63.
- Harding AE, Thomas PK. Autosomal recessive forms of hereditary motor and sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980; **43**: 669-78.
- Bell Ch, Haites N. Genetic aspect of Charcot-Marie-Tooth disease. *Arch Dis Child* 1998; **78**: 296-300.
- Gal A, Mucke J, Theile H, Wieacker PF, Ropers HH, Wienker TF. X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth disease: suggested linkage with a cloned DNA sequence from the proximal Xq. *Hum Genet* 1985; **70**: 38-41.
- Hoogendijk JE, Hensels GW, Zorn I, Valentijn L, Janssen EA, de Visser M et al. The duplication in Charcot-Marie-Tooth disease type 1a spans at least 1100kb on chromosome 17p11.2. *Hum Genet* 1991; **88**: 215-8.
- Lupski JR, de Oca-Luna RM, Slaugenhaupt S, Pentao L, Guzzetta V, Trask BJ et al. DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Cell* 1991; **66**: 219-32.
- Raeymaekers P, Timmerman V, Nelis E, De Jonghe P, Hoogendijk BE, Baas F et al. Duplication in chromosome 17p11.2 in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1a (CMT 1a). The HMSN Collaborative Research Group. *Neuromuscul Disord* 1991; **1**: 93-7.
- Raeymaekers P, Timmerman V, Nelis E, Van Hul W, De Jonghe P, Martin JJ et al. Estimation of the size of the chromosome 17p11.2 duplication in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1a (CMT1a). HMSN collaborative research group. *J Med Genet* 1992; **29**: 5-11.
- Valentijn LJ, Baas F, Wolterman RA, Hoogendijk JE, Van den Boch NH, Zorn I et al. Identical point mutations of PMP22 in Trembler-J mouse and Charcot-Marie Tooth disease type 1A. *Nat Genet* 1992; **2**: 288-91.
- Numakura Ch, Lin Ch, Oka N, Akiguchi I, Hayasaka K. Hemizygous mutation of the peripheral myelin protein 22 gene associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1. *Ann Neurol* 2000; **47**: 101-3.
- Sahenk Z, Chen L, Mendell JR. Effects of PMP22 duplication and deletions on the axonal cytoskeleton. *Ann Neurol* 1999; **45**: 16-24.
- Fabrizi GM, Cavallaro T, Taioli F, Orrico D, Morbin M, Simonati A et al. Myelin uncompaction in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1a with a point mutation of peripheral myelin protein-22. *Neurology* 1999; **53**: 846-51.
- Marrosu MG, Vaccargiu S, Marrosu G, Vannelli A, Chianchetti C, Muntoni F. Charcot-Marie-Tooth disease type 2 associated with mutation of the myelin protein zero gene. *Neurology* 1998; **50**: 1397-401.
- Hayasaka K, Himoro M, Sato W, Takada G, Uyemura K, Shimizu N et al. Charcot-Marie-Tooth neuropathy tipo 1B is associated with mutations of the myelin Po gene. *Nat Genet* 1993; **5**: 31-34.
- Warner LE, Hilz MJ, Appel SH, Killian JM, Kolodry EH, Karpati G et al. Clinical phenotypes of different MPZ (Po) mutations may include Charcot-Marie-Tooth type 1B, Dejerine-Sottas, and congenital hypomyelination. *Neuron* 1996; **17**: 451-60.
- Misu K, Yoshihara T, Shikama Y, Awaki E, Yamamoto M, Hattori N et al. An axonal form of Charcot-Marie-Tooth disease showing distinctive features in association with mutations in the periph-



- ral myelin protein zero gene (Thr124Met or Asp75Val). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; **69**: 806-11.
28. Donaghy M, Sisodiya SM, Kennett R, Mc Donald B, Haites N, Bell C. Steroid responsive polyneuropathy in a family with a novel myelin protein zero mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; **69**: 799-805.
  29. Warner LE, Mancias P, Butler JJ, McDonald CM, Keppen L, Koob KG et al. Mutations in the early growth response 2 (EGR2) gene are associated with hereditary myelinopathies. *Nat Genet* 1998; **18**: 382-4.
  30. Mastaglia FL, Nowak KJ, Stell R, Phillips BA, Edmonston JE, Dorosz SM et al. Novel mutation in the myelin protein zero gene in a family with intermediate hereditary motor and sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; **67**: 174-9.
  31. Shizuka M, Ikeda Y, Watanabe M, Okamoto K, Shoji M. A novel mutation of the myelin Po gene segregating Charcot-Marie-Tooth disease type 1B manifesting as trigeminal nerve thickening. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; **67**: 250-1.
  32. Rautenstrauss B, Nelis E, Grehl H, Pfeiffer RA, Van Broeckhoven C. Identification of a de novo insertional mutation in a patient with a Déjerine-Sottas syndrome (DSS phenotype). *Hum Molec Genet* 1994; **3**: 1701-2.
  33. Hayasaka K, Himoro M, Sawaiishi Y, Nanao K, Takahashi T, Takada G et al. De novo mutation of the myelin Po gene in Dejerine-Sottas disease (hereditary motor and sensory neuropathy type III). *Nat Genet* 1993; **5**: 266-8.
  34. Patel PI, Lupski JR. Charcot-Marie. Tooth disease: a new paradigm for the mechanism of inherited disease. *Trens Genet* 1994; **10**: 128-33.
  35. Fabrizi GM<sup>a</sup>, Cavallaro T, Morbin M, Simonati A, Taioli F, Rizzuto N. Novel mutation of the Po extracellular domain causes a Déjerine-Sottas syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; **66**: 386-9.
  36. Nelis E, Haites N, Van Broeckhoven C. Mutations in the peripheral myelin genes and associated genes in inherited peripheral neuropathies. *Hum Mut* 1999; **13**: 11-28.
  37. Timmerman V, De Jonghe P, Ceuterick C, De Vriendt E, Lofgren A, Nelis E et al. Novel missense mutation in the early growth response 2 gene associated with Dejerine-Sottas syndrome phenotype. *Neurology* 1999; **52**: 1827-32.
  38. Gabreels-Festen A, Gabreels FJ, Jennekens FG. Hereditary motor and sensory neuropathies. Present status of types I, II, and III. *Clin Neurol Neurosurg* 1993; **95**: 93-107.
  39. Ionasescu V, Kimura J, Searby CS, Smith jr WL, Ross MA, Ionasescu R. A Dejerine-Sottas neuropathy family with a gene mapped on chromosome 8. *Muscle Nerve* 1996 a; **19**: 319-23.
  40. Othmane KB, Middleton LT, Loprest LJ, Wilkinson KM, Lennon F, Rozear MP et al. Localization of a gene (CMT2A) for autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease tipe 2 to chromosome 1p and evidence of genetic heterogeneity. *Genomics* 1993; **17**: 370-5.
  41. Kwon JM, Elliott JL, Yee W-C, Ivanovich J, Scavardi NJ, Moolsintong PJ et al. Assignment of a second Charcot-Marie-Tooth type II locus to chromosome 3q. *Am J Hum Genet* 1995; **57**: 853-8.
  42. Auer-Grambach M, De Jonghe P, Wagner K, Verhoeven K, Hartung H-P, Timmerman V. Phenotype-genotype correlations in a CMT2B family with refined 3q13-q22 locus. *Neurology* 2000; **55**: 1552-7.
  43. Ionasescu V, Searby C, Sheffield VC, Roklina T, Nishimura D, Ionasescu R. Autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth axonal neuropathy mapped on chromosome 7p (CMT2D). *Hum Mol Genet* 1996 b; **5**: 1373-5.
  44. Nagamatsu M, Jenkins RB, Schaid DJ, Klein DM, Dyck PJ. Hereditary motor and sensory neuropathy type 2C is genetically distinct from types 2B and 2D. *Arch Neurol* 2000; **57**: 669-72.
  45. Marrosu MG, Vaccargiu S, Marrosu G, Vannelli A, Chianchetti C, Muntoni F. A novel point mutation in the peripheral myelin protein 22 (PMP 22) gene associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Neurology* 1997; **48**: 489-93.
  46. Lupski JR. Recessive Charcot-Marie-Tooth disease. *An Neurol* 2000; **47**: 6-8.
  47. Ben Othmane K, Hentati F, Lennon F, Ben Hamida C, Blel S, Roses AD et al. Linkage of a locus (CMT4A) for autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease to chromosome 8 q. *Hum Mol Genet* 1993; **2**: 1625-8.
  48. Bolino A, Brancolin V, Bono F, Bruni A, Gambardella A, Romeo G et al. Localization of a gene responsible for autosomal recessive demyelinating neuropathy with focally folded myelin sheaths to chromosome 11q23 by homozygosity mapping and haplotype sharing. *Hum Mol Genet* 1996; **5**: 1051-4.
  49. De Jong RR, Dye D, Yanakiev P. Mapping a BAC contig and physical map covering chromosome 8q24, looking for HSMN-lom gene. *Am J Hum Genet* 1998; **63**: A 248.
  50. Kalaydjieva L, Hallmayer J, Chandler D, Savov A, Nikolova A, Angelicheva D et al. Gene mapping in Gypsies identifies a novel demyelinating neuropathy on chromosome 8q24. *Nat Genet* 1996; **14**: 214-7.
  51. Starr A, Picton TW, Sininger Y, Hood LJ, Berlin CI. Auditory neuropathy. *Brain* 1996; **119**: 741-53.
  52. Butinar D, Zidar J, Leonardis L, Popovic M, Kalaydjieva L, Angelicheva D et al. Hereditary auditory, vestibular, motor, and sensory neuropathy in a Slovenian Roma (Gypsy) kindred. *Ann Neurol* 1999; **46**: 36-44.
  53. Le Guern E, Guilbot A, Kessali M, Ravise N, Tassin J, Maisonobe T et al. Homozygosity mapping of an autosomal recessive form of demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease to chromosome 5q23-q33. *Hum Mol Genet* 1996; **5**: 1685-8.
  54. Gabreels-Festen A, van Beersum S, Eshuis L, Le Guern E, Gabreëls F, van Engelen B et al. Study on the gene and phenotypic characterisation of autosomal recessive demyelinating motor and sensory

- neuropathy (Charcot-Marie-Tooth disease) with a gene locus on chromosome 5q23q33. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; **66**: 569-74.
55. Parman Y, Planté-Bordeneuve V, Guiochon-Mantel A, Eraksoy M, Said G. Recessive inheritance of a new point mutation of the PMP22 in Dejerine Sottas disease. *Ann Neurol* 1999; **45**: 518-22.
  56. Kiwaki T, Umehara F, Takashima H, Nekagawa M, Kamimura K, Kashio N et al. Hereditary motor and sensory neuropathy with myelin folding and juvenile onset glaucoma. *Neurology* 2000; **55**: 392-7.
  57. Ionasescu V. X-Linked Charcot-Marie-Tooth neuropathies: from clinical description to molecular genetics. *Muscle Nerve* 1995; **18**: 267-75.
  58. Marques JRW, Sweeney MG, Wood NW, Wroe SJ, Marques W. Central nervous system involvement in a novel connexin 32 mutation affecting identical twins. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; **66**: 803-4.
  59. Bergoffen J, Scherer SS, Wang S, Scott MO, Bone LJ, Paul DL et al. Connexin mutations in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Science* 1993; **262**: 2039-42.
  60. Fairweather N, Bell C, Cochrane S, Chelly J, Wang S, Mostacciolo ML, et al. Mutations in the connexin 32 gene in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease (CMTX1). *Hum Mol Genet* 1994; **3**: 29-34.
  61. Pericak-Vance MA, Barker DF, Bergoffen J, Chance P, Cochrane S, Dahl N et al. Consortium fine localisation of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease (CMTX1): additional support that connexin 32 is the defect in CMTX1. *Hum Hered* 1995; **45**: 121-8.
  62. Bähr M, Andres F, Timmerman V, Nelis ME, van Broeckhoven C, Dichgans J. Central visual, acoustic, and motor pathway involvement in a Charcot-Marie-Tooth family with an Asn205Ser mutation in the connexin 32 gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; **66**: 202-6.
  63. Lee MJ, Nelson I, Houlden H, Sweeney MG, Hilton-Jones D, Blake J et al. Six novel connexin 32 (GJB1) mutations in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; **73**: 304-6.
  64. Stojkovic T, Latour P, Vandenberghe A, Hurtevent JF, Vermersch P. Sensorial deafness in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease with connexin 32 mutation (R142Q). *Neurology* 1999; **52**: 1010-4.
  65. Paulson HL, Garbern JY, Hoban TF, Krajweski KM, Lewis RA, Fischbeck KH et al. Transient central nervous system white matter abnormality in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Ann Neurol* 2002; **52**: 429-34.
  66. Malandrini A, Villanova M, Dotti M<sup>a</sup>T, Federico A. Acute inflammatory neuropathy in Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology* 1999; **52**: 859-61.
  67. Bütefisch C, Gutmann L, Gutmann L. Compression of spinal cord and cauda equina in Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology* 1999; **52**: 890-1.
  68. Combarros Pascual O. Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 2. *Rev Neurol* 2000; **30**: 79-81.
  69. Gemignani F, Marbini A, Di Giovanni G, Salih S, Terzano MG. Charcot-Marie-Tooth disease type 2 with restless legs syndrome. *Neurology* 1999; **52**: 1064-6.
  70. Davies DM. Recurrent peripheral-nerve palsies in a family. *Lancet* 1954; **2**: 266-8.
  71. Windebank AJ. Inherited recurrent focal neuropathies. En: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF, eds. *Peripheral neuropathy*. 3th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993. p. 1137-48.
  72. De las Cuevas I, Arteaga R, García A, Herranz JL. Neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la presión en la infancia. *Rev Neurol* 2000; **31**: 38-41.
  73. Calzada-Sierra DJ, Gómez-Fernández L. Neuropatía con vulnerabilidad hereditaria a la presión. *Rev Neurol* 2001; **32**: 597-8.
  74. Mouton P, Tardieu S, Gouider R, Birouk N, Maisonobe T, Dubourg O et al. Spectrum of clinical and electrophysiologic features in HNPP patients with 17p11.2 deletion. *Neurology* 1999; **52**: 1440-6.
  75. Chance PF, Alderson MF, Lepping KA, Lensch MW, Matsunami N, Smith B et al. DNA deletion associated with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Cell* 1993; **72**: 143-51.
  76. Mariman ECM, Gabreëls-Festen AAWM, van Beersum SEC, Valentijn LB, Baas F, Bolhuis PA et al. Prevalence of the 1,5 Mb 17p deletion in families with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Ann Neurol* 1994; **36**: 650-5.
  77. Tyson J, Malcon S, Thomas PK, Harding AE. Deletions of chromosome 17p11.2 in multifocal neuropathies. *Ann Neurol* 1996; **39**: 180-6.
  78. Lesca G, Meunier S, Zine A, Jeannoël P, Latour P, Vandenberghe A. La neuropathie héréditaire avec paralysie à la pression chez l'enfant: diagnostic clinique et biologique. À propos d'un cas. *Arch Pédiatr* 2000; **7**: 271-3.
  79. Le Guern E, Sturz F, Gugengenheim M, Gouider R, Bonnebouche C, Ravisé N et al. Detection of deletion within 17p11.2 in French families with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP). *Cytogenet Cell Genet* 1994; **65**: 261-4.
  80. Verhagen WIM, Gabreëls-Festen AAWM, van Wensen PJM, Joosten EM, Vingerhoets HM, Gabrels FJ et al. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a clinical, electrophysiological and morphological study. *J Neurol Sci* 1993; **116**: 176-84.
  81. Andersson P-B, Yuent E, Parko K, So YT. Electrodiagnostic features of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Ann Neurol* 2000; **54**: 40-4.
  82. Eiris Puñal J, Vidal Lijó M, Barros Angueira F, López Fernández MJ, Pintos Martínez E, Beiras Iglesias A et al. Neuropatía hereditaria con parálisis sensible a la presión (neuropatía tomacular).

- Estudio clínico, electrofisiológico y molecular de dos familias afectadas. *Rev Neurol* 2000; **31**: 506-10.
83. Kamholz J, Menichella D, Jani A, Garbern J, Lewis RA, Krajewski KM et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 1. Molecular pathogenesis therapy. *Brain* 2000; **123**: 222-33.
  84. Nicholson G, Dawkins JL, Blair IP, Kennerson ML, Gordon MJ, Cherryson AK et al. The gene for hereditary sensory neuropathy type I (HSN-I) maps to chromosome 9q22.122.3. *Nat Genet* 1996; **13**: 101-4.
  85. Blair IP, Dawkins JL, Nicholson GA. Fine mapping of the hereditary sensory neuropathy type I locus on chromosome 9q22.1-q22.3: exclusion of GAS1 and XPA. *Cytogenet Cell Genet* 1997; **78**: 140-4.
  86. Blair IP, Hulme D, Dawkins JL, Nicholson GA. A YAC-based transcript map of human chromosome 9q22.1-q22.3 encompassing the loci for hereditary sensory neuropathy type I and multiple self-healing squamous epithelioma. *Genomic* 1998; **58**: 277-81.
  87. Auer-Grumbach M, Wagner K, Timmerman V, De Jonghe P, Hartnung H-P. Ulceromutilating neuropathy in an Austrian kinship without linkage to hereditary motor and sensory neuropathy IIB and hereditary sensory neuropathy I loci. *Neurology* 2000; **54**: 45-52.
  88. Blumenfeld A, Slaugenhaupt SA, Axelrod FB, Lucente DE, Maayan C, Liebert CB et al. Localization of the gene for familial dysautonomia on chromosome 9 and definition of DNA markers for genetic diagnosis. *Nature Genet* 1993; **4**: 160-4.
  89. Indo Y, Tsuruta M, Hayashida Y, Karim MA, Ohta K, Kawano T et al. Mutations in the TRKA/NGF receptor gene in patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Nat Genet* 1996; **13**: 485-8.

## Caso Clínico

### Lipoblastoma retroperitoneal: a propósito de un caso

M<sup>a</sup>.A. DE ANDRÉS FRAILE<sup>a</sup>, E. DE DIEGO GARCÍA<sup>b</sup>, I. FERNÁNDEZ JIMÉNEZ<sup>c</sup>, J. VIDAL<sup>c</sup>, F. SANDOVAL GONZÁLEZ<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Pediatría. <sup>b</sup>Sección de Cirugía Pediátrica. <sup>c</sup>Sección de Radiología Pediátrica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

#### RESUMEN

Los lipoblastomas y las lipoblastomatosis son neoplasias benignas poco frecuentes del tejido adiposo embrionario que aparecen casi exclusivamente en la edad pediátrica. Generalmente se localizan superficialmente y se comportan como masas asintomáticas. Los más profundos son más raros y presentan sintomatología con más frecuencia. El diagnóstico diferencial más importante es con el liposarcoma, siendo difícil de realizar preoperatoriamente. Así, la extirpación quirúrgica y el posterior estudio histopatológico, e incluso citogenético, se considera el mejor método diagnóstico y terapéutico de este tumor.

Se expone el caso de un niño de 19 meses al que, tras presentar una infección del tracto urinario, se le realiza una ecografía abdominal descubriéndose una masa retroperitoneal. Se amplía el estudio mediante diferentes técnicas de imagen y se realiza una punción-aspiración con aguja fina (PAAF) que indica la presencia de un lipoma. Se procede a la extirpación quirúrgica observándose que la masa comprime uréter y vejiga y que tiene aspecto de tejido adiposo. El diagnóstico anatomopatológico definitivo es de lipoblastoma.

Destacamos la rareza del caso, especialmente en cuanto a su localización como a la sintomatología que presenta.

**Palabras clave:** Lipoblastoma; Retroperitoneal; Infección tracto urinario.

#### ABSTRACT

Lipoblastoma and lipoblastomatosis are rare benign neoplasms of embryonic fat tissue that occur almost exclusively in children. Most tumors are superficially located and asymptomatic. Those deeply seated are rare and more often symptomatic. Lipoblastoma must be distinguished from liposarcoma but a preoperative diagnosis is not possible. Surgery and subsequent histopathologic analysis, and even cytogenic evaluation, is the best diagnostic and therapeutic method.

We report the case of a 19 month-old boy diagnosed of an urinary tract infection. Ultrasonography revealed an homogeneous retroperitoneal mass. Cytology was done by means of a fine needle aspiration and a diagnosis of lipoma was made. At surgery a fatty tumor that compressed ureter and bladder was observed. The final histopathological diagnosis of lipoblastoma was made.

We emphasize that it is a rare tumor, mainly in this location and exhibiting the sintomatology described.

**Key words:** Lipoblastoma; Retroperitoneal; Urinary tract infection.

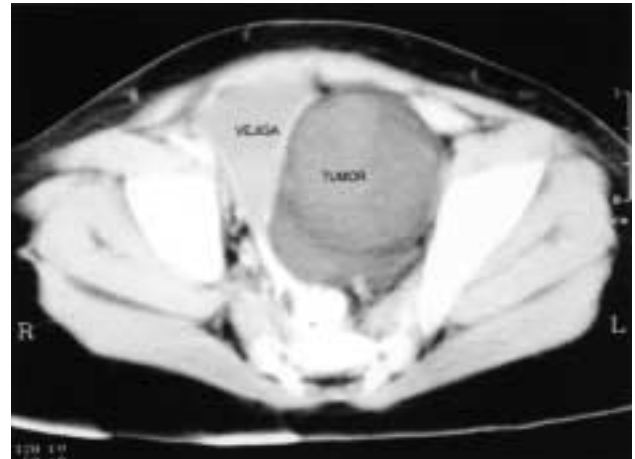
#### INTRODUCCIÓN

Los lipoblastomas son tumores benignos poco frecuentes del tejido adiposo embrionario. Aparecen casi exclusi-

*Correspondencia:* Dra. M<sup>a</sup>.A. De Andrés. HUMV. Cardenal Herrera Oria s/n. 39011 Santander.  
*Correo electrónico:* deandresma@ole.com  
*Recibido:* Diciembre 2002. *Aceptado:* Febrero 2003



**Figura 1.** Ecografía abdomino-pélvica. Tumelación pélvica que crece en la pelvis menor, desplazando a la vejiga y al recto hacia la derecha, sin signos de infiltración local. T: Tumor. V: vejiga.



**Figura 2.** TC abdomino-pélvico. Tumelación bilobulada con septos y densidad grasa. T: tumor. V: vejiga.

vamente en la infancia, generalmente en menores de tres años. Pueden presentarse como lesiones circunscritas (lipoblastomas) o difusas e infiltrativas (lipoblastomatosis)<sup>(1,2)</sup>.

La clínica depende fundamentalmente del tamaño y la localización del tumor. En la mayoría de los casos se comportan como masas asintomáticas, aunque en algunas ocasiones pueden producirse síntomas derivados del efecto compresivo sobre estructuras vecinas.

Su localización más frecuente es en las extremidades, siendo la zona retroperitoneal una de las más inusuales.

El diagnóstico de sospecha suele iniciarse con la palpación de una masa superficial, sin embargo, los lipoblastomas localizados en zonas más profundas pueden presentarse con otro tipo de síntomas que hacen más difícil su diagnóstico<sup>(2-3)</sup>.

El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica<sup>(2-4)</sup>.

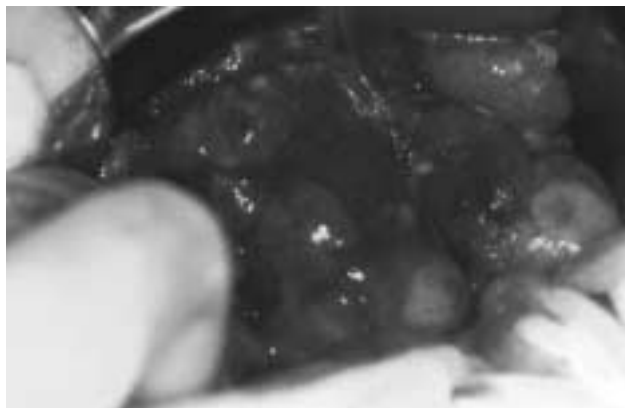
Se presenta el caso de un lactante de 19 meses con un lipoblastoma retroperitoneal que fue diagnosticado tras presentar una infección del tracto urinario.

## OBSERVACIÓN CLÍNICA

Se trata de un varón de 19 meses que es diagnosticado de una infección del tracto urinario, sin otros datos clínicos de interés. Siguiendo el protocolo de nuestro hospital en caso de infecciones urinarias, se realiza una ecografía abdo-

mino-pélvica objetivándose una masa de 5 x 5 x 7 cm en pelvis menor, hiperecoica y homogénea sin características ecográficas específicas (Fig. 1). Dado el hallazgo ecográfico, se realiza un tacto rectal en el que se toca una masa dura que, sin embargo, no se objetiva en la palpación abdominal. Se realizan otras pruebas de imagen que comprenden cistografía, enema opaco y TAC tóraco-abdominal. La exploración abdominal mediante TAC se realiza con y sin contraste intravenoso tras opacificación del colon por vía rectal, encontrándose una tumelación sólida de diámetro craneocaudal de 9 cm. con densidad relativamente homogénea y características de grasa (Fig. 2). Se implanta en la región retroperitoneal izquierda a nivel lumbosacro desplazando hacia la derecha a la vejiga y al recto, a los que comprime sin infiltrarlos, aunque está adherida a estos, así como a las estructuras óseas y al psoas. La captación de contraste indica una pobre vascularización del tejido tumoral. No se observan metástasis pulmonares ni en órganos abdominales, así como tampoco adenopatías. Se practica biopsia y citología por aspiración con aguja a través de la pared abdominal anterior. Por último, se realiza gammagrafía MIBG I123 no objetivándose captación por la masa y con un rastreo corporal negativo.

Con el diagnóstico anatomopatológico inicial de lipoma se efectúa laparotomía encontrando una masa tumoral dura, con consistencia y aspecto de lipoma, que desplaza el uréter izquierdo hacia el centro y la vejiga hacia la derecha. El tumor está adherido a los vasos ilíacos y al psoas, a los que



**Figura 3.** Imagen intraoperatoria. Imagen del tumor y su relación con los vasos ilíacos y el uréter.

bordea, resecándose con facilidad. Presenta un aspecto lobulado que impresiona de grasa normal, con un peso aproximado de 450 g. Se identifican sin dificultad las estructuras vecinas: vejiga, uréter, vasos ilíacos y nervios (Fig. 3). El diagnóstico histológico definitivo es de lipoblastoma.

## DISCUSIÓN

Los lipoblastomas y las lipoblastomatoses son tumores benignos que pertenecen al gran grupo de las neoplasias mesenquimales. Están constituidos por células adiposas en diferentes estadios madurativos que no muestran pleomorfismo ni anaplasia. Por otro lado, aunque la forma denominada lipoblastomatosis tiene una naturaleza difusa e infiltrativa, nunca se ha descrito la presencia de metástasis.

Aparecen casi exclusivamente en niños. Así, 80-90% ocurren en menores de 3 años, siendo la edad media de aparición de 12 meses (55% en menores de 1 año).

Se trata de tumores muy poco frecuentes, siendo escasas las referencias en la literatura (para revisión ver Ref. 2). La mayoría se encuentran localizados en zonas superficiales, de los cuales aproximadamente el 70% se sitúan en las extremidades, seguidos en porcentajes variables según las series por cuello, cabeza y tronco. Su presencia en zonas profundas es más rara, aunque se han descrito algunos casos en mediastino, canal inguinal, mesenterio y retroperitoneo<sup>(4)</sup>. En cuanto a la localización retroperitoneal sólo hemos encontrado 12 casos descritos en la literatura<sup>(1,3-9)</sup>.

La forma más frecuente de presentación de estos tumores es la de una masa indolora, palpable y asintomática. Sin embargo, en algunos casos, sobre todo aquellos que se localizan en zonas profundas y en las lipoblastomatoses, pueden encontrarse síntomas debidos a compresión local<sup>(2,10)</sup>. Así, algunos lipoblastomas intratorácicos se han manifestado con disnea, estridor e hipoxia<sup>(11,12)</sup>. Por lo que se refiere a los situados en retroperitoneo, la forma de presentación que se ha descrito hasta ahora ha sido de diferentes tipos. Además de la más típica como masa palpable<sup>(6)</sup>, alguno de los casos se diagnosticó a partir de una sintomatología de vómitos persistentes<sup>(3)</sup>, mientras que otro fue detectado tras presentar edema en una pierna<sup>(6)</sup>. El caso que presentamos es el primero que se describe diagnosticado a partir de una infección del tracto urinario. La masa tumoral de 450 g de peso se situaba a nivel lumbosacro ocupando la región retroperitoneal izquierda. Tanto las pruebas de imagen como posteriormente la laparotomía mostraban como la masa comprimía y desplazaba a la vejiga y al uréter izquierdo. Este efecto masa sobre las estructuras urinarias podría producir una estasis de la orina que favorecería la colonización por gérmenes patógenos. De hecho, una vez resecado el lipoblastoma no se repitieron las infecciones urinarias.

El diagnóstico diferencial más importante del lipoblastoma es con el liposarcoma. Este tumor maligno del tejido adiposo es todavía más infrecuente en la infancia, aunque se han descrito algunos casos en niños menores de 10 años<sup>(13)</sup>. Hay que tener en cuenta que generalmente el diagnóstico preoperatorio no es posible puesto que la clínica que presentan es similar, especialmente la de la lipoblastomatosis. Por tanto, el diagnóstico definitivo depende del estudio histopatológico. Sin embargo, existen algunos lipoblastomas y, sobre todo, lipoblastomatoses difíciles de diferenciar de los liposarcomas tanto con técnicas de microscopía óptica como electrónica<sup>(14,15)</sup>. En este sentido, recientes estudios citogenéticos encuentran anomalías cromosómicas específicas que caracterizan los tumores del tejido adiposo benignos y malignos. Así, todos los lipoblastomas analizados contienen reordenamientos cromosomales que implican a la región 8q11-13<sup>(16)</sup>, mientras que los liposarcomas muestran traslocaciones (12;16) (q13;p11) ó (12;22) (q13;q12)<sup>(15)</sup>.

Un diagnóstico preciso es esencial para el tratamiento que es en todos los casos la extirpación quirúrgica del tumor. No hay ninguna evidencia de regresión espontánea.

nea de los lipoblastomas y sí un crecimiento más o menos rápido que puede provocar sintomatología por el efecto masa o bien de tipo estético, por lo que no parece haber dudas respecto a que el tratamiento de elección es el quirúrgico<sup>(2)</sup>. Sin embargo, dependiendo de la localización del tumor y de la infiltración, la cirugía puede ser demasiado agresiva y, en algunos casos mutilante lo cual no sería necesario con un tumor benigno<sup>(5,10,17)</sup>. Por tanto, el realizar un correcto diagnóstico diferencial entre ambos tipos de lesiones, benigna y maligna, es fundamental para determinar hasta que punto la cirugía puede ser más o menos radical.

Concluimos, que nuestro caso representa una forma de manifestación no descrita anteriormente de lipoblastoma. Que la localización retroperitoneal es tan poco frecuente que hace muy difícil su diagnóstico. Que el tratamiento quirúrgico es el de elección tanto con fines terapéuticos como diagnósticos.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Chung EB, Enzinger FM. Benign lipoblastomatosis: An analysis of 35 cases. *Cancer* 1973; **32**: 482-92.
2. Harrer J, Hammon G, Wagner T, Bolkenius M. Lipoblastoma and lipoblastomatosis: A report of two cases and review of the literature. *Eur J Pediatr Surg* 2001; **11**: 342-9.
3. Collins MH, Chatten J. Lipoblastoma/Lipoblastomatosis: A clinicopathologic study of 25 tumors. *Am J Surg Pathol* 1997; **21**: 1131-1137.
4. Dilley AV, Patel DL, Hicks MJ, Brandt ML. Lipoblastoma: Pathophysiology and surgical management. *J Pediatr Surg* 2001; **36**: 229-31.
5. Chung YS, Kim WK, Park, KW, Lee SC, Jung SE. Lipoblastoma. *J Pediatr Surg* 2001; **36**: 905-7.
6. Jiménez JF. Lipoblastoma in infancy and childhood. *J Surg Oncol* 1986; **32**: 238-44.
7. Chi TW, Shih SL, Ma YC. Retroperitoneal lipoblastoma: report of one case. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 1995; **36**: 376-7.
8. Pollono DG, Tomarchio S, Drut R, Zaritzky M, Otero L, Vázquez AJ, Ripoll MC. Retroperitoneal and deep-seated lipoblastoma: diagnosis by CT scan and fine-needle aspiration biopsy. *Diagn Cytopathol* 1999; **20**: 295-7.
9. Gregor J, Dzielicki J. Diagnostic procedure and surgical treatment of lipoblastoma in children. Own experience. *Med Wieku Rozwoj* 2001; **5**: 71-4.
10. Hicks J, Dilley A, Patel D, Barrish J, Zhu SH, Brandt M. Lipoblastoma and lipoblastomatosis in infancy and childhood: histopathologic, ultrastructural, and cytogenetic features. *Ultrastruct Pathol* 2001; **25**: 321-33.
11. Tabrisky J, Rowe JH, Christie SG, Weinstein ED, Morris A. Benign mediastinal lipoblastomatosis. *J Pediatr Surg* 1974; **9**: 399-401.
12. Irgau I, McNicholas KW. Mediastinal lipoblastoma involving the left innominate vein and the left phrenic nerve. *J Pediatr Surg* 1998; **33**: 1540-2.
13. Mentzel T, Calanje E, Fletcher CDM. Lipoblastoma and lipoblastomatosis: a clinicopathological study of 14 cases. *Histopathology* 1993; **23**: 527-33.
14. Greco MA, Roger LG, Vulentin JC. Benign lipoblastomatosis: Ultrastructure and histogenesis. *Cancer* 1980; **45**: 511-5.
15. Miller GG, Yanchar NL, Magee JF, Blair GK. Tumor Karyotype differentiates lipoblastoma from liposarcoma. *J Pediatr Surg* 1997; **32**: 1771-2.
16. Dal Cin P, Sciot R, De Weaver I, Van Damme B, Van der Berghe H. New discriminative chromosomal marker in adipose tissue tumors. The chromosome 8q11-q13 region in lipoblastoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1994; **78**: 232-325.
17. Mognato G, Cecchetto G, Carli M, Talenti E, d'Amore ES, Pederzini F et al. Is surgical treatment of lipoblastoma always necessary? *J Pediatr Surg* 2000; **35**: 1511-3.

## Caso Clínico

---

### Neuroblastoma retrofaríngeo. Presentación de un caso

E.M. DE DIEGO GARCÍA, I. FERNÁNDEZ JIMÉNEZ, M.S. TRUGEDA CARRERA, C.BAZA VILARIÑO,  
F. SANDOVAL GONZÁLEZ

*Unidad de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario "Marqués de Valdecilla". Santander. Cantabria.*

#### RESUMEN

El neuroblastoma (NB) es el tumor maligno que se presenta con más frecuencia en el lactante, y representa el 8-11% de todos los tumores en la infancia

Es una neoplasia que deriva de las células de la cresta neural primitiva que forman el sistema nervioso simpático y la médula de las glándulas suprarrenales. Por ello su localización puede ser muy variada siendo la localización cervical tan sólo el 2,3-5%.

La clínica del neuroblastoma es variable y dependerá de su localización, con frecuencia sus signos y síntomas permanecen ocultos durante largo tiempo. El NB cervical aparece por lo general como una masa similar a un nódulo linfático grande, con estridor y obstrucción aérea digestiva, o incluso como un Síndrome de Horner por lesión del ganglio estrellado.

Presentamos el caso de una paciente de 10 meses de edad con un neuroblastoma retrofaríngeo que clínicamente se manifestó como un cuadro respiratorio progresivo con estridor y obstrucción respiratoria, apreciándose una masa cervical izquierda en la exploración física. El tratamiento fue quirúrgico, con extirpación y limpieza ganglionar a tres niveles. El diagnóstico anatomopatológico fue de neuroblastoma con afectación de uno de los doce ganglios extirpados. Los indicadores moleculares y bioquímicos fueron favorables. Se clasificó como neuroblastoma en estadio II.

Queremos destacar la importancia del diagnóstico precoz en el NB de cara a la supervivencia del paciente y la necesidad de contemplar al NB cervical como una posibilidad diagnóstica en los niños menores de dos años con lesiones nodulares cervicales en los que se ha descartado una etiología infecciosa.

El tratamiento del NB es fundamentalmente quirúrgico, pudiendo ser curativo en estadios precoces y con un buen pronóstico en los localizados en la región cervical. La cirugía radical con indicadores moleculares y bioquímicos favorables orientan hacia una observación activa del paciente.

**Palabras clave:** Neuroblastoma cervical.

---

#### ABSTRACT

The neuroblastoma (NB) is a malignant tumor that presents more frequently in the infant, and represents 8-11% of all the tumors in childhood.

It is a neoplasm that derives from the cells of the primitive neural crest that form the sympathetic nervous system and the adrenal gland bone marrow. Thus, its site may be very varied, the cervical site only accounting for 2.3-5%. The symptoms of the neuroblastoma are variable and will depend on its site, and its signs and symptoms frequently remain hidden for a long time. The cervical NB generally appears as a mass similar to a large lymph node, with stri-

*Correspondencia:* Ernesto De Diego García. Unidad de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario "Marqués de Valdecilla". 39008 Santander. Cantabria.

*Recibido:* Enero 2003. *Aceptado:* Febrero 2003



dor and aero-digestive obstruction, or even as Horner Syndrome due to lesion of the stellate ganglia.

We present the case of a 10 month old patient with a retropharyngeal neuroblastoma that was clinically manifested as a progressive respiratory picture with stridor and respiratory obstruction, observing a left cervical mass in the physical examination. The treatment was surgical, with excision and lymph node cleaning on three levels. The pathology diagnosis was neuroblastoma with involvement of one of the twelve lymph nodes excised. The molecular and biochemical indicators were favorable. It was classified as a stage II neuroblastoma.

We want to emphasize the importance of early diagnosis in NB in regards to the patient's survival and the need to contemplate cervical NB as a diagnostic possibility in child under two years with cervical node lesions in which an infectious etiology has been discarded.

Treatment of NB is basically surgical, and can be curative in early stages and it has a good prognosis in the cervical region sites. Radical surgery with favorable molecular and biochemical indicators orients towards an active observation of the patient.

**Key words:** Cervical neuroblastoma.

## INTRODUCCIÓN

El neuroblastoma (NB) es el tumor maligno que se presenta con más frecuencia en el lactante, representa el 8-11% de todos los tumores la infancia. Su incidencia es de 1:100.000 niños en los países desarrollados<sup>(1-4)</sup>. Es una neoplasia derivada de las células de la cresta neural primitiva que forman el sistema nervioso simpático y la médula de las glándulas suprarrenales. Por ello, su localización puede ser muy variada, siendo cervical tan sólo el 2,3-5%<sup>(2,5-8)</sup>.

El neuroblastoma tiene una clínica variable que depende de su localización, con frecuencia sus signos y síntomas permanecen ocultos durante largo tiempo. El NB cervical aparece por lo general como una tumoración laterocervical única, similar a un nódulo linfático grande; con frecuencia se acompañan de estridor y dificultad respiratoria<sup>(5,8-11)</sup> o incluso como un Síndrome de Horner por lesión del ganglio estrellado<sup>(5,7-9,12,13)</sup>. Son raras en esta localización las manifestaciones sistémicas.



**Figura 1.** Masa retrofaringea observada por vía oral.

El tratamiento del neuroblastoma es fundamentalmente quirúrgico, pudiendo ser curativo en estadios precoces<sup>(5,8,14-17)</sup>.

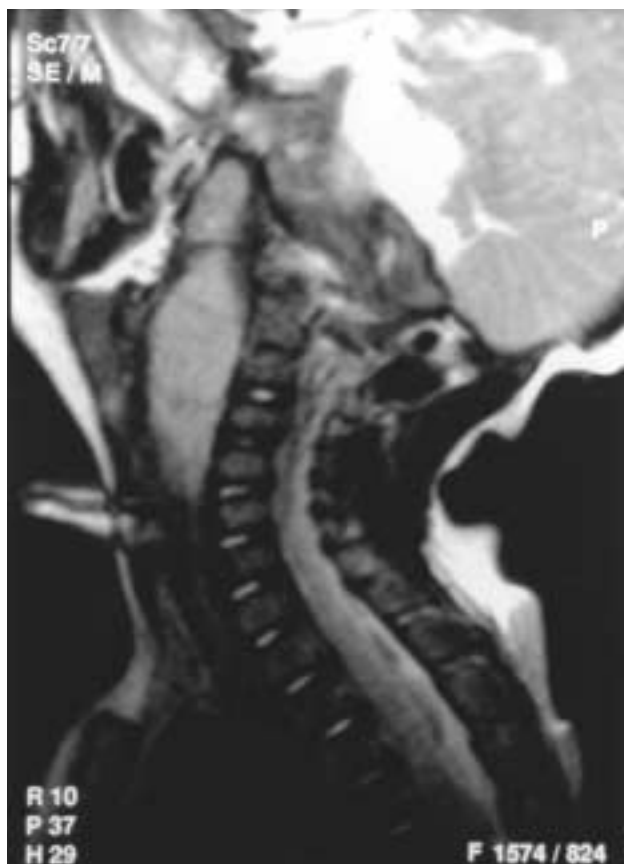
## CASO CLÍNICO

Niña de 10 meses de vida que acude a consulta por estridor inspiratorio de 5 meses de evolución, así como estancamiento de la curva ponderal en los últimos 3 meses con procesos respiratorios de repetición. La exploración física general es normal, salvo una disminución del panículo adiposo y un retraso de la curva ponderal (P50 a los 7 meses al P30 a los 10 meses).

En la exploración de cabeza y cuello se aprecia en la región laterocervical izquierda un nódulo de 7 x 5 cm, bien delimitado y de consistencia dura, no movilizable, que desplaza al músculo esternocleidomastoideo izquierdo. En la exploración oral se aprecia una masa retrofaringea que obstruye parcialmente dicho espacio (Fig. 1).

Tras realizar los estudios analíticos (incluidos marcadores tumorales) y radiológicos: RX cavum, ecografía cervical y abdominal, TAC y RMN cervical (Fig. 2), y gammagrafía con meta-yodobencilguanidina; se llegó al diagnóstico de neuroblastoma retrofaringeo.

Es intervenida quirúrgicamente mediante cervicotomía lateral izquierda, con exéresis tumoral y limpieza radical cervical homolateral (Fig. 3), incluyendo niveles 2,3 y 4. La evolución post-operatoria es favorable siendo dada de alta a las 72 horas de la intervención.



**Figura 2.** Resonancia nuclear magnética cervical que permite delimitar el neuroblastoma.

Los resultados anatomopatológicos confirman el diagnóstico de neuroblastoma bien diferenciado con metástasis en uno de los doce ganglios examinados. Los resultados de inmunohistoquímica fueron: proteína S-100 negativa, enolasa neuronal específica, sinaptofisina positiva(+++), neurofilamentos positivos (+), proteína glial fibrilar negativa, Mic-2 negativo, Leu-7 negativo y N-Myc <3.

Se concluye por tanto que se trata de un neuroblastoma estadio II y se decide seguimiento y controles periódicos analíticos y ecográficos. Actualmente, tras 3 años de seguimiento la paciente se encuentra asintomática sin signos de recidiva.

## DISCUSIÓN

El neuroblastoma es el tumor maligno que se presenta con más frecuencia en el lactante, y representa el 8-11% de



**Figura 3.** Visión quirúrgica del NB y nivel de exéresis ganglionar.

todos los tumores, en el 60% de los casos en menores de 2 años<sup>(1-4)</sup>.

La localización cervical del neuroblastoma se presenta por igual en los dos sexos y en ambos lados del cuello<sup>(1-3,5)</sup>.

El NB cervical es infrecuente, por ello exige en ocasiones un esfuerzo de imaginación diagnóstica poco habitual. Con frecuencia es un nódulo laterocervical asintomático que es tratado inicialmente como una adenopatía infecciosa<sup>(2,5,6,8)</sup>, en otras ocasiones se presenta como un cuadro con estridor y dificultad respiratoria por compresión de la vía aérea<sup>(2,6,8-10)</sup>. Con menor frecuencia se manifiesta con un Síndrome de Horner por lesión del ganglio estrellado<sup>(5,7-9,12,13)</sup>. Se han descrito casos con extensión intraespinal e intracraneal<sup>(8,18)</sup>, lesión de cuerdas vocales<sup>(8)</sup>, así como la presencia de un NB cervical en el marco de un Síndrome MEN-2a<sup>(19)</sup>.

Es importante el diagnóstico precoz de cara a la supervivencia del paciente, habiéndose diagnosticado mediante ecografía prenatal<sup>(20)</sup>.

Su diagnóstico se establece por la clínica y mediante la determinación de los marcadores tumorales, estudios de imagen como la Rx de cavum, Ecografía, TAC, RMN y MIBG. Todas ellas deben ser valoradas en su conjunto para alcanzar un diagnóstico correcto, delimitar la lesión y establecer la posible presencia de metástasis<sup>(6,8,18)</sup>. La valoración de forma aislada de estos estudios complementarios puede llevar a confusión con otros procesos no tumorales<sup>(7)</sup>. La Ecografía no es específica apreciándose en ocasiones microcalcificaciones y el desplazamiento vascular con la ECO doppler<sup>(8)</sup>. En la actualidad la RMN permite delimitar con gran exactitud la extensión de la lesión<sup>(6,8,18)</sup>.

Con frecuencia se ha descrito la necesidad de una biopsia previa por punción para diagnosticar el NB cervical<sup>(10)</sup>, que en nuestro caso no se consideró necesaria.

El tratamiento del NB cervical es fundamentalmente quirúrgico, pudiendo ser curativo en estadios precoces. Se debe realizar una extirpación completa del tumor con limpieza radical ganglionar a diferentes niveles, lo cual permite un mejor diagnóstico y estadiaje. La cirugía puede ser compleja dependiendo de la extensión y el nivel ganglionar que se pueda lograr, siendo la base del cráneo el lugar de más arriesgado acceso por la posibilidad de lesión de la vena yugular interna a nivel del agujero rasgado posterior<sup>(1,3,9)</sup>.

El neuroblastoma cervical en estadio II, a pesar de la localización quirúrgicamente más compleja, tiene un buen pronóstico, incluso cuando la cirugía ha sido incompleta y es preciso administrar quimioterapia posteriormente<sup>(5,8,14,15,17)</sup>.

La posibilidad de realizar cirugía radical, la localización primitiva cervical, así como la presencia de indicadores moleculares y bioquímicos favorables, orientan hacia una observación activa del paciente con un pronóstico favorable<sup>(2,8,14-16)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Le Toruneau JN, Bernard JL, Hendren WH, Carcassonne M. Evaluation of the role of surgery in 130 patients with neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1985; **20** (3): 244-9.
- Cushing BA, Slovis TL, Philipart AI, Das L, Watts FB, Corbett DP et al. A rational approach to cervical neuroblastoma. *Cancer* 1982; **50** (4): 785-7.
- Massad M, Slim MS, Mansour A, Dabbous I, Firzli S, Issa P. Neuroblastoma: report on a 21-year experience. *J Pediatr Surg* 1986; **21** (5): 388-91.
- Alvarado CS, London WB, Look AT, Brodeur GM, Altmiller DH, Thorner PS et al. Natural history and biology of stage A neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; **22** (3): 197-205.
- Moukheiber AK, Nicollas R, Roman S, Coze C, Triglia JM. Primary pediatric neuroblastic tumors of the neck. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001; **60** (2): 155-61.
- Casselmann JW, Smet MH, Van Damme B, Lemahieu SF. Primary cervical neuroblastoma: CT and MR findings. *J Comput Assist Tomogr* 1988; **12** (4): 684-6.
- Yanchar NL, Chou S. Pitfalls in the interpretation of MIBG scans in cervical neuroblastoma. *Pediatr Surg Int* 2000; **16** (5-6): 451-3.
- Abramson SJ, Berdon WE, Ruzal-Shapiro C, Stolar C, Garvin J. Cervical neuroblastoma in eleven infants a tumor with favorable prognosis. *Pediatr Radiol* 1993; **23**: 253-7.
- Regas JS, Sánchez de Toledo J, Sanchis L, Marques Gubern A, Treserra L, Balcells R. Tumores cervicales primitivos del sistema nervioso simpático. A propósito de 8 casos. *Cir Pediatr* 1989; **2** (2): 86-9.
- Smith MC, Smith RJ, Bailey CM. Primary cervical neuroblastoma in infants. *J Laryngol Otol* 1985; **99** (2): 209-14.
- Yokoya S, Suda T, Koyama M, Yanagisawa M, Kamoshita S, Miyakawa K et al. Retropharyngeal neuroblastoma causing airway obstruction in a newborn survival with surgical treatment alone. *J Pediatr Surg* 1982; **17** (2): 180-1.
- Ogita S, Tokiwa K, Takahashi T, Imashuku S, Sawada T. Congenital cervical neuroblastoma associated with Horner Syndrome. *J Pediatr Surg* 1988; **23** (11): 991-2.
- Jaffe N, Cassady R, Petersen R, Traggis D. Heterochromia and Horner syndrome associated with cervical and mediastinal neuroblastoma. *J Pediatr* 1975; **87** (1): 75-7.
- Ikeda H, Suzuki N, Takahashi A, Kuroiwa M, Nagashima K, Tsuchida Y et al. Surgical treatment of neuroblastomas in infants under 12 months of age. *J Pediatr Surg* 1998; **33** (8): 1246-50.
- Orr JD. Cervical neuroblastoma in childhood a better prognosis? *Clin Oncol* 1978; **4** (4): 353-8.
- Kaneko M, Iwakawa M, Ikebukuru K, Ohkawa H. Completa resection is not required in patients with neuroblastoma under 1 year of age. *J Pediatr Surg* 1998; **33** (11): 1690-4.
- Pranikoff T, Hirschl RB, Schnauffer L. Approach to cervicothoracic neuroblastomas via a trap-door incision. *J Pediatr Surg* 1995; **30** (4): 546-8.
- Goldberg RM, Sèller IA, Schonfeld SM, Mezrich RS, Rosenfeld DL. Intracranial route of a cervical neuroblastoma through skull base foramina. *Pediatr Radiol* 1996; **26** (10): 715-6.
- Triglia JM, Bernard JL, Scheiner C. Cervical neuroblastoma and multiple endocrine neoplasia type 2<sup>a</sup>. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1993; **26** (1): 71-7.
- Jennings RW, LaQuaglia Mp, Leong K, Hendren WH, Adzick NS. Fetal neuroblastoma: prenatal diagnosis and natural history. *J Pediatr Surg* 1993; **28** (9): 1168-74.

## Caso Clínico

# Encefalomiелitis aguda diseminada de evolución bifásica

A. GÓMEZ MENÉNDEZ, J.L. HERRANZ FERNÁNDEZ, R.Mª. ARTEAGA MANJÓN-CABEZA, \*Mª.S. HOLANDA PEÑA

*Neuropediatría y \*Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Facultad de Medicina. Universidad de Cantabria. Santander.*

### RESUMEN

La encefalomiелitis aguda diseminada (EMAD) es una enfermedad desmielinizante adquirida del sistema nervioso central que ocurre con mayor frecuencia durante la infancia, generalmente después de infecciones o de vacunaciones, y que evoluciona habitualmente de forma monofásica. Se describe el caso clínico de una niña de cinco años que, tras una infección amigdalar inespecífica, presentó un cuadro de EMAD, que evolucionó inicialmente de manera favorable, pero que recidivó unos días después con síntomas neurológicos de diferente localización, con un patrón evolutivo característico de la encefalomiелitis diseminada multifásica. Se destaca el diagnóstico diferencial, especialmente complejo en algunos casos, que como en el presente, y las alternativas terapéuticas.

**Palabras clave:** Encefalomiелitis aguda diseminada; Encefalomiелitis aguda multifásica.

### ABSTRACT

Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) is an acquired demyelinating disease of the central nervous system that occurs more frequently during childhood, generally after infections or vaccinations and that usually evolves monophasically. We describe the clinical case of a five

year old girl, who after a non-specific tonsil infection, presented a picture of ADEM, that initially evolved favorably, but that relapsed some days after with neurological symptoms having a different location, with an evolutive pattern characteristic of multiphasic disseminated encephalomyelitis. The differential diagnosis stands out, especially complex in some cases, as in the present, and the therapeutic alternatives.

**Key words:** Acute disseminated encephalomyelitis; Acute multiphasic encephalomyelitis.

### INTRODUCCIÓN

La encefalomiелitis o encefalitis aguda diseminada (EMAD) es una enfermedad inflamatoria desmielinizante de presentación aguda y curso habitualmente monofásico, que afecta generalmente a niños y adultos jóvenes<sup>(1,2)</sup>, cuya incidencia real se desconoce, porque se estima que es una entidad clínica infradiagnosticada<sup>(4)</sup>.

La EMAD aparece después de infecciones o de vacunaciones<sup>(1,2)</sup>, produciéndose muy probablemente por un mecanismo autoinmune, mediante el cual se condiciona una desmielinización multifocal en el sistema nervioso central (SNC). El diagnóstico puede ser complejo en las primeras fases de la enfermedad, por lo que suele establecerse de manera retrospectiva<sup>(5)</sup>, aunque debe considerar-

*Correspondencia:* Ana Gómez Menéndez. Neurofisiología Clínica. Hospital General Yagüe. Avda. del Cid. 09005 Burgos.  
*Correo electrónico:* menendeznfc@hotmail.com  
*Recibido:* Enero 2003. *Aceptado:* Febrero 2003

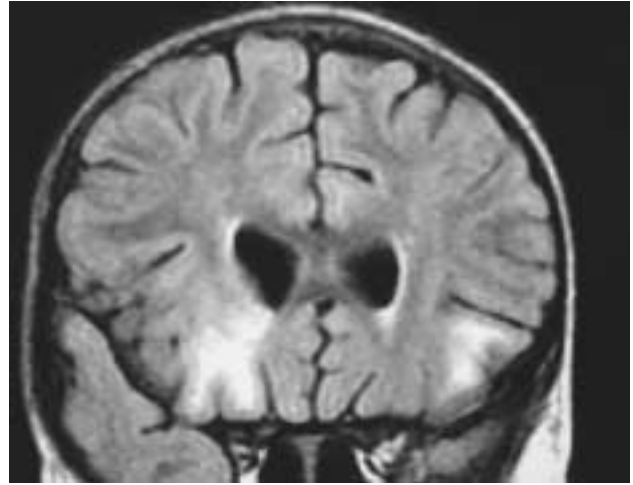
se siempre en los niños con signos clínicos de encefalitis con afectación multifocal y LCR normal o inespecífico, confirmando dicho diagnóstico mediante la resonancia magnética (RM)<sup>(6-8)</sup>.

Se refiere la historia clínica de una niña de cinco años diagnosticada de EMAD que evolucionó en dos etapas, denominándose por entonces encefalomielitis diseminada multifásica (EMDM). El interés de este caso clínico radica en esa evolución poco habitual, subrayándose otras alternativas del diagnóstico diferencial y la orientación terapéutica.

### CASO CLÍNICO

Niña de 5 años de edad, sin antecedentes de interés, que 10 días antes tuvo una infección febril diagnosticada de amigdalitis y tratada con amoxicilina. A los 7 días tenía todavía febrícula, con irritabilidad e hipotonía progresivas, por lo que fue valorada en el Servicio de Urgencias, en donde se mantuvo en observación y pudieron constatar fluctuaciones del nivel de conciencia y, 3 horas después, una crisis convulsiva focal, con desviación de la comisura bucal a la izquierda y clonias parpebrales, siendo tratada con diazepam rectal, decidiéndose entonces el ingreso hospitalario. La exploración neurológica era normal, salvo la afectación de la conciencia en forma de estupor, objetivándose leucocitosis de 17.200/mm<sup>3</sup> y elevación de la proteína C reactiva con 1,7 mg/dl. Durante las horas siguientes padeció otras 4 crisis convulsivas, por lo que se instauró tratamiento con valproato i.v. En las horas siguientes se produjo el deterioro progresivo del nivel de conciencia y una hemiparesia izquierda. En el LCR se detectaron 16 leucocitos (50% linfocitos, 50% polimorfonucleares), con normalidad de proteínas y de glucosa. La TAC craneal fue normal. Con sospecha diagnóstica de encefalitis viral fue trasladada a la UCI, en donde se inició tratamiento con aciclovir y ceftriaxona i.v.

Durante las siguientes 48 horas tuvo crisis convulsivas focales erráticas de muy breve duración, al mismo tiempo que se produjo un severo deterioro del nivel de conciencia, evolucionando hasta el coma y precisando intubación endotraqueal y respiración asistida. En la exploración persistía una hemiparesia izquierda con parálisis



**Figura 1.** Secuencias T2 de la resonancia magnética cerebral, con múltiples áreas de hiperseñal córtico-subcorticales en ambos hemisferios, asimétricas, más evidentes en región frontal derecha.

facial central izquierda y desviación de los globos oculares hacia la izquierda. En los estudios complementarios fueron normales sangre y orina, coagulación, Mantoux, radiografía de tórax, microbiología de sangre, orina, heces y LCR, con coprocultivo positivo para *Salmonella enteritidis*. El EEG mostró una severa lentificación difusa de la actividad basal, más evidente en la región frontotemporal derecha y, en las secuencias T2 de la RM craneal, se objetivaron áreas múltiples de hiperseñal córtico-subcorticales, bihemisféricas, asimétricas, más marcadas en la región frontal derecha (Fig. 1). En espera del estudio anatomopatológico del LCR se asociaron antituberculostáticos al tratamiento.

Durante los días siguientes la conciencia fue normalizándose muy lenta y paulatinamente, extubándose a los 10 días, en que se repitió la punción lumbar, que fue normal y la RMN, que mostró una discreta disminución de las zonas de hiperseñal (Fig. 2). Los EEG seriados también mostraron un menor enlentecimiento de la actividad basal. Con todos estos datos se estableció el diagnóstico definitivo de encefalitis aguda diseminada, manteniendo únicamente tratamiento sintomático hasta el alta hospitalaria 7 días después, persistiendo solamente una leve hemiparesia. Una semana después la niña estaba asintomática y en un registro EEG de control se constató una actividad basal normal.

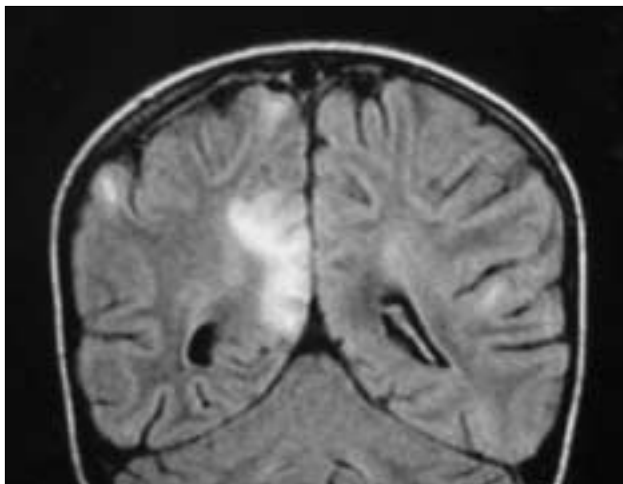


Figura 2. Disminución de la extensión de las áreas de hiperseñal en la RM cerebral.

A los cuatro días y tras estar 24 horas completamente asintomática, comenzó con astenia, anorexia, adinamia, apatía, lentificación del lenguaje y somnolencia progresivas que finalmente motivaron su reingreso, detectándose en la exploración una afectación motora de la musculatura masticatoria e intercostal así como una desviación de la comisura bucal a la derecha, que condicionaban una dificultad para toser, masticar y hablar. Además no controlaba esfínteres y presentaba un reflejo cutáneo-abdominal inferior deprimido. Los controles analíticos fueron normales y se repitieron los estudios microbiológicos en sangre y en LCR, incluyendo: cultivos habituales y para micobacterias en LCR; serología para virus del grupo herpes, enterovirus, borrelia, brucela, coxiela y micoplasma; y PCR en LCR de virus herpes y M. Tuberculosis, resultados que fueron todos ellos negativos. En un nuevo registro EEG se constató una lentificación de la actividad basal con predominio en áreas temporales derechas.

Ante la recurrencia del cuadro neurológico se inició tratamiento con esteagtrato de prednisona a dosis de 4 mg/kg/día oral y rehabilitación respiratoria, evolucionando rápidamente de forma favorable, por lo que fue dada de alta 6 días más tarde, con dosis decrecientes de corticoides. A la exploración persistía únicamente la alteración en el control de esfínteres y la debilidad del reflejo cutáneo-abdominal inferior, que se normalizaron a los 4 días, permaneciendo desde entonces asintomática.

TABLA I. ETIOLOGÍA DE LA ENCEFALOMIELITIS AGUDA DISEMINADA

**Virus exantemáticos y no exantemáticos**

- Sarampión, rubéola, varicela, virus Epstein Barr, HHV-6, citomegalovirus, cosackie B, otros enterovirus, parotiditis, influenza, parainfluenza, VIH, virus de la hepatitis B y C, HTLV-1.

**Bacterias**

- Tétanos, estreptococo grupo A, *Mycoplasma pneumoniae*, *Salmonella typhi*, *Borrelia burgdorferi*, *Haemophilus influenzae*, *Campylobacter*, *Brucella*, *Legionella*, *Leptospira*, *Chlamydia pneumoniae*

**Vacunas**

- Sarampión, rubéola, parotiditis, rabia, polio, tosferina, BCG, hepatitis B.

**Otras**

- Hongos, protozoos, helmintos.

COMENTARIOS

La EMAD también se ha denominado encefalitis postinfecciosa, parainfecciosa, postexantemática o postvacunal, dependiendo del contexto clínico en el que acontece. Se ha relacionado con muy diversos tipos de infecciones y de vacunaciones<sup>(2-3,6,8-9)</sup> (Tabla I), siendo las más frecuentes las infecciones del tracto respiratorio superior<sup>(1,5)</sup>, lo que explica la mayor incidencia estacional de la EMAD durante el invierno<sup>(2,10)</sup>. Sin embargo, en la mayoría de los casos, como en el referido aquí, no se logra identificar el agente etiológico concreto, orientándose el diagnóstico con los datos clínicos y epidemiológicos de la infección que precede a la EMAD<sup>(6)</sup>.

La **patogenia** de la EMAD no está completamente aclarada, sugiriéndose un mecanismo inflamatorio autoinmune, similar al de la encefalomiелitis alérgica experimental<sup>(8,11)</sup>, mediante el cual se producen anticuerpos policlonales contra el agente etiológico y contra diversas estructuras del SNC del huésped, principalmente contra estructuras mielínicas. De hecho, en los **estudios anatomopatológicos** se objetiva destrucción de la mielina e infiltrados inflamatorios perivasculares formados por linfocitos T y por macrófagos, sin afectación del axón. En los tejidos biopsiados no se han logrado aislar gérmenes<sup>(4)</sup>.

La EMAD se instaura siempre de forma aguda<sup>(2,5)</sup>, aproximadamente 2 a 21 días después del comienzo de la infección o de la vacunación, con **manifestaciones clínicas** muy

variables e inespecíficas, como alteración del nivel de conciencia, ataxia, déficit motor focal, cefalea, afasia, convulsiones, alteración del control de esfínteres, neuritis óptica o afectación de otros pares craneales, que traducen la afectación multifocal del SNC<sup>(1-4,6)</sup>. La enfermedad evoluciona generalmente de forma monofásica a lo largo de 2 a 4 semanas<sup>(3)</sup>, aunque se han descrito casos de recaídas durante las primeras semanas, denominados como encefalomiелitis aguda multifásica (EMDM), que cursa como dos o más episodios de síntomas neurológicos de diferente presentación<sup>(1-2,7)</sup>. Este fue el caso de nuestra niña que inicialmente presentó datos de afectación encefálica, mientras que en el segundo episodio presentó síntomas de afectación de troncal y medular más que cerebral.

El **diagnóstico** no es siempre fácil, basándose en los antecedentes de la anamnesis, la sintomatología clínica y la RM craneomedular, en la actualidad el método más sensible para detectar alteraciones en la sustancia blanca, aunque en las fases iniciales puede ser todavía normal o negativa. El resto de pruebas complementarias son normales o inespecífica<sup>(6)</sup>.

El LCR es normal en el 20-30% de los casos, objetivándose en los otros una ligera pleocitosis, como en nuestro caso, principalmente a expensas de los mononucleares<sup>(2,4)</sup>. Puede estar aumentada la proteína básica de la mielina, determinación poco habitual en nuestros medio<sup>(4,18)</sup>, y no se detectan las bandas oligoclonales<sup>(1,3)</sup> propias de la esclerosis múltiple, estudio que no se realizó en la paciente porque su edad e historia clínica inicial no orientaron a dicho diagnóstico.

En el EEG se aprecia un enlentecimiento focal o difuso de la actividad basal y un incremento notable de la amplitud en la mayor parte de casos<sup>(1)</sup>. Los potenciales evocados visuales también están alterados a consecuencia de la afectación de la sustancia blanca cerebral<sup>(4,6)</sup>, especialmente en los casos de neuritis óptica<sup>(2)</sup>.

La TAC craneal suele ser normal<sup>(5)</sup>, por lo que ante la sospecha de EMAD siempre debe realizarse la RM, en la que se demuestran, especialmente en secuencias T2 y FLAIR, múltiples lesiones hiperintensas supra e infratentoriales, asimétricas, que afectan principalmente a la sustancia blanca. No es infrecuente la afectación de la sustancia gris superficial y profunda, fundamentalmente del tálamo y de los núcleos de la base, pero es poco común la afectación de las regiones periventriculares, a diferencia de la esclerosis múltiple.

**TABLA II.** DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ENCEFALOMIELITIS AGUDA DISEMINADA. EN LA COLUMNA DE LA DERECHA SE REFIEREN ALGUNAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS QUE PUEDEN SER DE AYUDA

Diagnóstico diferencial	Pruebas complementarias
<b>Infecciones agudas del SNC</b>	
- Meningitis bacteriana	LCR, cultivo
- Mycoplasma	LCR (PCR), serología, cultivo
- Listeria	LCR, cultivo
- Encefalitis viral: grupo herpes, rubeola, sarampión, VIH	LCR (PCR), serología
- Hongos: toxoplasma	Neuroimagen
<b>Infecciones subagudas-crónicas del SNC</b>	
- Meningitis tuberculosa	LCR, ADA, Mantoux, Rx tórax, cultivo
- Neurosífilis	LCR, serología
- Enfermedad de Lyme	LCR, serología
- Neurobrucelosis	LCR, serología, cultivo
<b>Síndrome de Reye</b>	LCR, hiperamonemia
<b>Vasculitis del SNC:</b>	Multisistémica. Curso subagudo-crónico
- Panarteritis nodosa	ANCAp
- Churg Strauss	ANCAp
- Wegener	ANCAc
- Beçhet	HLA B5
- Lupus eritematoso sistémico	ANA
- Sjögren	Biopsia glandular
<b>Enfermedades granulomatosas</b>	
Sarcoidosis	Multisistémica. Curso subagudo-crónico Niveles de ECA
<b>Esclerosis múltiple y variantes</b>	Evolución en brotes. LCR (bandas oligoclonales). RM
<b>Otros</b>	
Neoplasias, abscesos, trombosis venosa profunda	Neuroimagen (RM, angioRM)

mente. Otra diferencia sustancial con esta enfermedad es que en la EMAD las lesiones están siempre en el mismo estadio evolutivo y que tienden a resolverse, reforzándose con gadolinio de forma variable y sin producir efecto masa<sup>(2-3,12-15)</sup>. El tamaño y la localización de las lesiones en la RM inicial no tiene valor pronóstico<sup>(13)</sup> pero la realización de RM seriadas es útil para valorar la progresión y documentar la aparición de nuevas lesiones sugestivas de recaídas<sup>(4,13)</sup>.

El **diagnóstico diferencial** debe realizarse en las fases iniciales, con otras infecciones agudas del SNC, fundamen-

**TABLA III.** PRINCIPALES DIFERENCIAS ENTRE LA ENCEFALOMIELITIS AGUDA DISEMINADA Y LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

	Encefalomiелitis aguda diseminada	Esclerosis múltiple
<b>Edad preferente</b>	Niños	Adolescentes y adultos jóvenes
<b>Antecedentes familiares</b>	No	Sí
<b>Antecedentes infección</b>	Frecuente	Raro
<b>Manifestaciones clínicas</b>	Polisintomática	Mono o paucisintomática
Encefalopatía	Frecuente	Rara
Fiebre, meningismo	Frecuente	Raros
Neuritis óptica	Rara, bilateral	Frecuente, unilateral
Crisis epilépticas	Sí	Raras
<b>Bandas oligoclonales</b>	No	Sí
<b>RM: áreas de desmielinización en sustancia blanca</b>	En el mismo estadio evolutivo	En distintos estadios evolutivos
Afectación cortical	Sí	No
Afectación de ganglios de la base y tálamo	Sí	Raro
Afectación de áreas periventriculares	Raro	Frecuente
Normalización de las imágenes	Frecuente	No
<b>Evolución</b>	Monofásica, recaídas en los primeros dos meses	En brotes

talmente con la encefalitis herpética<sup>(6)</sup>, y con el síndrome de Reye, pero en este hay hiperamoniemia y aumento de la presión del LCR<sup>(15)</sup>. La encefalitis herpética suele ocurrir en el contexto de un síndrome febril y el LCR es anormal en la mayoría de casos, registrándose en el EEG de forma característica patrones pseudoperiódicos y, en la RM, áreas hiperintensas córtico-subcorticales, generalmente en las regiones temporales, rodeadas en ocasiones por focos de hemorragia. Además, mediante PCR de LCR, puede detectarse ADN del virus con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 100%. La importancia de este diagnóstico diferencial radica en las implicaciones terapéuticas y pronósticas<sup>(16)</sup>.

El otro diagnóstico diferencial fundamental debe establecerse con otros procesos desmielinizantes adquiridos, que dan imágenes similares en la RM, como la EM. La relación de estos procesos es muy amplia, abarcando a trastornos inflamatorios como el lupus eritematoso sistémico, procesos granulomatosos como la sarcoidosis, trastornos infecciosos como la brucelosis, la enfermedad de Lyme o la panencefalitis esclerosante subaguda, alteraciones vasculares e incluso a déficits vitamínicos<sup>(11)</sup>. En todos estos casos el diagnóstico diferencial se realiza por los antecedentes y la forma de presentación, y sólo ocasionalmente son necesarios otros estudios complementarios.

Con respecto a la esclerosis múltiple, en la mayor parte de los trabajos publicados sobre las EMAD se insiste en el diagnóstico diferencial entre ambas, debido a la similitud de la neuroimagen, pero existen otros datos claramente diferenciales y por lo que consideramos que sólo en casos aislados este puede ser complicado. La esclerosis múltiple raramente afecta a niños, siendo más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes. No suele existir antecedentes infecciosos, mientras que puede haber antecedentes familiares. Habitualmente se presenta de forma paucisintomática, siendo excepcionales la alteración del nivel de conciencia, la fiebre, el meningismo o las crisis epilépticas. Uno de los síntomas más frecuentes de la esclerosis múltiple es la neuritis óptica unilateral, a diferencia de la EMAD, en donde si presenta es bilateral. En el LCR de los pacientes con esclerosis múltiple se observan bandas oligoclonales. Como ya se ha comentado, existen también datos diferenciales en la RMN de ambos procesos. Además, la esclerosis múltiple evoluciona característicamente en brotes, mientras la EMAD raramente presenta recurrencias<sup>(1-3,6,17)</sup>.

En relación con el **tratamiento**, se administran habitualmente corticoides a dosis altas, que parecen acelerar la mejoría de la sintomatología y evitar las recaídas<sup>(5)</sup>. En casos refractarios se han utilizado inmunoglobulinas i.v.<sup>(18)</sup> y plasmáferesis. Otra posibilidad consiste en utilizar un ciclo corto de



corticoides a dosis altas combinado con inmunoglobulinas i.v., pauta que puede ser más eficaz que los corticoides aislados y que tiene la ventaja de no deprimir al eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal<sup>(7,19)</sup>. Todas estas opciones terapéuticas son controvertidas, ya que no existen ensayos clínicos controlados en relación con las mismas, de modo que tampoco puede asegurarse que influyan en la evolución de la EMAD. En cualquier caso, es primordial establecer un tratamiento sintomático adecuado, encaminado a controlar las crisis epilépticas, a evitar la hipertensión intracraneal y a mantener un adecuado soporte nutricional, con el fin de evitar el daño cerebral y asegurar la normalización a largo plazo<sup>(9)</sup>.

A pesar de la gravedad del cuadro clínico de la EMAD, el pronóstico suele ser favorable, con supervivencias del 100% en algunas series<sup>(1-6,10)</sup>, siendo habituales la remisión clínica y la normalización de la neuroimagen, observándose sólo en el 11% secuelas<sup>(1)</sup>. No obstante, se han descrito algunos casos con evolución más agresiva, especialmente en los relacionados con la varicela y mycoplasma, así como una variante necrotizante-hemorrágica con evolución fulminante<sup>(15,20)</sup>.

En nuestro caso la evolución fue favorable, tanto en el primer episodio en el que sólo recibió tratamiento sintomático, como en el segundo, en el que tras 6 días con dosis moderadas de corticoides, evolucionó rápidamente hacia la normalidad clínica. Aunque con estos datos no se pueden extraer conclusiones, consideramos como una opción terapéutica razonable establecer un tratamiento sintomático adecuado en las fases iniciales, reservando los corticoides y otras pautas para aquellos casos con una evolución tórpida o en los que se producen recaídas.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Tenenbaum S, Chamois N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: A long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology* 2002; **59** (8): 1224-31.
2. Dale RC, de Sousa C, Chong WK, Cox TC, Harding B, Neville BG. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain* 2000; **123**: 2407-22.
3. Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman Lt, Shield L, Harvey AS, Kean MJ. Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology* 2001; **56** (10): 1308-12.
4. Peña JA, Montiel Nava C, Hernández F, Medrano E, Valvueda O, Cardozo J. Encefalomyelitis aguda diseminada en niños. *Rev Neurol* 2002; **34** (2): 163-8.
5. Apak RA, Kose G, Anlar B, Turanlı G, Topaloglu H, Ozdirim E. Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: report of 10 cases. *J Child Neurol* 1999; **14** (3): 198-201.
6. Guilet M, Campistol J. Encefalomyelitis aguda diseminada en la infancia: Presentación de 10 casos. *Rev Neurol* 2001; **32** (5): 409-13.
7. Gener B, Garaizar-Axpe C, Ruiz-Espinoza C, Prats-Viñas JM. ¿Puede la encefalomyelitis aguda diseminada cursar de forma diferida? *Rev Neurol* 2001; **32**(12): 1132-5.
8. Sztajn bok J, Lignani L Jr, Bresolin AU, Marotto PC, Seguro AC. Acute disseminated encephalomyelitis: an unusual cause of encephalitic syndrome in childhood. *Pediatr Emerg Care* 1998; **14** (1): 36-8.
9. Hung KL, Liao HT, Tsai ML. Postinfectious encephalomyelitis: etiologic and diagnostic trends. *J Child Neurol* 2000; **15** (10): 666-70.
10. Murthy SN, Faden HS, Cohen ME, Bakshi R. Acute disseminated encephalomyelitis in children. *Pediatrics* 2002; **110** (2 Pt 1): e21.
11. Adams RD, Victor H, Ropper AH. Multiple sclerosis and allied demyelinating diseases. En: Adams RD, Victor H, Ropper AH (eds.). Principles of Neurology. New York: McGraw-Hill; 1997. p. 902-27.
12. Menor F. Procesos desmielinizantes en la infancia. *Rev Neurol* 1997; **25** (142): 966-9.
13. Khong PL, Ho HK, Cheng PW, Wong VC, Goh W, Chan FL. Childhood acute disseminated encephalomyelitis: the role of brain and spinal cord MRI. *Pediatr Radiol* 2002; **32** (1): 59-66.
14. Honkaniemi J, Dastidar P, Kähärä V, Haapasalo H. Delayed MR imaging changes in acute disseminated encephalomyelitis. *Am J Neuroradiol* 2001; **22** (6): 1117-24.
15. Medina-Malo C, Castillo A, Castaño S. Enfermedades desmielinizantes postinfecciosas. *Rev Neurol* 1997; **25** (142): 906-12.
16. Arroyo HA, Bologna R. Encefalitis viral. *Rev Neurol* 1997; **25** (142): 912-9.
17. Domingo R, Martínez-Salcedo E, Climent V, Puché A, Casas C. Esclerosis múltiple: un caso de inicio precoz. *Rev Neurol* 1999; **28** (5): 488-91.
18. Nishikawa H, Ichiyama T, Hayashi T, Ouchi K, Furukawa S. Intravenous Immunoglobulin Therapy in Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Pediatric Neurology* 1999; **21** (2): 583-6.
19. Straussberg R, Schonfeld T, Weitz R, Karmazyn B, Harel L. Improvement of atypical acute disseminated encephalomyelitis with steroids and intravenous immunoglobulins. *Pediatr Neurol* 2001; **24** (2): 139-43.
20. Ortega Aznar A, Romero Vidal FJ, Salvado J. Encefalomyelitis aguda diseminada con evolución fatal: estudio clinicopatológico. *Rev Neurol* 2000; **31** (1): 42-5.

## XV Memorial Guillermo Arce y Ernesto Sánchez-Villares

---

### Bienvenida y Presentación

V. SALAZAR

Excelentísimas e Ilustrísimas autoridades,  
Señoras, Señores,  
Queridos todos:

Desde que Salamanca fue nombrada Capital Cultural 2002, han sido muchos los autores que se han ocupado de que sus escritos fuesen especialmente encomiásticos para con Salamanca y otros, que han recopilado textos también laudatorios de épocas pasadas.

En uno de estos últimos, leía como José Camón Aznar definía a esta ciudad de Salamanca, “como ciudad de *estar y de volver*, cuya hermosura no nos deja desasirnos ya de ella a los que del trato con sus hombres y monumentos hemos gustado”.

Entonces me vino a la memoria una de las primeras veces que estuve en Salamanca, con ocasión de una de la Reuniones de la SCALP, el 1 de mayo de 1961. En aquel entonces, presidía la Sociedad, D. José Díez Rumayor, pediatra afincado en Burgos y si la memoria no me falla oriundo de Medina de Rioseco, tierra de cereales y especialmente, trigo. Los anfitriones eran precisamente D. Ernesto, y D. Rafael Lainez Alcalá, Catedrático de Historia del Arte, fue nuestro *cicero* en un paseo comentado por la ciudad. A la cena, que recuerdo fue en el Castillo del Buen Amor, se enzarzaron en unos juegos florales Rumayor, glosando la espiga de trigo, contra Lainez que glosaba el clavel andaluz. Uno y otro aprovechaban su glosa para florear a la mujer pediatra y a la pediatra consorte. Quienes conocisteis a estos dos “trovadores” podéis aventurar cómo transcurrieron los postres de aquella cena. Han pasado ya mas de cuarenta años y yo, y alguno de vosotros, los recordará con el mismo cariño que yo.

Pues eso es lo que yo y nuestro Comité local, quiere deseáros para esta vuestra estancia en Salamanca. Que dentro de cuarenta años recordéis el Memorial de Salamanca 2002, con la misma añoranza con que yo recuerdo el de 40 años atrás.

Al llegar este decimoquinto Memorial Arce-Sánchez Villares, y tener la responsabilidad, bien grata por cierto, de elaborar el Programa a desarrollar, se nos planteó cómo abordar la glosa de las personalidades de D. Guillermo y de D. Ernesto.

Ya han sido muchas, tantas como catorce, las veces en que hemos abordado las glosas de uno y otro. En esta ocasión además de las figuras de D. Guillermo y D. Ernesto, se añade que vuelve a Salamanca la celebración del Memorial, precisamente en el Año que también se la ha otorgado la condición de Capital Europea de la Cultura.

Si vincular a D. Guillermo con Salamanca, es fácil hacerlo porque fue a través de la docencia de la pediatría en su Facultad de Medicina, desde donde desarrolló toda su actividad docente como Catedrático de Universidad, más fácil es aún hacerlo con D. Ernesto que precisamente nace en Villavieja de Yeltes y elige el Cementerio de Ciudad Rodrigo para su descanso definitivo. ¿Algún argumento más? A buen seguro que todos ustedes en este momento están desgranando infinidad de ellos y yo también. Pero solo voy a recordar su morriña por Salamanca y cómo de recién aterrizado en el Colegio Mayor de Santa Cruz de Valladolid, con su familia aún viviendo en Gran Vía 20, de Salamanca, nos llevó al Parador de Ciudad Rodrigo a merendar chocolate hecho que -al decir de D. Maximiliano de Celis, residente también del Santa Cruz, santanderino de origen, y

antiguo catedrático de Química de la Facultad de Salamanca, era un placer de dioses.

Nos pareció que merecía la pena relacionar a estas dos figuras de la Pediatría con la ciudad de Salamanca y que factores –etiopatogénicos diríamos con nuestra deformación médica profesional– se daban en aquel entonces para modular de forma tan personal y brillante las diferentes personalidades de estos dos maestros.

Creo que Alberto Estella es la persona adecuada para ello porque ha incorporado su nombre a la nómina de *cronistas* de la Ciudad de Salamanca, y no pierde ocasión para demostrarlo así, en cuanto coge la pluma para deleitarnos con la ironía y el gracejo de sus observaciones y con su amplia y variopinta cultura de buen conocedor de la época que a los titulares de nuestro Memorial les tocó vivir.

Se me ofrece la oportunidad, de presentar a D. Alberto Estella. Grata y también comprometida porque presentar

a un Estella en Salamanca, me puede resultar en exceso pretencioso. Y a mayores –como por aquí se gusta decir– si ese Estella es Alberto, abogado de reconocido prestigio, mayor aún el grado de osadía por mi parte.

Y como estoy convencido de que Alberto Estella es quien mejor podía glosar la relación que el título de su intervención enuncia, voy a ahorrarles a Uds. la enumeración de cuantos méritos adornan su *curriculum*, y voy a argumentar su elección para este menester haciendo más las palabras que D. Quijote dedica a D. Lorenzo, a quien en voz levantada, que parecía grito, asiendo con su mano la derecha de D. Lorenzo, dijo: “Viven los cielos donde más altos están, mancebo generoso, que sois el mejor poeta del orbe, y que merecéis estar laureado, no por Chipre ni por Gaeta, como dijo un poeta que Dios perdone, sino por las Academias de Atenas, si hoy vivieran, y por las que hoy viven de París, Bolonia y Salamanca”.

Así las cosas, Alberto Estella, tienes la palabra.

## XV Memorial Guillermo Arce y Ernesto Sánchez-Villares

### “Don Guillermo, Don Ernesto y la Salamanca de aquel entonces”

A. ESTELLA GOYTRE

Ante todo quiero dar las gracias a ustedes por su asistencia y a Valentín Salazar por su afectuosa presentación. El ha concluido con un pasaje de un capítulo de “El Quijote”, del caballero del verde gabán, en que el protagonista elogia con desmesura a un poeta. Cervantes, con su ironía, distingue precisamente en ese pasaje entre los poetas “consumados” y los “consumidos”. Yo no soy poeta, sino acaso prosista, y de los consumidos, el poeta consumado es mi amigo, su discípulo Julio de Manueles.

Aclaro también que al apellido que figura impreso en el programa, “Estrella”, le sobra la “erre”, por razones obvias.

Pues bien, quiero decir de entrada que estoy aquí, ante un grupo tan selecto, por dos razones: soy un hipocondríaco de libro, de modo que suelo estar a gusto entre médicos, e incluso convivo diariamente con un tal doctor Barret, que espero que me siga tratando bien en los próximos años. Pero sobre todo por razones de amistad. Hace veintiocho años mi mujer y yo estábamos acongojados con nuestra hija por un sombrío diagnóstico hecho por el puericultor de la familia. Era una madrugada de invierno y con la pequeña en brazos, nos fuimos a hacer guardia a las puertas del Hospital Pediátrico, hasta que apareciera el catedrático de niños, del que no sabíamos ni como se llamaba, pero en cuya ciencia confiábamos. El catedrático apareció puntual, la enfermera le transmitió nuestra angustia y nos recibió de inmediato. A los pocos minutos llorábamos de emoción y gratitud. Nuestra pequeña Eugenia hacía un preocupante ruido gutural. Valentín Salazar, con su sabiduría y llaneza habitual, nos dijo que no era más que sequedad de garganta, que en adelante pusiéramos sobre el radiador de su dormitorio un recipiente con agua. Luego preguntó la razón

del apellido de la supuesta enferma, y supo que la niña era sobrina nieta de José Estella Bermúdez de Castro, que fue catedrático de lo que se llamaba “Curso de Enfermedades de la Infancia”, en Zaragoza, recién cumplidos los 28 años; y más tarde ganó la cátedra de “Terapéutica Quirúrgica” de la Universidad llamada Central con 34 años. Valentín había oído muchas anécdotas a su propio padre y otros colegas, unas verdaderas y otras inventadas, y algunas aún circulan. Debo reconocer que preparando esta intervención, revisé la biografía de mi tío Pepe y, entre otras cosas, averigüé que fue el primer pediatra que realizó –y leo literalmente una publicación de la Facultad de Medicina de Zaragoza de los años 70–, “la primera angiocardiógrafa del mundo en un niño” (1930), “inyectó, por primera vez en el mundo, yoduro sódico como contraste en el corazón” de un pequeño enfermo.

Mi amistad con el profesor Salazar, que él hace tan fácil, tiene por tanto una antigüedad de casi seis lustros. Y sin duda por culpa de ese afecto, y de la benevolencia de los miembros del Comité Local del Encuentro, todos viejos conocidos y también amigos, se ha cometido la equivocación de pedirme que diera esta charla. Sucede que una vez aceptado el reto me encariñé con los personajes, con dos médicos cuya importancia he llegado a comprender, dos científicos de esos que entran pocos en cada generación, e incluso en el siglo, dos maestros, cuyos nombres alguien tuvo el acierto de uncir e institucionalizar, y que conforman una de esas parejas inolvidables que también se dan en otras facetas de la vida, sean patriotas, artistas, toreros o investigadores. Pero no voy a ser tan audaz como para recordarles a ustedes la categoría de sus maestros.

Las circunstancias en que este Memorial dedicado a la Pediatría se celebra, son particularmente conflictivas para la infancia. No me refiero a episodios contingentes como la noticia diaria de abusos sexuales, o el problema pasajero de la integración de los dos servicios de pediatría que coexisten de Salamanca. Quiero decir que constantemente se está explotando laboralmente a los niños y que cada día se descubren importantes redes de pederastia en Internet o fuera de la red. Hace pocas fechas Cruz Roja informaba al mundo de una cifra estremecedora: doce millones de niños, ¡doce!, mueren al año por causas evitables, como tétanos, sarampión y sobre todo desnutrición. De ellos, seiscientos mil de SIDA. Varios miles son sencillamente asesinados para comerciar con sus órganos. Hoy sin duda morirán en Argentina de inanición al menos dos pequeños. Ustedes luchan día a día, a brazo partido, de cama en cama, contra lo que aquel viejo médico sueco Axel Munte, en “La (bellísima) historia de San Michele”, llamó su “lúgubre colega”. Y por el momento sanan a niños que no son de laboratorio, ni están clonados. Pero entretanto sabemos que miles de enfermos del llamado tercer mundo, carecen no ya de cama y de hospital mejor o peor dotado, sino de algo tan elemental para sobrevivir como la leche o las proteínas. Y ha sido una vez más nuestra ciudad –*Salmantica docet*–, la que esta misma semana vió nacer un Manifiesto, propiciado por UNICEF, en el que se propone un Pacto Social por la Infancia que nos afecta a todos y desde luego a quienes, como ustedes, se ocupan de la salud de esa infancia. Ojalá no se quede en simple papel suscrito por unos cuantos literatos y personalidades notables que ha encabezado el premio Nobel portugués José Saramago.

Pero no se preocupen, que el tema de mi charla no es truculento ni tan desolador. Se titula “Don Guillermo, don Ernesto y la Salamanca de aquel entonces”. Como Salamanca es una ciudad concreta y la palabra “entonces” es un adverbio de tiempo, debo acotar mis reflexiones a esta ciudad y a un período histórico determinado. Lo más oportuno para cumplir con lo anunciado, será centrarme en esos veinte años aproximados que van desde que en 1943 se produce el feliz encuentro de los dos personajes en la cátedra de pediatría de Arce, hasta que en 1964 Sánchez Villares deja Salamanca (ojo, no se preocupen aunque amenace con hablar de veinte años, porque no pienso entretenerles más que unos treinta minutos). Sobre la marcha de Salamanca de don

Ernesto, mi contertulio y catedrático de bioquímica Enrique Battaner, recordando al fallecido rector Balcells, y a los maestros de la medicina de su época estudiantil, ha escrito en La Gaceta una versión menos aséptica: “don Ernesto Sánchez Villares, ilustrísimo pediatra que nos robó Valladolid”. Curiosamente, la presencia de Arce en Salamanca, enriqueciendo su cuadro de maestros, obedeció a que él fue “excluido” de la cátedra de Madrid (como ustedes saben y mantuvo don Ernesto en el XVIII Congreso Español de Pediatría).

Para situarnos en los años cuarenta, como recordaba el martes en ABC el excelente columnista y paisano Luis Ignacio Parada, a propósito de la muerte del científico y académico Martín Municio, “la química apenas registraba un centenar de elementos; no se había inventado el transistor; los astrónomos no habían oído hablar de los púlsares y los cuántares; los médicos desconocían la estructura de las redes neuronales, la resonancia magnética, el láser; los biólogos no habían descubierto los anticuerpos, la fecundación *in vitro*, la terapia génica, la clonación....”.

¿Qué sucedía en Salamanca en esos años? Pues que ante la falta de pan, había que sembrar de cereal las dehesas, aunque fuera de centeno y el pan negro; que no había apenas carne, ni siquiera de reses bravas, porque se había consumido en los tres años de contienda y en el primero de los “años del hambre”, que fue 1940. Don Ernesto contó en su pueblo, cuando hizo el pregón de las ferias de 1993, como la chica de su familia iba a recoger todos los días una cantarrilla de leche, que entonces se vendía a “chorreo”. La lechera le pedía a su criado: “échale tu el agua a la leche que yo acabo de comulgar”, anécdota expresiva no solo de la hipocresía de la vendedora, sino de que había que bautizar la poca leche que se producía para que cundiera. Por ofrecer un dato cinegético, que puede resultar curioso, especialmente al cazador Valentín Salazar, un trienio sin cazar las fincas supuso carne para los furtivos, que la precisaban para subsistir, pero también que en la primera cacería organizada “a ojeo” pudieran cobrarse nada menos que treinta perdices en un puesto. Así sucedió en “Pelagarcía”, muy cerca de la ciudad, que había sido la residencia –incluido el búnquer que se conserva–, del embajador alemán. Como ustedes ven, estamos mucho pero que entonces, porque no queda una perdiz en toda la provincia.

Era tan alto el espíritu nacional en aquella época que hasta el café “Novelty”, el más antiguo de la ciudad, tuvo

que cambiar su nombre y rótulos por el de café “Nacional”, aunque debo aclarar que no había café sino un brebaje hecho con malta y achicoria. En cambio una librería, también en la Plaza Mayor, que durante la República había dejado de ser “Librería religiosa” y de vender imágenes y libros religiosos, para llamarse de Antonio Rodríguez, recuperó su condición de religiosa. Eso sí, su dueño se quedó para siempre con el remoquete de “el apóstata”.

Era Ministro de Educación Ibáñez Martín y Rector de la Universidad Civil el bueno de don Esteban Madrugá. Entonces los Rectores se nombraban a dedo, con lo que, entre otras veleidades, se evitaba lo que hoy sucede, que haya nada menos que seis candidatos al Rectorado. Bromas aparte, habían sido asesinados algunos profesores y se acababa de depurar políticamente a otros, cuyos expedientes estarán sin duda entre los famosos “papeles de Salamanca” del Archivo sobre la guerra civil, la masonería... de San Ambrosio.

En 1943 se promulgó la primera Ley de Ordenación de la Universidad, que como es lógico se inspiraba en el nacional-catolicismo. En esta Universidad solo existían tres facultades, Medicina, Derecho y Ciencias, a las que en 1939 se había sumado la de Filología Clásica. Había solamente 2.134 estudiantes matriculados y el presupuesto era de 805.000 pts (datos de la Historia de la Universidad, en la imprenta). Bueno, pues a pesar de ello, de la España de la miseria, que había eludido participar en la segunda guerra mundial, hubo pioneros en este viejo Estudio, por ejemplo en neuroanatomía los profesores Barcia y Reinoso y en fracturas óseas, Miguel Moraza. La facultad de Letras, gracias a la labor de despolitización impulsada por Tovar y Ramos Loscertales, empezaba a prestigiarse con profesores de la talla de García Blanco, Lázaro Carreter, Michelena, Maluquer de Motes, Zamora Vicente etc.

Entonces había un profesor de arte, discípulo de Machado, al que los organizadores de Congresos como éste, solían pedirle que les enseñara Salamanca, que hiciera de “Cicerone Honorario”. Don Rafael Láinez Alcalá se prestaba y lo hacía con una erudición y una magia extraordinarias, inolvidables para todo el que haya tenido la suerte de ir de ronda nocturna a pescar sirenitas, a escuchar el rumor del mar... Ante la fachada plateresca de la Universidad que todos ustedes conocen, Láinez se lanzaba a declamar uno de sus poemas, que comienza: “De oro de siglos vestida / como una

clásica diosa, / hay en tu carne de rosa, / la miel de España fundida”. Poema que por cierto está dedicado a Consuelo Larrucea de Tovar, la madre de su compañero don Juan Tovar.

Hasta un año después de aquella primera LOU, en 1944, no se pone en marcha lo que luego sería el Seguro de Enfermedad. El Ministro Girón de Velasco, de entrada, lo limitó a quienes tuvieran unos ingresos anuales inferiores a 9.000 pts, con derecho solamente a médico de cabecera y practicante. En el baremo de méritos para aspirar a las plazas, el nº 1 en Salamanca fue Ángel Zamanillo Encinas, luego Senador del Reino y Presidente del Consejo Social de la Universidad, que cuenta como entonces solo podían recetarse fórmulas magistrales.

En esta Salamanca también mísera, en aquella España en reconstrucción, el catedrático de pediatría Arce residía y pasaba algunas consultas en el Gran Hotel. Allí tuvo que coincidir con su compañero de claustro el Dr. Moraza. También con un estudiante de derecho insólito, porque no residía precisamente en una pensión o a patrona, que era lo usual, sino con su madre viuda en el mejor hotel de la ciudad. Era Marcelino Oreja, que estaba llamado a tener un importante protagonismo en la transición, y cuyo padre había sido el primer asesinado de la guerra en San Sebastián.

La prosperidad en esta provincia estaba reservada a quienes abastecían al ejército alemán o al británico de wolfram o schelita, pieles curtidas, y otras materias primas necesarias para la guerra. Y ¿porqué no decirlo?, a las gobernantas de algunas casas de lenocinio, debido a la fama del barrio chino de Salamanca, no solo por su antecesora Celestina, sino porque durante el período en que fue cuartel general de Franco, había atendido a todo el séquito, los italianos, la Legión Cóndor..

El ambiente de la época está magistralmente recogido por el testimonio de tres antiguos alumnos de la Universidad de Salamanca: la película “Canciones para después de una guerra” de Martín Patino, que sigue produciendo emoción ver; la novela “Tiempo de silencio” del médico Luis Martín Santos, premio extraordinario de fin de carrera en 1946, y que opositó a la cátedra de Psiquiatría de Salamanca en 1959, teniendo que ser llevado en coche celular desde la cárcel al aula de los ejercicios; y más tarde “Entre visillos” de Carmina Martín Gaité, uno de cuyos personajes es pre-

cisamente “Yoni”, ese joven que llega de América con ideas y discos nuevos, que vive en un ático del Gran Hotel, y que no es otro que el pediatra salmantino Javier Fernández de Trocóniz.

Eran tiempos de carencias, especialmente de dinero, y muchas veces la economía era de simple subsistencia y de intercambio de productos. Les cuento una anécdota expresiva. Había un médico muy conocido, apodado “Chicola”, que era profesor de Farmacología. El primer día de clase le decía a los alumnos aquello de que su asignatura, la “Farma”, podía reducirse a tres remedios: del cuello a la coronilla, el perborato; entre el cuello y la pelvis, el bicarbonato; y de ahí para abajo el permanganato. El caso es que fue invitado a cenar a casa de unos amigos. Cuando llegó, la señora de la casa mostró su consternación porque la criada se había puesto enferma y no había podido preparar la cena, ni por tanto podía servirla. Le pidió por favor a su invitado y médico que la examinara. Chicola se fue al cuarto de la sirvienta, la auscultó, tomó el pulso, vio la garganta... Cuando acabó su breve exploración, le dijo: “muchacha tu no tienes nada, tu estás sanísima, ¿porqué te has metido en la cama?”. “Pues mire usted don Andrés –replicó ella–, porque los señores no me pagan de modo que yo no les sirvo”. Entonces el médico –y aquí viene la anécdota–, le propuso: “Pues mira hija échate a un lado, déjame un hueco en tu cama, porque a mi tus señores tampoco me pagan nunca”. Debo aclarar que aquel médico se llamaba Andrés García Tejado, había sido alcalde accidental de Salamanca y Presidente de su Diputación Provincial, durante cuyo mandato se construyó e inauguró el Hospital Provincial (1927). Su busto del escultor González Macías está ahora arrinconado en el zaguán de lo que hoy es la “Residencia asistida”.

En aquellos tiempos la gente sencilla retribuía al médico con pollos de corral, un fardel con fruta, un pavo por navidad... Salamanca tuvo en el campo de la medicina una persona excepcional que fue también figura política durante la República, Ministro de Instrucción Pública en dos breves gobiernos, don Filiberto Villalobos. Don Fili, como cariñosamente se le conocía, no cobraba a quien no podía pagar, pero su casa se llenaba de lo que la gente disponía, productos del campo. El había propiciado la primera huelga de médicos con estas elocuentes palabras: “Es el grito de indignación del hombre que no tiene ni día ni noche suyos, porque es esclavo de su profesión y de sus enfermos: que es ciruja-

no, practicante, dentista y oculista a la vez; que está en constante lucha con la superstición, la ignorancia, la miseria...”. Algunos ancianos médicos recordarán aquella época en que tenían que saber y hacer de todo sin desmayo. Y muchos desde luego recordamos (yo tendría unos quince años), su entierro como el más multitudinario de la historia de esta ciudad.

Para hacernos una idea demográfica de esta provincia, en 1942 hubo 687 matrimonios y 1.010 defunciones, pero también 1.500 nacimientos. Había 303 médicos, de ellos 138 en la capital, y las campañas antidiftéricas se realizaban curiosamente en la clínica del Sindicato Español Universitario. En los periódicos, “El Adelanto” y “La Gaceta Regional”, se anunciaban los pediatras de tres formas distintas: “Enfermedades de la infancia” (Palencia Petit); “Médico puericultor” (Eduardo Prieto); o lacónicamente “Niños” (Ramón Ledesma, que por cierto tiene 97 años, debe ser el decano de los pediatras charros y ha sido operado hace unos quince días en el Clínico, con éxito, de una cadera. Mi recuerdo afectuoso). El propio Sánchez Villares resumió de forma rotunda aquella época en la lección inaugural del Curso 85/86 en Valladolid: “Eran tiempos de escasez, de hambre, de frío, de falta de libertad, de represión, de sindicación estudiantil obligatoria, y de dirigismo autoritario”.

Pues bien, en aquellos primeros cuarenta, el joven Ernesto Sánchez era alumno interno de don Guillermo, e iba “de patrona en patrona”, cuya tarifa por cierto recuerda que era siete pesetas por pensión completa, brasero y lavado de ropa. Existía el llamado racionamiento, y por ejemplo, los garbanzos valían oficialmente a 2,34 pts el kilo y el azúcar a 2,73 pts. En las entradas de la ciudad estaban los llamados fielatos, donde los consumidores controlaban la entrada de víveres y cobraban las tasas correspondientes. Pero funcionaba inevitablemente el estraperlo de suerte que si el pan oficialmente estaba tasado en 1,50 pts, podía venderse en el mercado negro de Bilbao hasta 12 pesetas. Este dato es de un “amigo del alma” de don Ernesto, que es como calificó el propio Sánchez Villares al periodista salmantino Enrique de Sena, en su discurso de agradecimiento de la medalla de oro de esta ciudad. Cuando Sena redacta una parte del Volumen V de la “Historia de Salamanca”, al referirse al año 1943, da cuenta de la fundación de la revista “Lazarillo”, por impulso del escritor ampurdanés Santos Torroella (el mayor experto en Dalí, muerto hace un par

de meses). La redacción, dice, estaba en una pensión regentada por una viuda de un funcionario de Correos, que de ese modo completaba su exigua pensión de viudedad. Y añade: “allí nos reuníamos muchas tardes de sobremesa, con los pupilos, que no eran otros que Ernesto Sánchez Villares, estudiante de medicina y ya casi doctor; Vicente Ruiz liquidador de utilidades... (y añade) Iba algunas tardes Luis Sánchez Granjel”.

El profesor Granjel escribiría más tarde su obra “Humanismo y Medicina”, que cito aquí porque su propio amigo don Ernesto no era simplemente un médico y profesor, con ser eso bastante. Alentaba en el desde joven un espíritu humanista, y frecuentaba amigos y tertulios ilustrados desde aquella modesta pensión de estudiante hasta el final de su vida, como ustedes saben. No todos hemos alternado con sabios como Tovar, con el que asistía frecuentemente a la tertulia de la “Exedra” del Café Castilla de Salamanca, donde velaron sus primeras armas escritores como Carmina Martín Gaité o Agustín García Calvo que publicaron sus primeras páginas o versos en la revista “Trabajos y días”. Su hijo Juan, su colega el profesor Tovar, escribió el pasado año en el Boletín de Pediatría estas certeras palabras: “Ernesto participaba en actividades culturales y literarias y se metía en círculos en que algunos de sus compañeros de medicina se sentían más incómodos. Frecuentó pintores y escritores, contactó con grupos intelectuales con los que siguió relacionado después y creó así los cimientos de su curiosidad intelectual que se mantuvo intacta toda su vida”. Tampoco todo el mundo tiene ocasión de ser tertulio de uno de los mejores escritores españoles de todos los tiempos, Miguel Delibes, que escribió de S. Villares: “era el tertuliano ideal: locuaz, sociable, clarividente... Era un conversador brillante pero en modo alguno absorbente. Hombre de mucho talento... sabía dejar espacios, huecos para que los demás intervinieran”... Delibes da testimonio de que “aunque sabía que se estaba muriendo, rara vez faltó a la tertulia”.

Uno de los motivos de admiración de quien se acerca a la figura de don Ernesto es que supo morir. Que me perdona su hija Marta, a la que acabo de conocer si remuevo sentimientos. Granjel, admirado por su entereza en los últimos meses ha escrito: “nos dio a todos la lección tan difícil de cómo se puede, con conciencia de lo que se protagoniza, irse acercando a la muerte propia sin que desfallezca

el ánimo”. Valentín Salazar, por su parte, que “resultaba sobrecogedor el valor, la serenidad y la calidad humana”. Y Collado Otero transcribe una carta del enfermo en la que dice: “procuro mantener el cangrejo a raya y convivo con el sin dejar de darle caña”. Con su muerte sucedió lo que dice el poema “Ángeles niños de luto”, que firma Ansúrez (Boletín de Pediatría 1995-35-36): “Están en muchos hogares/más oscuros los rincones/retozones.../Se ha muerto Sánchez Villares”.

Sin más comentarios, vuelvo al hilo histórico. En los cuarenta yo era un niño. El puericultor de mi numerosa familia, nueve hermanos, algunos separados tan solo por once meses de edad, era don Emilio Firmat. Hombre pulcro, amable, sus manos eran muy peludas pero siempre estaban impecablemente limpias. Recuerdo el olor a alcohol de romero mientras esgrimía el depresor de la lengua, que era por supuesto una cuchara. Cuando llegaba a nuestra casa, los pacientes solían ser varios, colocados en fila, y como si de un pequeño acuartelamiento se tratara, aplicaba a nuestras enrojecidas amígdalas toques de yodo con unas torundas de algodón; la consabida cataplasma; o recetaba aceite de hígado de bacalao, cuando no el temido aceite de ricino.

Personalmente no conocí a don Guillermo. Las referencias de él son muchas, pero voy a citar tres, todas familiares: mis suegros peregrinaron a Valdecilla con su hijo varón, aunque don Guillermo nada pudo hacer por el niño, porque era (es) parálítico cerebral. Mi madre –de origen santanderino como el propio Arce–, que le había consultado sobre alguna dolencia delicada de cualquiera de mis hermanos, siempre decía: “Arce me dijo, Arce me recomendó...”, con ese respeto de quien evoca el Pediatra de leyenda. La última referencia es de quien fue entonces su alumno, el cardiólogo Dr. Estella, mi hermano Pepe. Cuenta cómo en el comienzo de los cincuenta los estudiantes de medicina, entre los que don Guillermo tenía la aureola del *magister*, comenzaban a ver en su catedrático de pediatría los primeros síntomas del Parkinson, y el paseaba por la Plaza Mayor como Unamuno, con las manos a la espalda, asida una con la otra para sujetar sus temblores. Y tiene como recuerdo indeleble de Arce sus últimas lecciones, que iban a presenciar no solo los matriculados en su asignatura, sino de otros cursos de medicina, alumnos de otras facultades y desde luego profesores. Como serían que, al acabar, los aplausos se convertían en ovación.



En cambio si conocí a don Ernesto Sánchez Villares, e incluso le vi actuar como médico. No era el pediatra de los hijos de mi hermana mayor, pero cuando el pequeño fue diagnosticado de una meningitis, y se moría, pidió a su médico que le permitiera llamar al ya prestigioso Sánchez Villares, como quien solicita ayuda a la Virgen del Pilar o recurre a los prodigios de un taumaturgo. Atendió don Ernesto el requerimiento angustioso y yo, que estaba allí para hacer recados, para acudir a la farmacia de guardia, llevar al laboratorio el líquido encefalorraquídeo..., pude verle toda una noche dramática, luchando al pie de la cuna contra la enfermedad de mi sobrino, que afortunadamente salió adelante.

Como ustedes saben, desde 1947 y durante 17 años, S. Villares fue profesor adjunto en Salamanca, tarea que compatibilizó con su consulta privada en la Calles Consejo y Gran Vía. Por ofrecer una nota pintoresca de 1950, que fue Año Santo, en Salamanca hubo lo que se llamó Santa Misión, y en el examen que se confeccionó para la confesión o sacramento de la penitencia de los médicos, tengo un impreso que deja chico al juramento de Hipócrates. En el, entre otras preguntas para el arrepentimiento del galeno que se confesara, figuran las siguientes: “¿Usas de medicinas inciertas para hacer experiencias? ¿Prescribes medicamentos y gastos inútiles? ¿Exiges honorarios excesivos, sobre todo a los pobres? ¿Adviertes a los enfermos de su peligro de muerte para que se dispongan?... “A don Ernesto hubiera sido una impertinencia hacerle tales preguntas, porque dejó dicho en su discurso al recibir la medalla de oro de esta ciudad: “tuve la posibilidad de ayudar en lo que pude a varios miles de niños, y a través de bastantes de ellos, mantener relaciones y establecer afectos duraderos con padres y familiares”. Doy fe de decenas de esos afectos.

Don Ernesto fue docente durante el ministerio de Ruiz Jiménez y el rectorado de don Antonio Tovar, que duraron de 1951 a 1956. Por tanto, durante ese quinquenio, además de sufrir la marcha de su maestro, vio nacer la Facultad de Filología moderna en 1952, que por estas fechas celebra precisamente su medio siglo de existencia. Conoció la emigración masiva de salmantinos a Brasil (donde fueron muchos vecinos de su natal Villavieja de Yeltes), Suiza, Alemania... Durante esa etapa tuvieron lugar los fastos del VII centenario de la Universidad. Y por tanto la concesión del

doctorado *Honoris causa* a Franco. En el claustro que lo acordó, como es bien sabido, sólo se opusieron dos catedráticos, el clérigo don Teodoro Andrés Marcos, y el biólogo Fernando Galán. Cuando recoge la medalla de oro de esta ciudad él dijo literalmente en su discurso: “De mis profesores –todos muy queridos–, subrayo mi admiración por Fernando Galán, y mi disculpaje de Guillermo Arce”. Permitan que apostille, con legítimo orgullo, que soy sobrino carnal de Galán, marido ejemplar de mi tía Paula Estella.

S. Villares fue amigo personal de Tovar, entre otras razones porque don Antonio fue catedrático precisamente desde el año 1942 hasta que en 1963 obtuvo la cátedra de Filología latina de Madrid. Son los veinte años del “entonces” que hemos acotado para estas notas. Por tanto don Ernesto tuvo que ser testigo de cómo durante aquellos años, el ex Rector Tovar se iba apartando del régimen franquista, junto a otros importantes falangistas de primera hora como Laín, Ridruejo, Torrente y el propio Ruiz Jiménez, que, cesado como Ministro de Educación, regresó humildemente a su cátedra de Salamanca. No olvidemos que entonces aún, cada 20 de Noviembre se ofrendaban coronas de flores en la Catedral Nueva a José Antonio Primo de Rivera (hoy otros conmemoran el 20 de noviembre, tirando botes de pintura al medallón de Franco en la Plaza Mayor); que los periódicos insertaban obligatoriamente cuanto se le remitía desde la administración, es decir, desde el partido único, el Movimiento Nacional; y que el diario hablado, el viejo “parte”, era único y oficial, todas las emisoras tenían que conectar con Radio Nacional.

Entonces el alumnado de todas las facultades no superaba los 3.500 universitarios, con un hecho singular: la llegada masiva a Salamanca, especialmente a la Facultad de Medicina, que en opinión de Sena se convirtió en “una grillera”, de excombatientes de la guerra de Corea (iniciada en 1950). Eran de habla hispana, cobraban su pensión en dólares, impusieron el güisqui como bebida, dieron algunas lecciones de baloncesto moderno (como recordará mi amigo y colega de ustedes Carlos Faria, con el que disputé muchos partidos), también de cumbia y merengue, póquer americano, estudiaron muy poco y se llevaron algunas guapas salmantinas.

El humanista Sánchez Villares tuvo que vivir también el Congreso Internacional de “Pax Romana” de 1946, donde se prestigió Ruiz Jiménez; el importante II Congreso Nacio-

nal de Poesía que homenajeó a Fray Luis en “La Flecha”, y en el que participaron contertulios y amigos suyos, además de Dámaso Alonso, Vivanco, Aleixandre, Gerardo Diego, Hierro, que hoy mismo es homenajeado en esta ciudad; conoció los éxitos en los ruedos de Pedrés y Jumillano, a los que mañana se homenajea en Ciudad Rodrigo por los cincuenta años de sus alternativas; en fin, a las Conversaciones de Cine de Salamanca de 1955, encuentro tan importante en la historia del cine español que ahora está en las pantallas en un interesante documental subvencionado por el Consorcio de la Capitalidad Europea de la Cultura titulado “De Salamanca a ninguna parte”. Les recuerdo las duras palabras que el recientemente fallecido Juan Antonio Bardem lanzó aquí: “El cine español es políticamente ineficaz, socialmente falso, estéticamente nulo, intelectualmente ínfimo e industrialmente raquítico”.

Debo decir a mi buen amigo y co-organizador del Memorial, Félix Lorente, que en 1953 en La Gaceta, aún se escribía sobre “El garrotillo, crup o difteria, vencido por gloriosos hombres de ciencia” (firmado por el Dr. Ferrán Pérez), pero entonces ya se consideraba “La alergia, enfermedad de moda”, según artículo del Dr. Tobalina. En honor a la verdad, en aquella Salamanca de los cincuenta parece que “se hacía una buena Medicina”, y no solo por los profesores universitarios. Baste recordar que llegaron a coexistir todos o la mayoría de los siguientes Sanatorios o Clínicas privadas: Ginecológicos de Población y más tarde Ferreira; y quirúrgicos de Paco Díez, Moraza, Heredia, Marín y Ferrer.

Pero para ir concluyendo, pasemos a los años sesenta. Salamanca y toda Castilla asisten a un fenómeno social que describió como nadie Miguel Delibes: “La desilusión producida por un esfuerzo socialmente despreciado y mezquinamente retribuido. La grisura de una vida lánguida, sin alicientes, en contacto con el ritmo aparentemente alegre, frívolo y desahogado de la capital y el atractivo de los salarios fijos, no pendientes de una nube, embaucó a la juventud campesina de los sesenta, provocando un éxodo repentino a la ciudad, no preparada aún para recibir ésta avalancha... muchos campos quedaron yermos, otros desatendidos, las familias rotas... y la cultura campesina en trance de desaparecer”.

Lo curioso es que ese ambiente opresivo de la vida pueblerina, el cineasta Martín Patino lo trasladó a la ciudad y a la peripecia del estudiante Lorenzo Carvajal, su prota-

gonista de “Nueve cartas a Berta”, que no soporta el clima provinciano de la Salamanca de esa misma década, el ambiente tradicional de su familia, el insoportable tedio de la ciudad.

Es la época del rectorado de Balcells, siendo ministro de Educación Lora Tamayo. Poco antes de que Sánchez Villares agotara su etapa salmantina, cuando el alumnado ya alcanzaba los cinco mil estudiantes, unos 700 extranjeros, las relaciones entre el entonces llamado “Hospital Provincial y Clínico” (dependiente de la Diputación), y la Universidad de Salamanca, concretamente la Facultad de Medicina, y pueden ustedes imaginarse que en particular con Sánchez Villares, existían unas excelentes relaciones. Por eso, cuando a comienzos de 1963 el Ministro visita Salamanca y sus centros de Beneficencia, el entonces Presidente de la entidad propuso –cito un Acta oficial de 16 de febrero facilitada por su colega, mi amigo el Dr. Escribano–, “la creación de un servicio de Pediatría para los fines indicados (pediatría y “recuperación de niños inválidos”), a cuyo fin esta Diputación podría contribuir con el 50% de los gastos, corriendo el otro 50% a cargo del Estado”. Se aprobó por unanimidad. Aquel presidente era Antonio Estella Bermúdez de Castro, mi padre. Bien es verdad que el servicio no se creó hasta después de que don Ernesto tomara posesión de su cátedra de Valladolid, la que había sido de don Evelio Salazar.

En mi vistazo a la hemeroteca, he encontrado una amplia reseña en el diario La Gaceta, la víspera del anterior acuerdo de la Corporación Provincial, en que Sánchez Villares da una conferencia en el I Curso Básico de Urología, sobre “Nefropatías tubulares en la infancia”.

Pero termino. Don Ernesto nunca se fue del todo de Salamanca. Venía con cualquier disculpa (incluso futbolística, como nos recuerda algún amigo íntimo del recordado), porque como dijo en más de una ocasión por sus venas corría sangre del Duero, del Tormes, del Águeda y del Yeltes. Hasta el punto que aceptó serregonero de las fiestas de su pueblo natal, Villavieja de Yeltes, en 1993 y tituló su hermoso pregón, que merece la pena leer entero, “Retornando a los orígenes”. En el proclamó orgulloso su origen pueblerino, de la comarca de la Armuña por sus antepasados maternos, concretamente de la localidad de Villares de la Reina, que fue el topónimo que se convirtió precisamente en su segundo apellido; y de la Ribera por los abuelos paternos, de Hino-

josa de Duero. Recordó que había nacido “en un parto de familia, asistido por mi padre y la comadrona”; haber tenido un ama de cría, la nodriza Paca, que dice era una “excelente mamífero”; cómo creció y jugó como los demás niños de Villavieja; y exhibió una curiosa foto en que aparece vestido, como no, de charro, foto que me he ocupado de escanear. Terminó don Ernesto su pregón-desahogo, diciendo en su pueblo algo significativo: “Afirmo sin lugar a dudas que de Villavieja recibí una impronta que establecida en la tierna edad en la que se marcan los vínculos afectivos, quedó gravada de forma indeleble en mi personalidad.

Como uno de tantos emigrantes he añorado el retorno a los orígenes”.

Espero que mis palabras hayan logrado trasladar a ustedes hasta aquella ciudad de los años 40 a 60 que vivieron los dos maestros; que hayan permitido situar a don Guillermo en el entorno universitario, político y socioeconómico en que ejerció su magisterio; y sobre todo espero que con mis sencillas palabras haya conseguido traer la memoria de don Ernesto a sus raíces charras, que según su propia confesión marcaron su vigorosa personalidad.

Muchas gracias.

## Pediatría e Internet (n° 7)

---

### Buscar bibliografía. PUBMED (1)

P. MOLA CABALLERO DE RODAS, C.A. DÍAZ VÁZQUEZ

Sección de Nefrología Pediátrica y Servicio de Neonatología. Hospital Central de Asturias. Universidad de Oviedo. Oviedo.

#### RESUMEN

Continuamos la sección iniciada en el número anterior. Nos centraremos en los próximos números en la búsqueda de bibliografía usando internet. En este trabajo vamos a aprender a usar uno de los buscadores de bibliografía más exhaustivos y conocidos: PubMed. En la primera parte utilizaremos los recursos que nos permitirán afinar nuestra búsqueda. En la segunda parte veremos algunas particularidades y analizaremos los recursos que hay en la red que facilitan en uso de PubMed. En la tercera y última parte se analizarán otros sistemas de búsqueda bibliográfica.

**Palabras clave:** Bibliografía; PubMed; Internet.

---

#### ABSTRACT

We continue the section initiated in the previous number. We will focus in the next numbers on the bibliography search using internet. In this study, we are going to learn how to use one of the most exhaustive and known bibliography searches: PubMed. In the first part, we will use the resources that allow us to improve our search. In the second part, we will see some of the characteristics and we will analyze the resources that exist in the net that facilitate the use of PubMed. In the third and last part, we will analyze other bibliographic search systems.

**Key words:** Bibliography, PubMed, Internet.

#### INTRODUCCIÓN

Hasta hace relativamente pocos años, la búsqueda de artículos sobre un tema determinado era un trabajo tedioso que obligaba a frecuentes visitas a la biblioteca manejando libros como el *Index Medicus* o *Current Contents*.

La apertura de PubMed supuso un importante avance que facilitó la recogida de bibliografía. PubMed es un servicio creado por la NLM (*National Library of Medicine*) y la NCBI (*National Center for Biotechnology Information*) dependiente del Instituto Nacional de la Salud (INH) de los Estados Unidos.

La popularización de internet y la política de ofrecer libre acceso a la información utilizando la red desarrollada por el presidente de los Estados Unidos Bill Clinton supuso la apertura en 1997 de PubMed, permitiendo que cualquier persona con una conexión a internet acceda a la mayor base de datos bibliográfica del mundo.

El sistema de búsqueda PubMed permite el acceso a bases de datos bibliográficas compiladas por la NLM como son: Medline, PreMedline (citas enviadas por los editores), Genbak y Complete Genoma.

Medline es la base de datos más importante de la National Library of Medicine y abarca los campos de: medicina, enfermería, odontología, veterinaria, ciencias preclínicas y salud pública.

Para hacerse una idea de la importancia de esta base de datos, conviene recordar que actualmente contiene más de

*Correspondencia:* Dr. Pablo Mola Caballero de Rodas. Centro de Salud de Lluarca. Villar sn. Lluarca 33700 Asturias.

*Correo electrónico:* pablo.mola@terra.es

*Recibido:* Febrero 2003. *Aceptado:* Marzo 2003

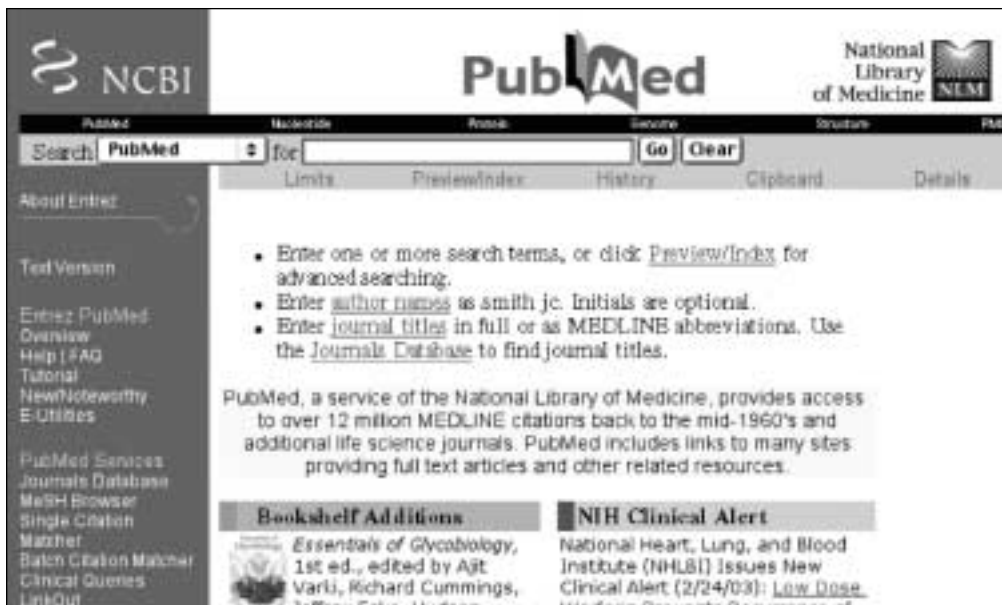


Figura 1. Página principal de PubMed.



Figura 2. Resultado de una búsqueda en PubMed.

11 millones de referencias bibliográficas de artículos presentados desde 1966.

### PUBMED. LOS PRIMEROS PASOS

Al acceder a la página principal de PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>) encontramos una sencilla caja de búsqueda (Fig. 1).

Si introducimos en esta casilla la palabra que deseamos que se busque, nos ofrecerá una lista de artículos que contienen esa palabra en alguno de los campos de su registro.

Este listado presenta en la parte superior la consulta realizada, el número de referencias halladas y en la parte infe-

rior, aparece cada referencia con los autores, el título del artículo y la revista con todos los datos que nos permitirán encontrar la misma en cualquier biblioteca (Fig. 2)

Si pulsamos sobre la lista de autores de alguna referencia, se accede a la página de información del documento disponible en PubMed. En esta página podemos ver la revista en la que se publicó el artículo, los autores con afiliación o dirección, el abstract del artículo si está disponible y los números de identificación de PubMed. A la derecha del nombre de la revista aparece un enlace (*links*) que nos lleva a una lista de artículos relacionados con el que tenemos seleccionado.

Con esto puede finalizar nuestra búsqueda. El problema es que con este sistema, el número de artículos selec-

cionados generalmente escapa de nuestra capacidad de análisis. Cuando hacemos una búsqueda de esta forma, PubMed busca todos los artículos de su base de datos que en cualquiera de los campos contenga la palabra indicada. Como ejemplo podemos señalar que la búsqueda usando el término “dermatitis” ofrece 53.648 artículos.

## SEGUNDO PASO. AFINANDO NUESTRA BÚSQUEDA

Podemos ser más selectivos en nuestra búsqueda. Si lo que deseamos buscar es artículos sobre “dermatitis atópica”, podemos introducir la frase entre comillas. Usando este sistema de búsqueda, la lista de artículos se reduce hasta 8.532 artículos.

Otra posibilidad de limitar nuestra búsqueda es indicar en que parte del artículo se debe realizar la búsqueda. PubMed ofrece 18 campos de búsqueda y nosotros podemos seleccionar cualquiera de ellos.

La lista completa de campos de PubMed se ofrece en la Tabla I pero los campos más habitualmente usados serán:

- *All*: Todos los campos.
- *Au o Auth*: Nombre del autor
- *TA o Jour*: Título de la revista. Es el nombre de la revista en forma abreviada. Si no se sabe como se escribe, se puede encontrar a través del “navegador de revistas” (*journal browser*).
- *MeSH*: Palabra clave. Pueden ser mayores (*MeSH Major Topic*), menores (*MeSH Subheading*) o la totalidad (*MeSH Terms*). Es la forma más habitual de búsqueda.

Para acotar la búsqueda en alguno de estos campos, debemos introducir el término entre corchetes [] detrás de la palabra a buscar (por ejemplo: dermatitis [*MeSH Term*]).

Si no estamos seguros de cuál es la palabra clave que debemos utilizar, podemos acceder a un listado completo de las mismas en el “navegador de términos MeSH”) haciendo clic sobre “MeSH browser” en la columna de la derecha o introduciendo la dirección en el navegador: (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/meshbrowser.cgi>).

Al acceder a esta página introduciremos la palabra que deseamos buscar en la “caja de búsqueda”. Si introducimos *atopic* nos dirá que no existe un término exacto y nos ofrecerá una lista de posibles alternativas.

La tercera manera de acotar nuestra búsqueda es mediante el uso de los llamados “operadores booleanos”. Son operadores que permiten relacionar los términos de nuestra búsqueda. Deben escribirse siempre con mayúsculas entre los dos términos que queremos asociar. Estos operadores booleanos son:

- *ND*: hace búsquedas en las que aparezcan los dos términos. Por ejemplo *asthma AND dermatitis* nos dará la lista de artículos en que aparezcan las palabras asma y dermatitis.
- *OR*: hace la búsqueda en los dos campos. Por ejemplo *asthma OR dermatitis* nos dará la lista de artículos en los que aparezca la palabra asma o la palabra dermatitis.
- *NOT*: hace la búsqueda diferenciando los términos. Por ejemplo *asthma NOT dermatitis* nos dará la lista de artículos en los que aparezca la palabra asma pero no la palabra dermatitis.

Si utilizamos dos o más operadores booleanos en una búsqueda, debemos recordar que el de la izquierda es el primero en leerse. Así, si introducimos la siguiente búsqueda (*asthma AND influenza OR adenovirus*), nuestra búsqueda obtendrá como resultado los artículos que contengan al mismo tiempo las palabras *asthma* y *influenza* pero también todos los artículos que contengan la palabra “adenovirus”. Para cambiar este orden, deberemos usar paréntesis. Así, si introducimos *asthma AND (influenza OR adenovirus)*, el resultado será todos los artículos que contengan al mismo tiempo las palabras *asthma* y *influenza* o “adenovirus”, limitando mejor nuestra búsqueda.

Evidentemente, podemos usar los descriptores junto con los operadores booleanos para afinar aún más nuestra búsqueda (*asthma [MeSH Term] AND dermatitis [MeSH Term]*).

**Truncar un término.** En ocasiones deseamos hacer una búsqueda usando una palabra que puede tener diferentes sufijos. Para evitar tener que escribir todas las palabras que tienen una misma raíz, colocaremos un asterisco (\*) al final del término de búsqueda. Por ejemplo, si introducimos *child\**, nos buscará con *child* y con *childhood* al mismo tiempo.

## TERCER PASO. LIMITANDO LA BÚSQUEDA

En la página principal de PubMed podemos hacer clic sobre *limits* accediendo a una nueva página (Fig. 3) que nos

TABLA I. NOMBRES DE LOS CAMPOS EN PUBMED

Abreviatura	Nombre del campo	Descripción
[AD, AFFL]	<i>Affiliation</i> - Dirección	Dirección y afiliación institucional del primer autor y número de ayuda económica.
[ALL]	<i>All fields</i> - Todos los campos	Incluye todos los campos de búsqueda de PubMed.
[AU, AUTH]	<i>Author name</i> - Autores	Hasta 25 autores son incluidos. MEDLINE no muestra el nombre completo. El formato para buscar un autor es Apellido, seguido de espacio y la/s primeras iniciales sin puntos (ej., Fauci AS). Se pueden omitir las iniciales al buscar.
[RN, ECNO]	E.C./RN	Número asignado por la Comisión de Enzimas (E.C.). Número para designar una enzima en particular y el listado RN del <i>Chemical Abstracts Service (CAS) Registry Numbers</i> .
[EDAT]	<i>Entrez Date</i> - Fecha de ingreso	Contiene la fecha que la cita fue agregada a PubMed, en el formato aaaa/mm/dd [edat], ej., 1998/01/10 [edat].
[IP, ISSUE]	<i>Issue</i> - Edición	El número de edición de la revista en la cual el artículo es publicado.
[TA, JOUR]	<i>Journal Name</i> - Nombre de la publicación	La abreviatura del título de la revista, el título completo o el número ISSN (ej., <i>J Biol Chem, Journal of Biological Chemistry</i> , 0021-9258).
[LA, LANG]	<i>Language</i> - Idioma	El idioma en el cual el artículo fue publicado.
[MAJR]	<i>MeSH Major Topic</i> - MeSH tópico principal	Un término <i>MeSH</i> que es uno de los temas principales tratados en el artículo
[MH,MESH]	<i>MeSH Terms</i> - Términos MeSH	El vocabulario controlado de la NLM's ( <i>Medical Subject Headings</i> ) sobre términos biomédicos que se usan para describir cada artículo de una revista científica en MEDLINE.
[PG, PAGE]	<i>Page</i> - Página	El número de la primera hoja del artículo en la revista en que aparece.
[PS]	<i>Personal Name</i> - Nombre personal	Use para buscar citas sobre un individuo como tema. Utilice las reglas como para buscar un autor.
[DP, PDAT]	<i>Publication Date</i> - Fecha de publicación	La fecha en que el artículo fue publicado en el formato aaaa/mm/dd (ej. 1984/10/06). Un año con solo un mes (ej., 1984/03) mostrará todo lo de ese mes. Las fechas de publicación no están estandarizadas entre las publicaciones.
[PT, PTYP]	<i>Publication Type</i> - Tipo de publicación	Describe el tipo de material que el artículo representa (ej., <i>Review, Clinical Trials, Retracted Publications, Letters</i> ).
[SH]	<i>Subheading</i> - Subencabezado	Use subencabezados para calificar en forma más específica la búsqueda en términos <i>MeSH</i> .
[SB]	<i>Subset</i> - Subgrupos	Permite elegir sobre que componente de la base de datos queremos buscar: medline, premedline, publisher o aids.
[NM, SUBS]	<i>Substance Name</i> - Nombre de sustancia	El nombre de una sustancia química tratada en el artículo ( <i>MEDLINE Name of Substance field</i> ).
[TW, WORD]	<i>Text Words</i> - Palabras del texto	Todas las palabras de los campos dl título, resumen, términos MeSH, subencabezados, nombres de sustancias químicas, nombre de persona como tema y campos de identificación secundaria.
[TI, TITL]	<i>Title Words</i> - Palabras del título	Palabras encontradas en el título de un artículo.
[VI, VOL]	<i>Volume</i> - Volumen	El número del volumen de la publicación donde el artículo es publicado.
	PubMed Identifier (PMID) & MEDLINE Unique Identifier (UI)	Para buscar el PMID o UI solo ingrese e los o los números correspondientes que PubMed los unirá automáticamente

permitirá seleccionar algunos campos para limitar los resultados de nuestra búsqueda. Los campos que nos permite seleccionar son:

- Campos: esta selección permite que nuestra búsqueda se limite a un campo específico de los definidos anteriormente (autor, título, revista, palabras clave, etc.). Existe la opción de seleccionarlos todos (*All Fields*).
- Tipo de publicación: ensayos clínicos, editoriales, cartas, meta-análisis, guías prácticas, ensayos randomizados controlados o revisiones.

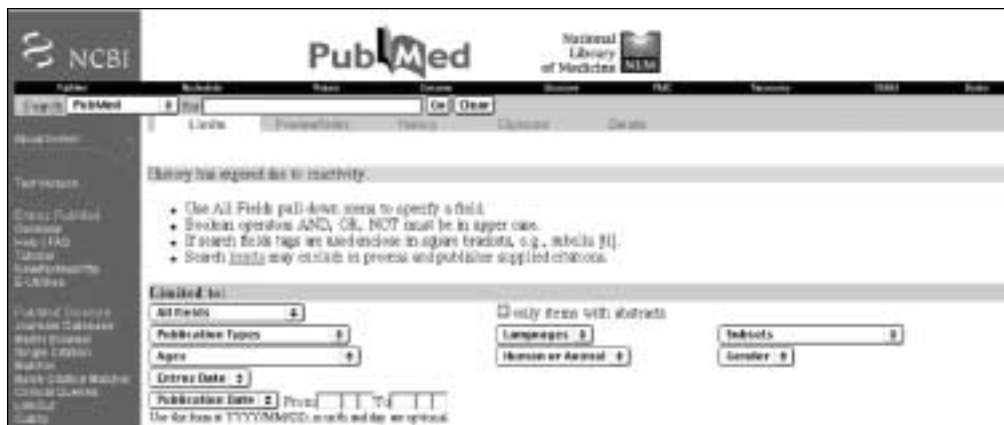


Figura 3. Página de límites en PubMed.

TABLA II. SUBTEMAS CONTENIDOS EN PUBMED

AIDS	El filtro de búsqueda AIDS localiza referencias sobre Sida. También disponible a través de <i>Actis</i>
Bioethics	Limita la búsqueda a temas de ética, cuidado de salud e investigación biomédica. Los registros son suministrados por el <i>Bioethics Information Retrieval Project</i> del <i>Kennedy Institute of Ethics at Georgetown University</i>
Complementary Medicine	Buscará artículos referentes a medicina alternativa
Core Clinical Journal	Es una selección de 120 revistas del <i>Index Medicus</i> , su finalidad es limitar la búsqueda a un reducido grupo de revistas relevantes para la practica médica (anteriormente figuraba con la denominación de AIM ( <i>Abridged Index Medicus</i> ))
Dental Journal	Limitará la búsqueda a aproximadamente 420 títulos de revistas incluidas en el <i>Index to Dental Literature</i>
Nursing Journal	Limitará la búsqueda a unos 330 títulos de revistas de enfermería incluidas en el <i>International Nursing Index</i>
In process	Las referencias bibliográficas suministradas de forma electrónica por los editores, constituyen las referencias que aparecen identificadas como <i>[Record as supplied by publisher]</i> , posteriormente se convierten rápidamente en registros PreMedline, se identifican con la etiqueta <i>[MEDLINE record in process]</i>
Publisher	Permite expandir el acceso a una mayor cantidad de publicaciones científicas de otras materias, resúmenes de contenidos de libros (books) disponibles en la NCBI, enlaces a páginas Web y artículos a texto completo
PUBMED Central	PubMed Central es una iniciativa pública, financiada por el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos, para crear un repositorio gratuito para los informes de investigación evaluados por pares en las biociencias. PubMed Central no acepta publicaciones directamente de los autores
Space life sciences	Ciencias del espacio. Elaborado por la NASA
Toxicology	Toxicología, efectos farmacológicos, bioquímicos y fisiológicos de medicamentos y otras sustancias químicas

- Edad: para seleccionar un determinado rango de edad. Podemos seleccionar: lactancia: de 0 a 23 meses, toda la infancia (0 a 18 años), toda la edad adulta (19 ó más años), período neonatal (0 a 1 mes), lactancia excluyendo el período neonatal (1 a 23 meses), preescolar (2 a 5 años), escolar (6 a 12 años), adolescencia (13 a 18 años), adultos (19 a 44 años), edad media (45 a 64 años), edad media y mayores (45 ó más años), mayores (65 ó más años) y 80 años o mayores como última opción.
- Fecha de entrada: se refiere a la fecha en que la cita fue incorporada a PubMed (no la fecha de publicación). Permite que seleccionemos la búsqueda a lo incorporado en los últimos 30, 60, 90 ó 180 días y 1, 2, 5 y 10 años.
- Fecha de publicación: en este caso debemos poner el intervalo de fechas que nos interesa en formato “año, mes, día” aunque el mes y el día son opcionales.
- Existe una casilla que nos permite limitar la búsqueda a entradas que contengan resúmenes (*only items with abstracts*).
- Idioma: seleccionaremos el idioma deseado entre las opciones Inglés, Francés, Alemán, Italiano, Japonés, Ruso o Español.
- Humano o animal: permite seleccionar si los estudios se realizaron en personas o en animales.
- Subgrupos: este menú permite limitar la búsqueda a alguno de los subtemas contenidos en PubMed. Las opciones se detallan en la Tabla II.



- Sexo: limita la búsqueda al sexo femenino o masculino. En todo caso, si no seleccionamos alguno de estos campos, PubMed hará la búsqueda en la totalidad por defecto.

#### CUARTO PASO. RECUPERANDO LOS RESULTADOS DE NUESTRA BÚSQUEDA

Para ver los detalles de nuestra búsqueda, podemos hacer *click* sobre *Details*. Por ejemplo si buscamos bronquiolitis como término *MeSH* y hemos limitado la búsqueda a los artículos incorporados en PubMed en los últimos 180 días, ensayos clínicos en niños de 0 a 23 meses indicando que sólo queremos artículos con abstract, al solicitar los detalles nos ofrecerá la siguiente información: (((*bronchiolitis[MESH] AND hasabstract[text] AND Randomized Controlled Trial[ptyp] AND infant[MeSH Terms] AND (2002/09/04 04.26[EDat]: 2003/03/03 04.26[EDat])*)).

Conviene visitar frecuentemente esta sección para familiarizarnos con las formas de búsqueda dentro de PubMed.

Una vez que hemos realizado la búsqueda, PubMed nos ofrece los resultados en formato abreviado que incluye el nombre de los autores, el título del artículo, la revista con la fecha de publicación y el número interno de PubMed (PMID). Podemos visualizar nuestra búsqueda en otros formatos usando la función *display*. Las opciones que nos permite son:

- *Summary*: la que aparece por defecto y hemos descrito.
- *Brief*: nombre de los autores y primeras diez letras del título además del PMID.
- *Abstract*: revista, título, autores con su filiación, idioma en caso de no estar en inglés y abstract del artículo si está disponible. Además, si la revista tiene página en internet, nos ofrece un enlace a la misma.
- *Citation*: además de los datos anteriores nos ofrece los términos MeSH del artículo.
- *ASN.1*: nos ofrece los resultados en un formato legible por ordenador.

Así mismo podemos indicar que los artículos los ordene por fecha de publicación, autores, revista o entrada en PubMed (*Sort*).

Por otro lado, PubMed guarda todas nuestras búsquedas y resultados en la sección *History*. Esta sección se activa después de realizada nuestra primera búsqueda y nos

muestra todas las que hemos realizado según el orden en que se han hecho junto al número de resultados obtenidos. Es posible combinar las búsquedas utilizando el signo “#” antes del número de búsqueda y el operador booleano *AND* (*# 1 AND #3*). En esta sección se pueden guardar y combinar hasta 100 búsquedas. El problema es que se pierde tras una hora de inactividad.

#### QUINTO PASO. GUARDAR NUESTRA BÚSQUEDA

El último paso será guardar nuestra búsqueda. PubMed nos ofrece varias opciones pulsando el botón *Send*:

- *Text*: nos ofrece el resultado de los artículos seleccionados dentro de nuestra búsqueda en formato texto que podremos imprimir.
- *File*: guardaremos nuestra búsqueda en un diskete.
- *Clipboard*: se guarda la búsqueda (hasta un máximo de 500 artículos) y durante una hora como máximo en una “carpetita”. Nos permite guardar el resultado de varias búsquedas y acceder posteriormente a todas ellas pulsando sobre la palabra *Clipboard* bajo la caja de búsqueda.
- *Order*: nos permite solicitar el artículo completo. Requiere registro.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Bravo Toledo R, Campos Asensio C. Cómo hacer una búsqueda bibliográfica en internet. *FMC* 2000; 7 (5): 307-9.
2. Roig Vázquez FJ. Búsqueda bibliográfica. Bases de datos en Medicina. *Revista de Patología Respiratoria* 2001; 4: 135-6.
3. Jordá M. Las bases de datos de la National Library of Medicine de Estados Unidos. Artículo de internet. [http://www.atheneum.doyma.es/Socios/sala\\_1/lec09pub.htm](http://www.atheneum.doyma.es/Socios/sala_1/lec09pub.htm)
4. Pestaña A. El MEDLINE como fuente de información bibliométrica de la producción española en biomedicina y ciencias médicas. Comparación con el Science Citation Index. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 506-11.
5. García Díaz F. Búsqueda de bibliografía médica a través de internet. El proyecto PubMed. Artículo de internet. [http://www.atheneum.doyma.es/Socios/sala\\_1/lec07pub.htm](http://www.atheneum.doyma.es/Socios/sala_1/lec07pub.htm)
6. Varios autores. Buscar en Medline con PubMed. Guía de uso. Disponible en la página de Fisterra en [http://www.fisterra.com/recursos\\_web/no\\_explor/pubmed.htm](http://www.fisterra.com/recursos_web/no_explor/pubmed.htm)

## Fundación Ernesto Sánchez Villares

---

### IV CONVOCATORIA DE AYUDAS A LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGÍA EN PEDIATRÍA (AÑO 2001)

Se concedieron Ayudas a los siguientes proyectos:

1. **“Calidad de vida relacionada con la salud de niños y adolescentes con epilepsia”** (Investigador Principal: Ignacio Málaga Diéguez), presentado por el Departamento de Pediatría del Hospital Central de Asturias de Oviedo.
2. **“Valoración del dolor y estrés en el período neonatal: estrategias de prevención y tratamiento”** (Investigador principal: Aleida Ibáñez Fernández), presentado por el Departamento de Pediatría del Hospital Central de Asturias de Oviedo.
3. **“Tipo de lactancia y morbilidad infecciosa en el primer año de vida”** (Investigador principal: Elena Pérez Belmonte), presentado por el Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas (Áreas de Pediatría y Medicina Preventiva) de la Universidad de Cantabria y Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander.
4. **“Monitorización ambulatoria de la presión arterial en niños con nefropatía por reflujo”** (Investigador principal: Flor Ángel Ordóñez Álvarez), presentado por el Departamento de Pediatría del Hospital Central de Asturias de Oviedo.
5. **“Prevalencia del asma bronquial en niños de 13-14 años de edad de dos poblaciones urbanas de Cantabria (Santander y Torrelavega)”** (Investigador principal: Carlos Redondo Figuero), presentado por el Hospital Sierrallana de Torrelavega (Cantabria).

### V CONVOCATORIA DE AYUDAS A LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGÍA EN PEDIATRÍA (AÑO 2002)

Se concedió Ayuda al siguiente proyecto:

- “Enfermedad renal en la fibrosis quística”** (Investigador Principal: Juan José Díaz Martín), presentado por el

Departamento de Pediatría del Hospital Central de Asturias de Oviedo.

### VI CONVOCATORIA DE AYUDAS A LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGÍA EN PEDIATRÍA

La **Fundación Ernesto Sánchez Villares** tiene entre sus objetivos subvencionar *proyectos de investigación clínico-epidemiológicos sobre promoción de la salud y enfermedades prevalentes de la infancia*, de acuerdo con las bases que establezca el patronato y la disponibilidad presupuestaria de cada ejercicio económico.

Con el fin de contribuir a la consecución de estos objetivos, la **Fundación Ernesto Sánchez Villares** destina la cantidad de **12.000 euros** para Ayudas de Investigación Clínica y Epidemiológica en el año 2003.

#### DESTINATARIOS

El importe de las Ayudas de Investigación se destina a los Pediatras de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León con el fin de fomentar la investigación clínica y facilitar la realización de proyectos de grupo.

#### SOLICITANTES

Serán necesarios los siguientes requisitos:

1. Ser miembro numerario de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León.
2. Título de Pediatra o MIR de Pediatría, justificado mediante certificado emitido por el correspondiente Jefe de Servicio.

#### CONDICIONES DE LAS AYUDAS

1. La Ayuda se concede por 1 año a partir de la fecha de adjudicación.
2. La dotación económica guardará relación con el presupuesto que necesariamente habrá de acompañar al proyecto y que en ningún caso superará los 3.000 euros.

3. Los proyectos se relacionarán con temas de investigación clínico-epidemiológica, promoción de la salud y enfermedades prevalentes de la infancia.
4. En igualdad de condiciones se dará preferencia a proyectos realizados en colaboración por diferentes equipos de trabajo.
5. Las solicitudes, que se remitirán por quintuplicado, deberán incluir necesariamente:
  - 5.1. Memoria del proyecto que incluirá los siguientes apartados:
    - Título del proyecto
    - Relación de investigadores (incluir fotocopia del carnet de identidad)
    - Centro de realización del estudio
    - Resumen
    - Antecedentes y estado actual de tema
    - Bibliografía más relevante sobre el tema (comentada)
    - Objetivos
    - Hipótesis
    - Metodología detallada
    - Plan de trabajo y distribución de tareas
    - Experiencia del equipo investigador sobre el tema (últimos 5 años)
  - 5.2. Presupuesto detallado
  - 5.3. *Curriculum vitae* normalizado de los investigadores
6. El investigador principal se compromete a enviar una memoria de los resultados del trabajo al cabo de un año.

#### PLAZO DE PRESENTACIÓN

El plazo de presentación finalizará el 7 de Marzo de 2003. Las solicitudes, por quintuplicado, deberán dirigirse a la **Fundación Ernesto Sánchez Villares**. Área de Pediatría. Facultad de Medicina. C/ Julián Clavería s/n. 33006 Oviedo. Asturias.

#### SELECCIÓN

1. La selección de los proyectos se efectuará por el Patronato de la Fundación Sánchez Villares.
2. Las decisiones de carácter científico adoptadas por el Patronato no podrán ser recurridas.
3. Si los proyectos presentados no reunieran las condiciones de calidad exigibles a juicio del Patronato, la dotación económica podría acumularse a la del ejercicio económico siguiente.
4. La resolución de las Ayudas se hará pública antes del 30 de Junio de 2003.
5. La relación de Proyectos subvencionados se publicará en el **BOLETÍN DE PEDIATRÍA**, previa comunicación personal a los investigadores principales de cada proyecto.

## Noticario

### XIV CURSO INTERNACIONAL DE AVANCES EN NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

*Oviedo 8 y 9 de mayo de 2003*  
*Salón de Actos "Dr. Luis Estrada" (H. Covadonga)*  
*Hospital Universitario Central de Asturias*

**Recomendado por:** Asociación Española de Nefrología  
Pediátrica  
Fundación Ernesto Sánchez Villares

**Organizado por:** Sección de Nefrología Pediátrica  
Departamento de Pediatría  
Hospital Universitario Central de  
Asturias  
Universidad de Oviedo

**Dirección:** *Dr. Serafín Málaga Guerrero*  
*Dr. Fernando Santos Rodríguez*

#### Jueves 8

##### *Sesión matinal*

08.30-09.00 Entrega de documentación  
09.00-09.15 Presentación del curso  
*Serafín Málaga*

#### **Tema: Prevención de la enfermedad renal**

Moderador: *Serafín Málaga*

09:15-9:45 Avances en el diagnóstico genético-  
molecular de las nefropatías hereditarias  
*Eliecer Coto y M<sup>a</sup> Victoria Álvarez (Oviedo)*

9:45-10:15 Afectación renal en enfermedades de  
transmisión genética. Aspectos clínicos  
*Joaquín Fernández Toral (Oviedo)*

10:15-10:45 Diagnóstico ecográfico prenatal de las  
anomalías del S. urinario. Estudio  
hemodinámico. Cirugía intraútero *versus*  
conducta obstétrica expectante  
*José C. Fernández Pérez-Lastra (Oviedo)*

10:45-11:15 *Screening* de enfermedad renal  
¿Está justificado?  
*Serafín Málaga (Oviedo)*

11:15-11:30 Discusión

11:30-12:00 Descanso/Café

#### **Patologías prevalentes**

12:00-12:45 Manejo de la nefropatía IgA  
*Juan Martín Govantes (Sevilla)*

12:45-13:30 Dislipemia en la enfermedad renal  
*Gastón Zilleruelo (Miami-USA)*

13:30-14:15 Litiasis renal  
*Hans Josef Böhles (Frankfurt-Alemania)*

14:15-16:00 Almuerzo

#### *Sesión de tarde*

#### **Nefrología práctica**

**Moderadora:** *Mar Espino (Alcorcón-Madrid)*

16:00-16:30 Bases fisiológicas de la regulación de  
ADH  
*Juan Argüelles (Oviedo)*

16:30-17:00 Manejo de la enuresis nocturna  
*Venancio Martínez (Oviedo)*

17:00-17:30 Manejo de la diabetes insípida nefrogénica  
*F. Ángel Ordóñez (Oviedo)*

17:30-18:00 Avances en el tratamiento del tumor de  
Wilms  
*M<sup>a</sup> Jesús Antuña (Oviedo)*

#### **Viernes 9**

##### *Sesión matinal*

**Tema: Guías de actuación clínica**  
Moderador: *Fernando Santos*

09:00-09:30 Infección urinaria  
*Mar Espino (Alcorcón-Madrid)*

09:30-10:00 Hipertensión  
*Juan Martín Govantes (Sevilla)*

- 10:00-10:30 Vacunaciones del niño con enfermedad renal  
*Manuel Crespo* (Oviedo)
- 10:30-11:00 Recursos en Internet sobre nefrología pediátrica  
*Carlos Díaz Vázquez* (Oviedo)
- 11:00-11:30 Discusión
- 11:30-12:00 Descanso/Café

**Patologías prevalentes**

- 12:00-12:45 Disfunción tubular en la hidronefrosis  
*Gastón Zilleruelo* (Miami-Fl-EE.UU.)
- 12:45-13:30 Enfermedad renal en la FQP  
¿Riesgo de litiasis?  
*H. Böhles* (Frankfurt-Alemania)
- 13:30-14:00 Enfermedad renal en la FQP  
¿Riesgo de hipertensión?  
*J.J. Díaz Martín* (Oviedo)
- 14:00-14:30 Hipercalciuria idiopática  
*Fernando Santos* (Oviedo)
- 14:30-16:00 Almuerzo

*Sesión de tarde*

**Nefrourología práctica**

Moderador: *J. Martín Govantes* (Sevilla)

- 16:00-16:45 Manejo del recién nacido con ureterohidronefrosis  
*José A. Álvarez Zapico, José M. García Crespo* (Oviedo)
- 16:45-17:15 Infección urinaria del recién nacido  
*A. Ramos, J. López Sastre* (Oviedo)
- 17:15-17:45 Manejo del fracaso renal agudo  
*Mar Espino* (Alcorcón-Madrid)
- 17:45-18:00 Clausura y entrega de diplomas

**Con la colaboración de:** FERRING  
MILTE  
NOVARTIS  
NUTRICIA

**Ponentes** (por orden alfabético)

- *Álvarez Martínez, M<sup>a</sup> Victoria*. Unidad de Genética. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo
- *Álvarez Zapico, José A.* Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

- *Antuña García, M<sup>a</sup> Jesús*. Unidad de Oncología Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.
- *Argüelles Luis, Juan*. Área de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo.
- *Böhles, Hans Josef*. Departamento de Pediatría. Kinderhospital. Frankfurt-Alemania.
- *Coto García, Eliecer*. Unidad de Genética. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo
- *Crespo Hernández, Manuel*. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo.
- *Díaz Vázquez, Carlos*. Pediatra. Editor página web de la A.E.P. Oviedo
- *Díaz Martín, Juan José*. Área de Pediatría. Universidad de Oviedo.
- *Espino Hernández, Mar*. Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Fundación Alcorcón. Madrid.
- *Fernández Pérez Lastra, José C.* Servicio Obstetricia. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.
- *Fernández Toral, Joaquín*. Sección de Genética Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo. Oviedo.
- *García Crespo, José M<sup>a</sup>*. Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo
- *López Sastre, José*. Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo. Oviedo.
- *Málaga Guerrero, Serafín*. Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo
- *Martín Govantes, Juan*. Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.
- *Martínez Suárez, Venancio*. Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo
- *Ordóñez Álvarez, Flor A.* Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo
- *Ramos Aparicio, Antonio*. Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo. Oviedo.

- *Santos Rodríguez, Fernando.* Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo
- *Zilleruelo, Gastón.* Division of Pediatric Nephology. Jackson Memorial Hospital. University of Miami. EE.UU.

LIV CONGRESO DE LA SOCIEDAD DE PEDIATRÍA DE GALICIA. REUNIÓN CONJUNTA CON LA SOCIEDAD DE PEDIATRÍA DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA Y LEÓN

*Palacio de Congresos de La Coruña 22, 23 y 24 de mayo de 2003-03-02*

**Jueves 22**

**Symposio precongreso. Cardiología para el pediatra.**

**Problemas pediátricos del paciente cardiológico**

- |             |   |
|-------------|---|
| 15:00       | Recogida de documentación   |
| 15:30-16:50 | <b>Manejo de la patología asociada a las cardiopatías</b><br>Moderadores: <i>Dr. Antonio Gil Sánchez.</i> HU. Salamanca. <i>Dr. Ramón Fernández Prieto.</i> CH. Arq. Marcide. Ferrol<br>Anomalías genéticas y cromosómicas<br><i>Dra. María Isabel Taboada.</i> CHU Juan Canalejo. La Coruña<br>Aspectos prácticos de la farmacoterapia del niño con cardiopatía<br><i>Begoña Feal Cortizas.</i> F.E.A. CHU Juan Canalejo. La Coruña<br>Manejo diagnóstico y terapéutico de la hipertensión arterial.<br><i>Dr. Corsino Rey Galán.</i> H Central Asturias. Oviedo<br>Debate |
| 16:50-17:20 | Descanso  |
| 17:20-18:00 | Conferencia<br><b>Procesos infecciosos en pacientes cardiológicos. Aspectos relevantes para el pediatra</b><br><i>Dr. Antonio Guerrero Espejo.</i> H. De la Ribera. Valencia<br>Moderadora: <i>Dra. Carmen Ramil Fraga.</i> CHU Juan Canalejo. La Coruña  |

18:00-19:20 **Seguimiento coordinado del niño con cardiopatía**

- Moderadores: *Dr. Manuel Fuster Siebert.* CHU Santiago. S. Compostela  
*Dr. Antolín Rodríguez Martínez.* CS Cambre. La Coruña  
La visión del cardiólogo. Protocolos de seguimiento y resultados  
*Dr. Fernando Rueda Núñez.* CHU Juan Canalejo. La Coruña  
La visión del pediatra. Los problemas del niño con cardiopatía. El pediatra como eje del manejo del paciente cardiópata. ¿Qué se debe hacer para conseguirlo?  
*Dra. Inma Torre Rodríguez.* CS Xinzo. Orense  
La visión de los padres  
*Sr. Rafael Darrocha.* Asoc. Padres Niños Cardiopatas Galicia  
Debate
- |       |                             |
|-------|-----------------------------|
| 19.30 | Acto inaugural del Congreso |
| 20.00 | Concierto de Cámara         |
- Viernes 23**
- |       |   |
|-------|---|
| 08.30 | Recogida de documentación   |
| 09.00 | Comunicaciones libres (3 Salas)   |
| 10.00 | Conferencia<br><b>Cuidados y problemas del niño trasplantado a medio y largo plazo en atención primaria</b><br><i>Dr. J. Bueno Recio.</i> CHU. Juan Canalejo. La Coruña.<br>Moderador: <i>Dr. E. País Piñeiro.</i> CHU. Juan Canalejo. La Coruña      |
| 11.00 | Descanso. Café<br>Visita Exposición comercial<br>Póster. Mesa Redonda:  |
| 12.00 | <b>La cirugía infantil y la pediatría general. El mismo camino, un único objetivo. In memoriam Profesor Dr. Manuel Moreno de Orbe</b><br>Moderadores: <i>Dr. Varela Cives.</i> CHU. Santiago<br><i>Dr. Javier Domínguez.</i> H. General Yagüe. Burgos |

	Problemas frecuentes en urología pediátrica <i>Dr. D. Vela Nieto.</i> CHU. Juan Canalejo. La Coruña		
	Indicaciones de la amigdalectomía y adenoidectomía <i>Dr. J. L. Benito Orejas.</i> H. Clínico. Valladolid		
	Problemas ortopédicos comunes <i>Dr. Pedro González Herranz.</i> CHU. Juan Canalejo. La Coruña		
14:00	Almuerzo de trabajo: Palacio de Congresos		
15:30	Comunicaciones libres (3 Salas)		
16:30	Conferencia <b>Problemas actuales de las vacunas infantiles</b> <i>Dr. Alfredo Blanco Quirós.</i> Hospital Clínico. Valladolid Moderadora: <i>Dra. Pilar Farjas.</i> CHU. Juan Canalejo. La Coruña		
17:15	Descanso. Café Visita Exposición comercial y Póster		
18.15	Mesa Redonda: <b>Estrategias de prevención e intervención nutricional en patologías prevalentes. El continuum pediatría primaria-hospitalaria</b> Moderadores: <i>Dr. R. Tojo Sierra.</i> CHU. Santiago <i>Dr. L. García Alonso.</i> CHU. Juan Canalejo. La Coruña Estrategias para la consecución del pico óptimo de masa ósea <i>Dra. Margarita Alonso Franch.</i> H.U. Valladolid		
	Pautas de actuación en la hipercolesterolemia. Desde la atención primaria hasta la terciaria <i>Dr. Jaime Dalmau.</i> HU. La Fe. Valencia		
	Estrategias para la prevención y tratamiento del exceso de peso y la obesidad <i>Dr. Rafael Tojo Sierra.</i> CHU. Santiago		
20:30	Recepción bienvenida Excmo. Ayuntamiento de La Coruña Traslado en autobuses desde el Palacio de Congresos		
		<b>Sábado 24</b>	
		09:00	Comunicaciones libres (3 Salas)
		10:00	Conferencia <b>Virus respiratorio sincitial. Antiguos retos y nuevas estrategias</b> <i>Dr. O. Ramilo.</i> Southwestern Medical Center. Dallas. EE.UU. Moderador: <i>Dr. M. Fontoira Suris.</i> H. Montecelo. Pontevedra
		11:00	Descanso. Café
		12.00	Visita a Exposición comercial. Póster Mesa Redonda: <b>Asma ¿En qué situación estamos?</b> Moderadores: <i>Dr. Manuel Crespo.</i> H. Central de Asturias. Oviedo <i>Dr. J. Antelo.</i> CH. Xeral-Cies. Vigo. Organización de la asistencia Sanitaria a los niños con asma <i>Dr. C. A. Díaz Vázquez.</i> CS. Moreda. Mieres. Asturias
			Educación del niño con asma <i>Dr. Luis Bamonde Rodríguez.</i> CS. El Grove. Pontevedra
			Asma del lactante. Enfoque diagnóstico y terapéutico <i>Dr. J. Sirvent Gómez.</i> CHU. Juan Canalejo. La Coruña
			Tratamiento del niño asmático <i>Dr. E. González Pérez Yarza.</i> H. Donostia. San Sebastián
		14:00	Comida de trabajo: Palacio de Congresos
		15:30	Comunicaciones libres (3 Salas)
		16:30	<b>Forum pediátrico.</b> <b>Contestan los expertos</b> Moderadores: <i>Dr. J. Peña Guitián.</i> CHU. Santiago <i>Dr. F. Martín Sánchez.</i> CH. Cristol-Piñor. Orense
		18.30	Descanso. Café
		19.00	Asamblea de las Sociedades (2 Salas) Sala de Cámara: SCCALP Sala Ponencias A: SOPEGA
		22.00	Cena de Clausura

**Ponentes**

*Dr. J. Bueno Recio.* CHU. Juan Canalejo. La Coruña  
*Dr. O. Ramilo.* Southwestern Medical Center. Dallas. EE.UU.  
*Dr. A. Blanco Quirós.* Hospital Clínico. Valladolid  
*Dr. A. Guerrero Espejo.* H. De la Ribera, Valencia  
*Dr. E. González Pérez Yarza.* H. Donostia. San Sebastián  
*Dr. Rafael Tojo Sierra.* CHU. Santiago

XI JORNADA PEDIÁTRICA. CARDIOLOGÍA  
 PEDIÁTRICA

*Cangas del Narcea, 22 de marzo de 2003*

**Organiza:** Servicio de Pediatría. Hospital Narcea. Atención Primaria Área Suroccidental Declarada de Interés Sanitario  
**Auspicia:** Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

**Programa**

10:00 Presentación de la Jornada  
*Dr. Ángeles García García.* Directora Gerente del Área Sanitaria Suroccidental

10:15 Exploración cardiocirculatoria en Pediatría  
*Dr. Juan José Díez Tomás.* Cardiología Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo  
 Moderadora: *Dra. Isolina Riaño Galán.* Servicio de Pediatría. Hospital Carmen y Severo Ochoa

11:00 Cardiopatías congénitas: sospecha, diagnóstico y manejo inicial  
 Seguimiento del cardiópata en Atención Primaria  
*Dr. Enrique Maroto Álvaro.* Cardiología Pediátrica. Hospital Gregorio Marañón. Madrid  
 Moderadora: *Dra. Beatriz Lastra Areces.* Servicio de Pediatría. Hospital Carmen y Severo Ochoa

12:15 Descanso (Café)

12:45 Urgencias más comunes en Cardiología Infantil: arritmias, insuficiencia cardiaca  
*Dr. Jesús de la Hera Galarza.* Cardiología. Servicio de Medicina Interna. Hospital Carmen y Severo Ochoa  
 Moderador: *Dr. Porfirio Fernández González.* Servicio de Pediatría. Hospital Carmen y Severo Ochoa

13:30 Casos clínicos  
 Moderadora: *Dra. Julia Barreiro Daviña.* Cardiología Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

14:30 Comida de trabajo

II CURSO DE FORMACIÓN CONTINUADA  
 EN PEDIATRÍA

*Salón de Actos de la Gerencia de Atención Primaria  
 Ponferrada 10 y 11 de Abril de 2003*

**Organizan:** Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla León  
 Gerencia de Atención Primaria del Bierzo

**Programa**

**Jueves 10**  
 16:00-20:00 Entrega de documentación  
**Módulo I: Actualización en Neuropediatría**  
**Ponente:** *Dr. José Luis Herranz Fernández* Jefe de Sección de Neuropediatría. Hospital Valdecilla. Santander

**Temas:**

1. Actualización en el manejo de las convulsiones febriles
2. Trastornos paroxísticos no epilépticos
3. Síndrome de déficit de atención e hiperactividad: abordaje diagnóstico y terapéutico desde Pediatría de Atención Primaria

**Viernes 11**  
 9:00-10:30  
**Ponente:** *Dra. Carmen Mosquera Villaverde* Peditra Hospital del Bierzo. Ponferrada



**Tema:** Actualización en el diagnóstico y tratamiento de las cefaleas

11:00-14:00

**Módulo II: Alergia Alimentaria en Pediatría**

**Ponente:** *Dr. Santiago Lapeña*

Unidad de Alergia Infantil. Hospital de León

**Tema:** Sospecha clínica y orientación diagnóstica de la alergia alimentaria en el niño

16:00-20:00

**Módulo III: Taller de Radiología**

**Ponentes:** *Dr Victorino Valderrábano*

*Dra. Inmaculada Herraes*

Servicio de Radiología. Hospital de León

**Temas:** Radiología de tórax  
Radiología simple de abdomen  
Ecografía abdominal

16:30

*D. Jorge Santomé Núñez.* Viceconsejería de Educación del Principado de Asturias

El pediatra ante el fracso escolar

*Prof. Luis Álvarez.* Facultad de Psicología.

Universidad de Oviedo

17:30

Entrega de justificante de asistencia

**Organiza:** Pediatría: CS El Llano (Gijón)

*Dra. Purificación López Vilar*

*Dr. Venancio Martínez Suárez*

*Dra. Marisa García Balbuena*

Declarado de Interés Sanitario

**Auspician:** Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Asociación Asturiana de Pediatría de Atención Primaria

Gerencia de Atención Primaria. Área V (Gijón)

**Patrocina:** Laboratorios Infantiles Sandoz

#### VI CURSO DE ACTUALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

*Restaurante Las Delicias. Gijón*

*3 de abril de 2003*

**Jueves 3**

12:00 Entrega de documentación

12:30 Terapia psico-farmacológica en el niño y adolescente

*Dra. Yolanda Ramos.* Psiquiatra Infantil. Área V

13:45 Comida de trabajo

15:30 Coordinación institucional en niños y adolescentes con necesidades especiales.

#### ACTIVIDADES DOCENTES EN BURGOS

20 de marzo: Marcadores de fiebre en el niño.

1 de abril: Dermatitis atópica. Nuevos tratamientos.

7, 9, 14 y 15 de abril:

Generancia de Atención Primaria:

- Actualización en la patología más prevalente en Atención Primaria: consulta ordinaria y urgencias.

- Lectura de electrocardiogramas.

- Retraso mental: abordaje, coordinación y recursos.

# Normas de publicación

El **Boletín de Pediatría** tiene como finalidad la publicación y divulgación de trabajos relacionados con la patología médica y quirúrgica del niño y del adolescente, así como de cualquier aspecto relacionado con su salud y con su calidad de vida. El Boletín de Pediatría es el órgano de expresión de las actividades científicas, profesionales y sociales de la **Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León**.

## CONTENIDO

El Boletín de Pediatría consta de las siguientes secciones:

- **Originales:** Trabajos de investigación clínica o básica, efectuados con un diseño analítico de encuestas transversales, estudio de casos y controles, estudios de cohorte y ensayos controlados. El número de citas no debe ser superior a 40 y el de figuras y/o tablas no debe exceder conjuntamente de 8. Se recomienda que el número de firmantes no sea superior a 6.
- **Casos Clínicos:** Descripción de uno o, preferentemente, de varios casos clínicos de especial interés, cuya observación suponga una aportación al conocimiento de la enfermedad. El número de palabras no debe ser superior a 1.500, el de citas bibliográficas a 20 y el de figuras y/o tablas no debe exceder conjuntamente de 4. Se recomienda que el número de firmantes no sea superior a 5.
- **Cartas al Director:** Discusión en relación con trabajos publicados recientemente en el Boletín de Pediatría con opiniones, observaciones o experiencias que, por sus características, puedan resumirse en un texto que no supere 750 palabras, 10 citas bibliográficas y 1 tabla o figura. El número de firmantes no debe ser superior a 4.
- **Revisiones:** Revisión de algún tema de actualidad que no esté abordado de esa manera en libros o monografías de uso habitual. La extensión del texto no debe superar las 3.000 palabras.
- **Otras secciones:** El Boletín de Pediatría tiene también otras secciones, como Editoriales, Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos, Informes Técnicos, Formación Continuada, Conferencias y Artículos Especiales, que son encargados por el Comité de Redacción del Boletín. Los autores que deseen colaborar espontáneamente con estas Secciones deben consultar previamente con la Dirección del Boletín.

## PRESENTACIÓN Y ESTRUCTURA DE LOS TRABAJOS

Los trabajos deben ser inéditos y no estar sometidos simultáneamente a proceso de evaluación o aceptación en otras revistas. En el caso de que se hayan publicado de forma parcial, por ejemplo como resúmenes, deberá indicarse en el texto. Los autores son los responsables de obtener los permisos para la reproducción de textos, tablas o figuras de otras publicaciones, permisos que deben obtenerse de los autores y de los editores de las mismas.

Los trabajos se presentarán en formato DIN A4, a doble espacio y con márgenes no inferiores a 2,5 cm, ordenados en páginas separadas del siguiente modo: página titular, resumen y palabras clave, texto, bibliografía, tablas, figuras, pies de tablas y/o de figuras. Todas las páginas deberán numerarse de manera correlativa en las esquinas superior e inferior derechas, comenzando por la Página titular.

### 1. Página Titular

Debe contener los datos siguientes:

- Título del trabajo.

- Lista de autores (nombre y uno o dos apellidos), con el mismo orden que deben aparecer en la publicación.
- Departamento/s o Institución/es en donde se ha/n realizado el trabajo.
- Nombre, dirección postal, teléfono y dirección de correo electrónico de la persona a la que debe dirigirse la correspondencia.
- Si el trabajo ha sido financiado debe indicarse el origen y numeración de dicha financiación.
- Fecha de envío.

### 2. Resumen y palabras clave

El **Resumen** es uno de los apartados más importantes del manuscrito, porque a través de él se obtiene la información básica del estudio en los índices bibliográficos. Su extensión no debe ser superior a 250 ni inferior a 150 palabras, estructurándose un esquema similar al del manuscrito: los Originales con introducción y objetivos, material o pacientes y métodos, resultados, y conclusiones; las Notas Clínicas con introducción, caso/s clínico/s y conclusiones; y las Revisiones con objetivo, desarrollo, conclusiones

Al final de la página en que figure el Resumen deben incluirse de 3 a **8 Palabras Clave**, ordenadas alfabéticamente y relacionadas con el contenido del trabajo, siendo aconsejable el empleo de términos que coincidan con descriptores listados en el *Medical Subject Headings de Index Medicus*.

### 3. Título, Resumen y Palabras Clave en inglés

Debe incluirse una correcta traducción al inglés del título, resumen y palabras clave. Esta traducción podrá ser elaborada por la redacción del Boletín.

### 4. Texto

Se recomienda la redacción del texto en impersonal y con muy pocas abreviaturas que, en su caso, deben adaptarse a las empleadas internacionalmente, definiéndolas en el momento en que aparecen por primera vez en el texto. No deben incluirse abreviaturas en el Título ni en el Resumen. Cuando se empleen más de 3 abreviaturas, deberán describirse conjunta y específicamente en una Tabla.

Las recomendaciones para los distintos apartados del texto son las siguientes:

- **Introducción:** debe ser breve, con la información imprescindible para que el lector comprenda el texto posterior, sin pretender la revisión exhaustiva del problema y sin contener tablas ni figuras. En el último párrafo se deben indicar de manera clara el o los objetivos del trabajo.
- **Material o Pacientes y métodos:** debe describir claramente los criterios de selección del material o de los pacientes del estudio, el diseño del mismo y las técnicas utilizadas, con detalles suficientes para que puedan reproducirse estudios similares, refiriendo con detalle los métodos estadísticos y el poder de significación. Cuando proceda, se mencionará la obtención de consentimiento informado y la aprobación del estudio por el "Comité Ético de Investigación Clínica" de las instituciones donde se han realizado. Las referencias a fármacos deben hacerse mediante sus nombres genéricos. Las unidades de parámetros paraclínicos y de laboratorio deben ajustarse a las normas internacionales.

- **Resultados:** deben describirse únicamente los datos más relevantes, sin interpretarlos y sin repetirlos en el texto cuando ya se han referido en las tablas o en las figuras.
- **Discusión:** Se deben exponer las opiniones personales de los autores sobre el tema, destacando: 1) el significado y la aplicación práctica de los resultados obtenidos; 2) las consideraciones sobre una posible inconsistencia de la metodología y las razones por las que pueden ser válidos los resultados; la relación con publicaciones similares y su comparación con aspectos concordantes y discordantes; y 4) las indicaciones y directrices para futuras investigaciones. Debe evitarse que la discusión se convierta en una revisión del tema, así como reiterar conceptos que hayan sido expuestos en la introducción. Tampoco deben repetirse los resultados del trabajo ni se deben extraer conclusiones que no estén basadas en los resultados obtenidos.

## 5. Bibliografía

Las citas bibliográficas deben ser numeradas por el orden de aparición en el texto, en donde se referirán entre paréntesis. La referencia de artículos de revista se hará así: autores (empleando el o los apellidos seguido de la inicial del nombre, sin puntuación, y separando cada autor por una coma), el título completo del artículo en el idioma original, el nombre abreviado de la revista (las indicadas en *List of Journals Indexed del Index Medicus*, año de aparición, volumen, primera página y última página. Deben mencionarse todos los autores cuando sean 6 o menos; cuando sean 7 o más se citarán los 6 primeros añadiendo después "et al". Un estilo similar se empleará para las citas de libros. Ejemplos:

- *Artículos en revistas:* Ruiz M, Coll MJ, Pampols T, Giros M. X-linked adrenoleukodystrophy: Phenotype distribution and expression in spanish kindreds. *Am J Med Genet* 1998; 76: 424-426.

- *Autor corporativo:* Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8 (Suppl. 7): 8-96.

- *Libro completo:* Fejerman N, Fernández-Alvarez E. Neurología pediátrica. Segunda edición. Buenos Aires: Panamericana; 1997.

- *Capítulo de libro:* Casado Flores J, Serrano A. Coma por traumatismo craneoencefálico en la infancia. En: Casado Flores J, Serrano A (eds). Coma en pediatría. Madrid: Díaz de Santos; 1997. p. 129-136.

La bibliografía debe estar actualizada, siendo recomendable la citación de trabajos publicados en castellano que sean considerados relevantes para los autores. No deben incluirse en la bibliografía citas del estilo de "comunicación personal", "en preparación", o "en prensa".

## 6. Tablas

Deben ser numeradas en *caracteres romanos* por orden de aparición en el texto. No sobrepasarán el tamaño de un folio y se remitirán en hojas separadas. Si se utilizan abreviaturas, deberán explicarse en la leyenda correspondiente. Cuando se haya efectuado un estudio estadístico se indicará la técnica empleada y el nivel de significación. Debe evitarse la presentación de los mismos datos en texto, tablas y figuras.

## 7. Figuras

Tanto se trate de gráficos, dibujos o fotografías, se numerarán en *caracteres árabes* por orden de aparición en el texto. Deben entregarse en papel o en copia de fotografía nítida en blanco y negro (no diapositiva) de un tamaño máximo de 20,3 por 25,4 cm. Las letras, números y

símbolos que aparezcan en las figuras deben ser claros y uniformes, y de tamaño suficiente para que la reducción de la figura no conlleve a que sean ilegibles. En el dorso de la figura debe adherirse una etiqueta en la que figuren: número de la figura, nombre del primer autor y orientación de la misma, por ejemplo, con una flecha. Las figuras se entregarán en un sobre, sin montar. Las microfotografías deben incluir escala e indicación de los aumentos.

Eventualmente es posible la reproducción de fotografías o de dibujos en color, siempre que sea aceptado por el Comité de Redacción y exista un acuerdo económico previo de los autores con la editorial. Si se reproducen fotografías con rostros de pacientes, éstos no deben resultar identificables y, si lo son, deben acompañarse de un permiso escrito de los padres en los que autoricen su reproducción. Los pies de figuras aparecerán en una hoja conjunta, indicando en ellos el título de la figura, breves observaciones y abreviaturas de la misma, de modo que se comprenda cada figura sin necesidad de leer el artículo.

## ENVÍO DE LOS TRABAJOS ORIGINALES

Debe enviarse **un trabajo original con un juego de tabla y de figuras al:**

Director del Boletín de Pediatría  
Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas  
Facultad de Medicina/Universidad de Cantabria  
Cardenal Herrera Oria s/n. 39011 Santander

El trabajo debe acompañarse de una carta de presentación firmada por todos los autores, en la que deben expresar la originalidad del estudio y la cesión de los derechos de propiedad en caso de publicación del trabajo.

El envío, mediante correo postal o mensajero, debe hacerse en un sobre de papel fuerte, protegiendo el manuscrito con cartón, si se considera necesario, evitando la utilización de clips y no doblando las figuras. Debe adjuntarse un **disquete informático** con el texto del manuscrito en formato Word o similar, indicando en la etiqueta el nombre del fichero, sistema operativo y programa utilizado.

El envío simultáneo del manuscrito por correo electrónico al Director del Boletín (pedhfj@humv.es) no exime del envío postal o por mensajero indicado anteriormente.

Antes de enviar el trabajo se recomienda releer el texto, corregir los errores del mismo, revisar la numeración de la bibliografía, tablas y figuras y, finalmente, **comprobar el contenido del envío:**

- Carta con firma de todos los autores
- Página titular con título, lista de autores, nombre y dirección del Centro, financiación, teléfono, correo electrónico, y fecha de envío.
- Resumen y palabras clave en castellano y, si es posible, en inglés
- Texto
- Bibliografía (en hojas aparte)
- Tablas (en hojas aparte)
- Leyendas de las tablas (en hoja aparte)
- Leyendas de las figuras (en hoja aparte)
- Figuras identificadas y protegidas
- Carta de permiso si se reproduce material
- Consentimiento firmado por los padres en su caso

### Para una información más amplia se recomienda consultar:

1. Manual de Estilo. Medicina Clínica. Barcelona: Doyma; 1993.
2. Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *N Engl J Med* 1997; 336: 309-316.

## SECCIÓN PROBIÓTICOS

### PROBIÓTICOS EN PEDIATRÍA

R. Muñoz Codoceo, M.J. Martínez Gómez  
 Sección de Gastroenterología. Hospital Universitario de Niño Jesús. Madrid

#### INTRODUCCIÓN

Más de 400 tipos diferentes de bacterias, pertenecientes a más de 200 cepas diversas, componen el ecosistema del tracto digestivo. El número de bacterias presentes en el intestino es de 10 veces el número de células humanas. La flora intestinal contiene más de 108 bacterias anaeróbicas por gramo de heces: bacteroides, *eubacterium*, *bifidobacterium*, *peptostreptococcus*, entre otras.

El tracto gastrointestinal es estéril al nacimiento. Está sujeto a una colonización bacteriana desde las primeras horas de vida. El desarrollo de una flora intestinal balanceada es de primordial importancia ya que la flora determina parcial, aunque significativamente, el bienestar general y la salud del huésped.

Las infecciones gastrointestinales y la administración de antibióticos alteran el equilibrio de la flora intestinal. El mantenimiento de la flora natural autóctona es una tendencia para el bienestar general y las condiciones saludables de vida, en las que la alimentación sana y equilibrada ocupa un lugar central.

#### DEFINICIONES

Un **prebiótico** es un ingrediente alimenticio no digerible que influye positivamente en el bienestar del huésped por estimulación selectiva del crecimiento o la actividad de un grupo de bacterias en el colon.

Ejemplos de ello son inulina, lactulosa, fructo-oligosacáridos (FOS), galacto-oligosacáridos (GOS). Los FOS y GOS son oligosacáridos que se encuentran en abundancia en la leche materna, y son los responsables de que los niños alimentados al pecho tengan una flora intestinal diferente a la de los alimentados con fórmula. La leche de vaca es extremadamente pobre en oligosacáridos.

Los **prebióticos** se encuentran presentes en forma natural en vegetales y frutas tales como cebolla, alcachofa, ajo, espárrago, puerro, plátano y, especialmente, chicoria. Algunas compañías de fórmulas infantiles agregan prebióticos (FOS y GOS) a fórmulas infantiles para mimetizar la flora intestinal de los niños alimentados al pecho. El Comité Europeo para Fórmulas Infantiles aprobó este procedimiento en diciembre de 2001.

Un **probiótico** es un microorganismo no patógeno, resistente a la digestión normal y alcanza el colon en forma viable, donde tiene un efecto promotor de la salud para el huésped. La principal dificultad con la que se encuentran estos elementos es de asentarse en la flora digestiva de forma perma-

nente, solo lo consiguen transitoriamente. Las defensas del aparato digestivo son múltiples: ácido gástrico, bilis, mucina e inmunoglobulinas. Un buen probiótico debe resistir estos ataques, ser de origen humano y haber demostrado científicamente sus beneficios.

La viabilidad del probiótico es importante para ejercer sus funciones de bloqueo de toxinas y antiseptora. Ejemplos de probióticos son *lactobacilli*, bifidobacteria, *enterococci* y *streptococci* que están presentes en forma natural en los alimentos preparados como el yogur, y otros alimentos fermentados. Algunas compañías europeas de fórmulas infantiles decidieron agregar a éstas cepas probióticas como *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus bifidus* a sus productos.

Un **simbiótico** es una combinación de ingredientes fermentables (como un prebiótico) y microorganismos viables (como un probiótico) que tiene un efecto positivo en el huésped.

Un **"bifidogene"** es un pre o probiótico que estimula el crecimiento de bacterias pertenecientes a la especie bifidus.

Un **agente bioterapéutico** es un probiótico, que han probado tener efecto terapéutico médico. Estos microorganismos necesitan ser resistentes a la mayoría de los antibióticos. Este efecto terapéutico probado puede ser tanto preventivo como curativo. Los ejemplos mejor conocidos son una levadura, *Saccharomyces boulardii*, y algunas bacterias del género *Lactobacillus*.

#### PROBIÓTICOS EN ALIMENTOS Y SUPLEMENTOS ALIMENTICIOS

No existe una legislación clara sobre el uso de probióticos en los alimentos y suplementos alimenticios, dado que éstos no están registrados como medicamentos, las indicaciones no se declaran. El control de la calidad de los suplementos alimenticios revela con bastante frecuencia cantidades diferentes y diversas cepas de las mencionadas en la etiqueta.

Existen comercializados alimentos suplementados con microorganismos de forma natural como en el yogur y en productos comercializados, como Bio o LCI suplementados con *B bifidus* y *L. johnsoni* respectivamente.

Diferentes agentes bioterapéuticos con bacterias y levaduras se encuentran comercializados como producto farmacéutico entre ellos. *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus GG* y *Lactobacillus reuteri*.

Los agentes bioterapéuticos bacterianos estimulan el crecimiento de bifidobacterias en la flora intestinal del huésped. La flora intestinal natural protege contra la colonización por microorganismos patógenos, limita la difusión y, con ello, contribuye a evitar la propagación de las bacterias hacia los órganos periféricos, estimulando diferentes aspectos del metabolismo, como la desconjugación de los ácidos biliares, mejorando el ciclo entero-hepático y la degradación y digestión de los, de otra forma, carbohidratos indigeribles. Los probióticos bacterianos mejoran la digestión de los productos lácteos. Algunos lactobacilos tienen actividad de lactasa exógena y disminuyen el dolor abdominal, flatulencia o diarrea causada por lactosa no digerida. Se ha sugerido una disminución en el colesterol sérico y mejoría en la absorción del calcio. Las bifidobacterias sintetizan vitamina B y enzimas digestivas como la caseína-fosfatasa y lisosimas. Algunas cepas han demostrado estimular la defensa inmunológica (como la fagocitosis) y contribuir al tratamiento y prevención de la atopía. Para otras cepas, se ha encontrado un incremento en la producción de la IgA secretora. Una importante área para futuras investigaciones puede ser el descubrimiento de una respuesta secretora inmune relacionada con cepas específicas de cepas probióticas. Éstos también tienen actividad antitumoral y teóricamente disminuyen el riesgo de cáncer gastrointestinal.

#### PAPEL DE LOS PROBIÓTICOS EN LA DIARREA AGUDA

Casi todos los estudios sobre probióticos se han centrado en patologías gastrointestinales, fundamentalmente en la diarrea aguda. Por ejemplo: *Lactobacillus rhamnosus* ha demostrado significativamente reducir la severidad y duración de las gastroenteritis virales. Menos claro es que estos beneficios sean similares en los procesos bacterianos. Se ha visto que *Lactobacillus GG* y ciertas bifidobacterias reducen el riesgo de adquirir diarreas agudas virales en población susceptible, por ejemplo pacientes hospitalizados o en tratamiento con antibióticos de amplio espectro, tanto en niños como en adultos. Ambos han demostrado su efecto en la prevención de las recaídas de las diarreas por *Clostridium difficile*.

Determinados lactobacilos tienen además un efecto anti-secretor en infecciones por *Vibrio cholerae* y *E. coli* enterotoxigénico por reducción de la formación de AMP cíclico en las células intestinales y efecto de proteasa actuando sobre la toxina A de *Clostridium difficile*.

En el mundo occidental, el patógeno más importante es rotavirus; y de las bacterias *E. coli*, *Salmonella* y *Shigella*. La *Giardia lamblia* es bastante común como agente infeccioso causando principalmente de diarrea crónica.

Un estudio multicéntrico que evaluó la eficacia del *Lactobacillus GG* contra placebo, administrado simultáneamente con rehidratación oral, dio por resultado un importante acortamiento de la duración y la severidad de la diarrea.

La administración de *S. boulardii* en forma simultánea con rehidratación oral dio por resultado una importante disminución en los síntomas de gastroenteritis viral, más discutido la bacteriana.

La **diarrea asociada a los antibióticos** se presenta del 10 al 38% de los niños tratados con amoxicilina o amoxicilina-clavulánico. La eficacia de *S. boulardii*, *L. reuteri* y *Lactobacillus GG* en la prevención de la diarrea asociada al uso de antibióticos se ha demostrado en varios estudios clínicos.

Una nueva área de investigación es su uso en la enfermedad inflamatoria intestinal. Algunos *Lactobacillus* en niños con enfermedad de Crohn se ha visto que reduce la permeabilidad intestinal y disminuye la actividad intestinal

*L. salivarius* ha demostrado inhibir al *H. pylori in vitro* y en ratones de experimentación. *In vivo* se ha visto que administrado conjuntamente con la triple terapia los porcentajes de erradicación fueron superiores que la medicación aislada.

Por otra parte recientemente se ha demostrado que *L. reuteri* posee una proteína en su superficie celular que inhibe la unión de *Helicobacter pylori* a los receptores de glicolípidos de membrana, lo que da lugar a una competencia por el receptor que impide la colonización por la bacteria.

#### ALERGIA

Las dos décadas pasadas, la incidencia de enfermedades alérgicas ha aumentado en países industrializados, por lo que se están ensayando nuevas alternativas terapéuticas. Los alimentos probióticos pueden ser útiles a la hora de generar cambios en las reacciones alérgicas. Los futuros indican que los probióticos pueden modificar la respuesta inflamatoria más allá del entorno intestinal. Quizás el campo con más posibilidades después del digestivo sea en la modulación del sistema inmune. *Lactobacillus GG* aumenta la respuesta de anticuerpos contra la infección y vacuna del rotavirus. Este mismo microorganismo ha demostrado disminuir la incidencia de infecciones respiratorias en pacientes con fibrosis quística en relación con un grupo tratado con un placebo.

Estudios recientes finlandeses han demostrado que el *Lactobacillus GG* reduce la incidencia de alergias a las proteínas vacunas si se dan desde los primeros meses de vida y si tratamos a alérgicos a proteínas vacunas con esta cepa disminuye la frecuencia y severidad de los brotes eczematosos. El mecanismo de actuación todavía está por definir. Se sabe que los probióticos compiten con la flora saprofita por el mismo receptor epitelial por translocación. Otros modifican los th1 y th2 alterando la cascada de citocinas que estos producen. Algunos favorecen la tolerancia a los antígenos de las proteínas de la comida o alteran la secreción de mucina.

La administración de probióticos a la mujer embarazada pueden de forma indirecta causar beneficios a sus hijos y prevenir el desarrollo de dermatitis atópica.

## EFFECTOS SECUNDARIOS

Los probióticos en general se consideran seguros. Gracias a diversos estudios epidemiológicos se ha visto que la incidencia de bacteriemia y sepsis es muy rara con el uso de lactobacillus. Incluso algunos lactobacilos han sido utilizados en pacientes inmunodeprimidos. De todas formas cada cepa es distinta y ha de ser estudiada y aplicada individualmente.

Los agentes bioterapéuticos bacterianos deben ser resistentes a los antibióticos y, como consecuencia, existe la posibilidad de transferir la resistencia de éstos a algunos de los microorganismos que forman parte de la flora intestinal del huésped y a los patógenos. Este patrón de resistencia puede ser transferido de un huésped a otro.

## CONCLUSIONES

Los alimentos y los suplementos alimenticios enriquecidos con microorganismos forman parte de una reciente tendencia que impulsa a la comida saludable. Aunque en principio no existe nada en contra de esta tendencia "ecológica", se debe considerar que muchos de estos microorganismos no sobreviven al contacto con ácido, bilis y antibióticos y, si fueran resistentes a los antibióticos, su seguridad necesitaría ser evaluada seriamente por causa del peligro de transferir esta resistencia intrínseca a la microflora autóctona o patógenos. Una evaluación crítica de la eficacia de los agentes bioterapéuticos es un reto constante ya que muchos microorganismos diferentes han sido probados con diversas indicaciones, diseños de estudios, composición de medicamentos y en numerosas combinaciones. La eficacia de cada microorganismo debe demostrarse en estudios doble ciego, aleatorizados, bien diseñados. Las consideraciones sobre seguridad deben tomarse en cuenta al momento de introducir nuevas especies o cepas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Vanderhoof J. Probiotics in pediatrics. *Pediatrics* 2002; 109: 956-8.
- Markowitz J. Probiotics in health and disease in the pediatric patient. *Ped Clin North Am* 2002; 49: 127-41.
- Vandenplas Y. Consensus of use of probiotics. *Rev Enf Inf Ped* 2002; 15: 144-53.
- Goldin BR. Nutritional and metabolic roles of intestinal bacteria. *Modern Nutrition in Health and Disease*, Ed. ME Shils, JA Olson, M Shike, 1994, p. 569-80.
- Midtvedt T. Microbial functional activities. Probiotics, other nutritional factors and intestinal microflora. Eds. Hanson LA, Yolken RH. *Lippincott-Raven. Nestlé Nutrition Workshop Series* 1999; 42: 79-96.
- Gibson GR. Concept of balanced colonic microbiota, prebiotics, and synbiotics. Probiotics, other nutritional factors and intestinal microflora. Eds. Hanson LA, Yolken RH. *Lippincott-Raven. Nestlé Nutrition Workshop Series* 1999; 42: 139-56.
- Canganella F. A microbiological investigation on probiotic pharmaceutical products used for human health. *Microbiol Res* 1997; 152: 171-9.
- Vandenplas Y. Bacteria and yeast in the treatment of acute and chronic infectious diarrhoea I. Bacteria. *Clin Microbiol Inf* 1999; 5: 299-307.
- Shornikova AV, Casas IA, Isolauri E et al. *Lactobacillus reuteri* as a therapeutic agent in acute diarrhea in young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 399-404.
- Guandalini S, Pensabene I, Zikri MA et al. *Lactobacillus GG* administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea. A multicenter European trial. *J Pediatr Gastroenterol Ntr* 2000; 30: 214-6.
- Guarino A, Canani NB, Spagnuolo MI et al. Oral bacterial therapy reduces the duration of symptoms and of viral excretion in children with mild diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 516-9.
- Saltzman JR, Russel RM, Golner B et al. A randomized trial of *Lactobacillus acidophilus* BG2FO4 to treat lactose intolerance. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 140-6.
- Pinchuk IV, Bressollier P, Verneuil B et al. In vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of the probiotic strain *Bacillus subtilis* 3 is due to secretion antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3156-61.
- Mukai T, Asasaka T, Sato E et al. Inhibition of binding of *Helicobacter pylori* to the glycolipid receptors by probiotic *Lactobacillus reuteri*. *FEMS immunology and Medical Microbiology* 2002; 32: 105-10.
- Shanahan F. Inflammatory Bowel Disease: Immunodiagnosics, Immunotherapeutics and Ecotherapeutics. *Gastroenterology* 2001; 120: 622-35.