



VOL. XLII • Nº 181 • 3/2002

Boletín de Pediatria



SOCIEDAD DE PEDIATRÍA DE ASTURIAS,
CANTABRIA, CASTILLA Y LEÓN

Miembro de la Asociación Española de Pediatría

ERGON

Boletín de Pediatria

VOL. XLII • Nº 181 • 3/2002

<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^a Paz Martínez Solana

LEÓN:

Angeles Suárez Rodríguez

PALENCIA:

Irene Casares Alonso

SALAMANCA:

Dorotea Fernández Alvarez

SEGOVIA:

M^a Angeles García Fernández

VALLADOLID:

M^a Dolores Sánchez Díaz

ZAMORA:

Carlos Ochoa Sangrador

RESIDENTES:

ASTURIAS:

David Pérez Solís

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 Urueña

SECRETARÍA DE REDACCIÓN

Dpto. de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

(Área 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

- 193 “Los hijos vendrán con un pan debajo del brazo”
M^a.J. Lozano de la Torre

ORIGINALES

- 196 Neurofibromatosis tipo 1 (von Recklinghausen). A propósito de una casuística pediátrica.
R. Palencia, R. Nieto, P. Bahillo, M. Blanco, M. Escorial
- 201 Ingestión accidental de agua oxigenada en niños.
D.J. Peláez, A. Moráis, J.A. Álvarez Zapico, S. García Saavedra, I. Fernández Jiménez, E. De Diego

REVISIONES

- 208 Agammaglobulinemia de Bruton (1952-2002). Cincuenta años de inmunodeficiencias primarias.
A. Blanco Quirós, E. Arranz, M.P. Solís
- 217 Enfermedades peroxisomales. Estado actual.
R. Palencia
- 230 Factores clínicos, farmacológicos y sociales que modulan el tratamiento de los niños con epilepsia.
J.L. Herranz
- 241 Déficit de hierro en los dos primeros años de vida y alteraciones de la conducta y del aprendizaje.
M.J. Lozano

CASOS CLÍNICOS

- 244 Encefalopatía por infección congénita por citomegalovirus.
R. Cancho, G. Martín Barra, I. Carpintero, C. Urueña, M.J. Sánchez Marcos, J.M. Andrés
- 249 Mioclonías benignas de la infancia temprana o pseudosíndrome de West.
C. Baza, R. Arteaga, J.L. Herranz
- 253 Nódulo tiroideo en el niño: a propósito de un caso.
R. Fernández Santiago, E. De Diego, I. Fernández Jiménez, A. López Useros, M.A. Cagigas, V. Ros, D. Peláez, F. Sandoval
- 257 Pseudotrombocitopenia dependiente de EDTA.
J.G. Santos, C. Valbuena, A. Blanco Quirós, M.J. Gallego, P. Bahillo
- 260 Torsión testicular en el recién nacido
H. Marcos Andrés, A. Blanco del Val, M.I. Carrascal Arranz, M. Pardo Romero, E. Jiménez Mena

IN MEMORIAM

- 264 Dr. Luis Fernández Picón

- 266 NOTICIARIO

Summary

EDITORIAL

- 193 "Every baby is born with a loaf of bread under his arm"
M^a.J. Lozano

ORIGINAL ARTICLES

- 196 Neurofibromatosis type 1 (von Recklinghausen). Based on a pediatric casuistics.
R. Palencia, R. Nieto, P. Bahillo, M. Blanco, M. Escorial
- 201 Accidental intake of hydrogen peroxide in children.
D.J. Peláez, A. Morais, J.A. Álvarez Zapico, S. García Saavedra, I. Fernández Jiménez, E. De Diego

REVIEWS

- 208 Bruton agammaglobulinemia (1952-2002). Fifty years of primary immunodeficiencies.
A. Blanco Quirós, E. Arranz, M.P. Solís
- 217 Peroxisomal diseases. Present state.
R. Palencia
- 230 Clinical, pharmacological and social factors that modulate treatment of children with epilepsy.
J.L. Herranz
- 241 Iron deficiency in the first two years of life and behavior and learning disorders.
M.J. Lozano

CLINICAL CASES

- 244 Encephalopathy due to congenital citomegalovirus infection.
R. Cancho, G. Martín Barra, I. Carpintero, C. Urueña, M.J. Sánchez Marcos, J.M. Andrés
- 249 Benign myoclonias in early childhood or pseudo-syndrome of West.
C. Baza, R. Arteaga, J.L. Herranz
- 253 Thyroid node in the child: based on one case.
R. Fernández Santiago, E. De Diego, I. Fernández Jiménez, A. López Useros, M.A. Cagigas, V. Ros, D. Peláez, F. Sandoval
- 257 EDTA dependent pseudothrombocytopenia.
J.G. Santos, C. Valbuena, A. Blanco Quirós, M.J. Gallego, P. Bahillo
- 260 Testicular twisting in newborn.
H. Marcos Andrés, A. Blanco del Val, M.I. Carrascal Arranz, M. Pardo Romero, E. Jiménez Mena

IN MEMORIAM

- 264 Dr. Luis Fernández Picón

- 266 NEWS

Editorial

“Los hijos vendrán con un pan debajo del brazo”

M^aJ. LOZANO DE LA TORRE

Profesora Titular de Pediatría. Universidad de Cantabria. Presidenta de la SCCALP

El Gobierno de Cantabria concederá a partir del uno de enero de 2003 una ayuda mensual de 100 euros, a todas las madres con hijos menores de 3 años independientemente de que tengan o no trabajo. De esta forma, en palabras del presidente del Gobierno cántabro Sr Martínez Sieso, “*el hijo habrá venido con un pan debajo del brazo*”.

En fecha 10 de septiembre 2002, el Boletín Oficial de Cantabria (BOC) ha publicado la orden de la Consejería de Economía y Hacienda que regula el decreto de ayuda familiar a las madres, naturales o adoptantes, con hijos menores de tres años. La norma establece una paga mensual de cien euros por cada hijo menor de tres años, sin que exista limitación alguna para los beneficiarios, por lo que la medida tiene carácter universal. El único requisito para recibir la ayuda, además de presentar la oportuna solicitud y documentación, será que se acredite la maternidad y se mantenga su domicilio fiscal en Cantabria.

Esta paga autonómica de 100 euros al mes, pionera en España, se hará con independencia de si la mujer trabaja o no, y es compatible con cualquier otra ayuda. De hecho podrá unirse a partir de enero de 2004, a la ayuda de 100 euros mensuales concedida por el Ministerio de Hacienda a las mujeres que tengan un puesto de trabajo fuera de su domicilio (no amas de casa) y que tengan a su cargo un hijo de menos de 3 años.

Teniendo en cuenta el número de nacimientos registrados en Cantabria en los dos últimos años y con previsión de los que se produzcan en el 2002, esta medida afectará a unas 12.000 familias y supondrá un coste anual de algo más de 12 millones de euros (unos 2.000 millones de pesetas) para la Administración autonómica.

Esta partida de “gasto” probablemente irá acompañada de “ingresos” si se consigue que familias que ahora tienen

su domicilio fiscal en otras autonomías vengan a Cantabria y tributen. Pero además, los requisitos necesarios para obtener la ayuda (DNI de la solicitante, etiqueta identificativa que acredite su domicilio fiscal, fotocopia del libro de familia en la que conste inscrito en el Registro Civil el hijo menor que motiva la ayuda, certificado de empadronamiento en alguno de los municipios de Cantabria), obligarán a algunas minorías marginales a regular su situación para percibir las ayudas lo que sin duda tendrá un efecto positivo.

Esta iniciativa del Gobierno de Cantabria es pionera en España y tiene como principal objetivo incentivar la natalidad en la región. Aunque Cantabria tiene la tasa bruta de natalidad más alta de la cornisa cántabra, con 7,63 nacimientos por 1.000 habitantes, está a dos puntos de la media nacional; tiene una tasa de fecundidad de 1,23 hijos por mujer, casi igual a la nacional, cuando la tasa de reposición ha de ser 2,1 hijos por mujer. Con esta “paga” adicional el ejecutivo cántabro quiere mejorar estos índices y reforzar el repunte de la natalidad registrado en esta comunidad autónoma en los últimos años.

¿QUÉ OCURRE CON LAS OTRAS DOS COMUNIDADES QUE ENTRAN EN EL ÁMBITO GEOGRÁFICO DE NUESTRA SOCIEDAD?

Según datos del Instituto Nacional de Estadística, Asturias es la región con menor índice de natalidad de toda España (6,88 por mil nacimientos), y ocupa el último lugar de las estadísticas en ratios de renovación de capital humano por la vía de la natalidad. El número de hijos no llega a 0,9 por pareja y se necesitan 2,1 para mantener una población estable.

Castilla y León tiene una tasa de natalidad del 7,12%, muy por debajo de la media española. Además es la comunidad autónoma con menor índice de crecimiento, incluso por debajo de Asturias. Según datos del Censo de Población 2001 del Instituto Nacional de Estadística (INE), a pesar del incremento de población en España, tanto Asturias como Castilla y León son las dos comunidades autónomas que más población han perdido en los últimos años con una variación del -2,82% y -3,31% respectivamente en relación al censo de 1991. La Junta de Castilla y León concede prestaciones económicas por nacimiento de hijo o adopción, ayudas que se enmarcan dentro del “Plan de apoyo a la familia y para la conciliación de la vida laboral y familiar”. El presupuesto de estas ayudas directas e incentivos sociales para el fomento de la natalidad es de 10,5 millones de euros (1.750 millones de pesetas) durante el año 2002. Las subvenciones se adjudican siguiendo los criterios que fijan la renta familiar, el número que hace entre los hermanos el recién nacido o adoptado y el grado de minusvalía que el neonato pueda presentar.

¿QUÉ OCURRE EN ESPAÑA?

El Censo de Población 2001 del INE revela que España ha superado los 40,8 millones de habitantes, lo que supone un incremento de cerca de dos millones de personas (5%) respecto al censo anterior de 1991. Según el Instituto Nacional de Estadística la causa principal de este incremento es el fuerte aumento de la inmigración extranjera en nuestro país en la última década, y especialmente desde 1998, dado que se ha multiplicado por más de cuatro el número de residentes de otras nacionalidades.

Otro factor que ha contribuido a este aumento de la población es la ligera recuperación de la natalidad en los últimos años. El año pasado nacieron en España 8.103 niños más que en el 2000 (en total, 403.859), consolidando una tendencia a la recuperación que lleva la natalidad española a los niveles de principios de los años noventa. Este incremento del número de nacimientos, que se distribuye de manera muy desigual entre las distintas autonomías y que ha provocado un repunte del crecimiento vegetativo desde los niveles casi nulos que había llegado a alcanzar, hay que atribuirlo también a la población inmigrante.

El hecho de que el crecimiento de la población española se deba en gran parte a la población inmigrante, no evitará sin embargo el envejecimiento de la población española debido a la baja tasa de fecundidad (en el 2001 se situó en 1,24 hijos por mujer en edad fértil, muy lejos de los 2,1 considerados necesarios), según distintos estudios de la ONU.

En relación a Europa, España es el segundo país europeo en cuanto a tasa más baja de fecundidad. La media europea es de 1,47 hijos por mujer, mientras que las españolas registran un promedio de 1,24, sólo superadas por las griegas. Por tanto, en una España demográficamente estancada y que además envejece, la inmigración viene “como agua de mayo”. Los informes de la ONU cifran en 240.000 los inmigrantes que necesitaría España cada año para mantener la actual proporción entre población pasiva y activa. De hecho, la población extranjera en España es aún escasísima si se compara con otros países de la Unión Europea (UE).

En un seminario sobre inmigración que ha tenido lugar este verano en la Universidad Internacional Menéndez Pelayo, Jerónimo Saavedra señaló que “*si se desea mantener el sistema productivo y el nivel de protección social, la llegada de extranjeros es una necesidad tanto para España como para el resto de la UE*”. Los datos de Naciones Unidas que manejó Saavedra, destacan que en la UE hay en la actualidad un jubilado por cada 4,06 ciudadanos activos, o sea, son cuatro trabajadores ocupados los que financian con sus cotizaciones a la Seguridad Social cada pensión de jubilación. En este contexto, Saavedra aseguró que “*si la población europea sigue envejeciendo al mismo ritmo y la natalidad no repunta, puede peligrar el Estado del Bienestar y sólo podrá corregirse si se tiene en cuenta a los inmigrantes*”. Según datos del INE, un mantenimiento sostenido de los actuales volúmenes de inmigración situaría a España a medio plazo con una proporción de población extranjera semejante a la de otros países de la Unión Europea como Bélgica o Alemania.

Por otra parte, España además de tener una tasa de natalidad muy baja, es el país de la Unión Europea que menos porcentaje del producto interior bruto (PIB) destina a gasto social y, dentro de éste, sólo un 2,1% se dedica a familia e infancia, una proporción cuatro veces inferior a la media europea. Diversos estudios han demostrado como el incremento de ayudas sociales, directas o indirectas, tiene rápi-

dos efectos sobre la natalidad. Por ejemplo en Francia, al aumentar las ayudas se consiguió incrementar la tasa de natalidad

Por tanto resulta necesario tomar medidas para asegurar el recambio generacional y paliar el progresivo envejecimiento de la población.

La "paga autonómica" que concederá el Gobierno de Cantabria a partir de enero de 2003, contribuirá a aumentar las tasas de natalidad y a disminuir el grado de envejeci-

miento característico de toda la cornisa cantábrica y gran parte del interior septentrional. como de hecho ocurre en las tres comunidades autónomas que integran nuestra Sociedad regional de Pediatría.

Deseamos felicitar al Gobierno de Cantabria por su ayuda a las familias y confiamos en que esta medida sea adoptada por otras comunidades autónomas para favorecer el crecimiento de la tasa de natalidad y la recuperación demográfica.

Original

Ingestión accidental de agua oxigenada en niños

D.J. PELÁEZ MATA, A. MORÁIS LÓPEZ*, J.A. ÁLVAREZ ZAPICO, S. GARCÍA SAAVEDRA, I. FERNÁNDEZ JIMÉNEZ**, E. DE DIEGO GARCÍA**

*Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. *Sección de Gastroenterología Infantil, Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. **Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario "Marqués de Valdecilla". Santander.*

RESUMEN

Introducción. El agua oxigenada es un producto ampliamente utilizado como antiséptico local. En forma hiperosmolar se usa en ganadería como antioxidante de la leche de vaca.

Material y métodos. Presentamos un grupo de 10 pacientes pediátricos con el antecedente común de ingestión accidental de agua oxigenada hiperosmolar. Analizamos las características epidemiológicas de la serie, sintomatología presentada y pruebas diagnósticas realizadas, prestando especial atención a los resultados de las esofagogastroskopias.

Resultados. Todos los pacientes procedían de un entorno rural relacionado con la ganadería vacuna, lo que explicó el contacto con el producto. La clínica predominante fue digestiva, presentando sólo un paciente clínica respiratoria. Los principales hallazgos endoscópicos fueron gastritis hemorrágica en todos los casos y afectación esofágica variable. Todos los pacientes fueron tratados de forma conservadora.

En comparación con la literatura revisada, en nuestra serie son infrecuentes las complicaciones extradigestivas. Tanto éstas como las lesiones en la mucosa digestiva son consecuencia de la respuesta inflamatoria y la liberación de radicales libres al reaccionar el agua oxigenada con las catalasas tisulares.

Conclusiones. El daño producido por el agua oxigenada depende de la cantidad ingerida y su concentración. Tras su ingestión deberá realizarse una estrecha vigilancia clínica del paciente ante las posibles complicaciones cardiorrespiratorias. Está indicado realizar esofagogastroscoopia en las primeras 48 horas si las condiciones clínicas lo permiten.

Palabras clave: Intoxicación; Agua oxigenada; Niños; Endoscopia digestiva.

ABSTRACT

Introduction. Hydrogen peroxyde is commonly used as local antiseptic. Hyperosmolar dilutions are used for milk conservation due to its antioxidating properties.

Material and methods. A group of ten pediatric patients referring accidental ingestion of hydrogen peroxyde is presented. Epidemiology, clinical presentation and diagnostic techniques – emphasizing digestive endoscopy – are analysed.

Results. In all cases, the access of children to hydrogen peroxyde was possible because of its use in their homes for milk conservation. Symptoms were more frequently digestive, with only one patient with respiratory tract damage. Hemorrhagic gastritis in all cases and different grades of esophageal damage were found in the endoscopic explorations practised. Expectant attitude was adopted in all patients.

Correspondencia: Dr. David J. Peláez Mata. Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Central de Asturias. C/ Celestino Villamil s/n. 33006. Oviedo. *E-mail:* dpmata@terra.es

Recibido: Septiembre 2002. *Aceptado:* Septiembre 2002

Despite of data referred in the reviewed literature, extra-digestive complications are rare in our group. The physiopathology of the injury is based on the inflammatory response and releasing of free oxygen radicals secondary to reaction of hydrogen peroxyde with tisular cathalastas.

Conclusions. Hydrogen peroxyde damage is related to the magnitude of the intake and product concentration. Careful and frequent evaluation of the patient is necessary in order to detect respiratory and cardiocirculatory complications. Esophagogastrosopic exploration should be practised in the first 48 hours if it is enabled by the clinical status of the patient.

Key words: Intoxication; Hydrogen peroxyde; Children; Endoscopy.

INTRODUCCIÓN

El agua oxigenada (peróxido de hidrógeno H₂O₂) es un líquido que, a concentración menor del 10%, tiene efecto antiséptico y se usa como enema en impactaciones fecales o en gargarismos para el tratamiento de estomatitis⁽¹⁻³⁾. A concentraciones superiores al 20% posee efecto limpiador y blanqueador.

Se trata de un producto de uso extendido, tanto a nivel industrial, como doméstico, muy utilizado en el hogar y por tanto fácilmente accesible a los niños, cuya natural curiosidad les lleva a probar el contenido de cuantos envases llegan a sus manos. En la región de Asturias está extendido el uso de agua oxigenada hiperosmolar para la conservación de leche de vaca antes de su destino industrial. El gran número de propiedades familiares ganaderas de nuestra región explica la inusualmente elevada frecuencia con que observamos en nuestro medio ingestiones accidentales de este producto.

Las pocas referencias bibliográficas registradas en la literatura nos lleva a comunicar las observaciones obtenidas en diez casos. Hemos analizado los resultados de nuestra serie, junto a los datos de otros casos publicados en la literatura⁽¹⁻¹¹⁾. Reunimos datos sobre el manejo de estos pacientes, que sufren un accidente poco común, pero bien conocido en nuestro medio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre 1985 y 1995 fueron atendidos en nuestro Servicio de Cirugía Pediátrica diez pacientes de entre 3 y 12 años de edad que presentaban como antecedente común la ingestión de agua oxigenada hiperosmolar. Se han revisado las historias clínicas de forma exhaustiva, destacando los antecedentes patológicos y los hallazgos en las pruebas radiológicas y endoscópicas.

Repasamos la bibliografía nacional e internacional al respecto, examinando y describiendo los datos más relevantes de nuestra serie y de los casos revisados de la literatura.

RESULTADOS

Nuestro grupo está compuesto por 10 niños que habían ingerido agua oxigenada hiperosmolar. 8 pacientes eran varones (80%) y 2 mujeres (20%), con edades comprendidas entre 2,5 y 12 años, siendo la media de edad de 6 años.

La ingestión se había producido de forma accidental en todos los casos. Nueve de ellos (90% del total) tomaron el producto en su domicilio habitual, localizado éste en un medio rural.

Los niños y familiares mencionaron siempre ingestiones escasas del producto, de envases no etiquetados, tras probar el contenido de los mismos. En ningún caso se conoció la cantidad exacta tomada.

Los diez pacientes presentaron síntomas digestivos, como vómitos, que fueron de tipo hemático en 6 de ellos (60% de los casos). Sólo uno de los pacientes presentó clínica respiratoria en forma de disnea que cedió de forma espontánea. Ningún paciente presentó síntomas de origen neurológico. En la exploración física aparecieron lesiones irritativas orofaríngeas en 5 casos (50%) en relación con el contacto directo del agua oxigenada con la mucosa, que produjo edema y eritema locales. La auscultación cardiopulmonar fue normal en todos los casos. Se realizaron pruebas radiológicas de tórax y abdomen que asimismo fueron normales. La analítica sanguínea no mostró alteraciones significativas en ninguno de los pacientes tratados.

En los 10 casos se realizó esofagogastrosocopia bajo anestesia general en las primeras 48 horas tras la ingestión. En

TABLA I. HALLAZGOS MACROSCÓPICOS ENDOSCÓPICOS EN LOS DIEZ PACIENTES DE NUESTRA SERIE

Caso	Edad	Sexo	Lesiones orofaríngeas	Lesiones esofágicas	Gastritis hemorrágica	Úlceras gástricas
1	12	V	+		+	+
2	2,5	V			+	+
3	9	V	+	+	+	
4	3	V	+		+	
5	3	V			+	+
6	7	V		+	+	
7	3,5	V	+		+	+
8	9	V			+	
9	5	M		+	+	
10	8	M	+		+	+

3 pacientes se observaron lesiones esofágicas en forma de edema e hiperemia, que fueron clasificadas como esofagitis de grado I. En los 7 pacientes restantes el esófago tenía aspecto macroscópico normal.

En todos los pacientes se observó afectación diseminada de la mucosa gástrica en forma de gastritis hemorrágica (mucosa edematosa con punteado hemorrágico disperso). En 5 pacientes (50% de los casos) se observaron, además, úlceras gástricas que fueron múltiples en uno de ellos. Estos 5 casos presentaron vómitos hemáticos tras la ingestión. Se resumen los descubrimientos en la Tabla I.

Ante los hallazgos endoscópicos se instauró tratamiento conservador en todos los pacientes, utilizando antagonistas de los receptores de histamina como protector gástrico. Se comenzó la alimentación de forma precoz en todos los casos, excepto el paciente con úlceras gástricas múltiples, que precisó alimentación parenteral y cobertura anti-biótica. Los 10 casos evolucionaron de forma favorable, constatándose la ausencia de complicaciones durante el ingreso.

Se realizaron controles posteriores de forma ambulatoria al mes, los 6 meses y al año, en los que se comprobó la normalidad clínica en el 100% de los pacientes, no presentando ninguna secuela. Al paciente que presentó ulceraciones gástricas múltiples se le realizó endoscopia de control al cabo de una semana (en la que se observó la presencia de úlceras en regresión) y de un mes, que fue normal. En otros 2 pacientes que presentaron úlceras se realizaron estudios radiológicos baritados al cabo de un mes que también fueron normales.

DISCUSIÓN

El agua oxigenada o peróxido de hidrógeno es un producto incoloro, inodoro y de leve sabor ácido, soluble en agua y alcohol⁽¹⁾. A una concentración del 1% tiene un pH de 5-6. El peróxido de hidrógeno en contacto con las catalasas tisulares produce una reacción exotérmica de descomposición en agua y O₂, que posee efecto antimicrobiano⁽⁴⁾.

La utilización clínica del agua oxigenada se basa en dicho efecto. A bajas concentraciones se ha usado para lavado de heridas, otitis externas, infecciones vaginales en forma de duchas, eliminación de impactaciones fecales y como enema para el tratamiento del ileo meconial. Todo ello está en desuso por su poca capacidad antiséptica y por las complicaciones que su utilización puede conllevar⁽¹⁻³⁾.

A concentraciones elevadas (más del 20%) se conocen diversos efectos como blanqueador o eliminador de olores, por lo que se usa comúnmente en diversas industrias. También posee un efecto antioxidante y conservante, por lo que es usado con frecuencia por los ganaderos de nuestra Comunidad Autónoma en la leche de consumo propio y antes de ser enviada a las grandes empresas del sector lácteo, a pesar de no ser un aditivo del Código Alimentario Español⁽³⁾.

Aunque han sido descritas embolizaciones vasculares de oxígeno tras amplias irrigaciones de heridas quirúrgicas con agua oxigenada al 3%^(5,6), la ingestión de peróxido de hidrógeno a concentraciones de menos del 10% no tiene efectos significativos, produciendo leve irritación mucosa, con sialorrea o vómitos. La ingestión a concentraciones eleva-

TABLA II. RESUMEN DE LOS CASOS REVISADOS EN LA BIBLIOGRAFÍA (1-3, 5-10)

	Edad	Sexo	Lesiones orofaríngeas	Lesiones esofágicas	Lesiones gástricas	Complicaciones
Giberson (1989)	33	M	-	+ Eritema	+	Respiratoria
Humberston (1990)	2	M	-	-	+	Neurológica Respiratoria
Rackoff (1990)	2	V	-	-	+	Embolismo v. porta
Brea Hernando (1991)	62	V	-	+ Eritema	+	Neurológica Respiratoria
	30	V	-	-	+	-
	45	V	-	-	+	-
Christensen (1992)	2	V	-	-	+	Parada C-R Exitus
Luu (1992)	40	M	-	-	+	Embolismo v. porta
Gavilán (1992)	17	V	-	-	+	-
	56	M	-	-	+	Cardiológica Respiratoria
Moreno (1994)	5	V	+	-	+	-
Torres (1998)	4	V	-	+	+	Exitus

das (más del 10%, denominada hiperosmolar o industrial) puede producir importantes quemaduras digestivas, y graves alteraciones sistémicas: neurológicas, fundamentalmente trastornos del nivel de conciencia, parada cardiorrespiratoria, embolismos gaseosos arteriales y venosos por liberación de oxígeno en grandes cantidades⁽¹⁻⁴⁾.

Exceptuando la serie de Dickson, que describe casos de exposición a peróxido de hidrógeno, un tercio de ellos por ingestión⁽⁴⁾, presentamos la serie más amplia descrita hasta ahora de ingestión de agua oxigenada en niños menores de 12 años, un total de 10 casos. Otros artículos consultados refieren casos aislados de exposición a agua oxigenada^(1-3,5-10), que analizamos en la Tabla II.

La localización de las lesiones en el tracto digestivo puede explicarse por el estancamiento del agua oxigenada en el tercio inferior del esófago durante corto periodo de tiempo y fundamentalmente en el cuerpo y antro gástricos. Consideramos así la orofaringe y el esófago como lugares de paso en los que sólo se apreciarían signos de irritación (sialorrea, eritema mucoso), mientras que la acumulación del agua oxigenada en el estómago durante más tiempo explicaría la aparición de lesiones más evolucionadas y graves. Todo ello se produce como consecuencia de la reacción

del peróxido de hidrógeno con las catalasas tisulares, provocando la liberación de radicales y la respuesta inflamatoria de la mucosa en distintos grados que dependen de la cantidad de producto ingerido, su concentración y el tiempo de contacto. Esto explicaría que podamos encontrarnos casos con eritema, erosiones e incluso úlceras.

La liberación de oxígeno en gran cantidad (cada 1% de peróxido de hidrógeno libera un 3,3% de oxígeno en volumen) podría dar lugar a embolismos gaseosos múltiples y posterior daño cerebral^(8,9). Asimismo, la producción de burbujas podría producir alteraciones respiratorias con reacción espástica y de forma secundaria hipoxemia y parada respiratoria⁽¹⁰⁾. Así se explicarían las diversas complicaciones no digestivas tras la ingestión de agua oxigenada, como disnea e insuficiencia respiratoria, parada cardiorrespiratoria y alteraciones de tipo neurológico, así como los embolismos aéreos en vena porta^(8,9,11). Estas complicaciones se encuentran con más frecuencia si se utiliza el agua oxigenada en cavidades cerradas o en irrigaciones bajo presión, lo que lleva a desaconsejar firmemente su uso como enema, duchas vaginales e irrigación de heridas quirúrgicas.

En nuestra serie de pacientes, todos menores de 12 años, sólo uno de ellos presentó complicaciones no digestivas.

Esto se explicaría porque el paciente pediátrico prueba el contenido del envase por curiosidad y no continúa bebiendo al darse cuenta que le irrita la boca o le produce vómitos, por lo que en estos casos la cantidad ingerida probablemente es suficiente para producir alteraciones locales pero no sistémicas. En cambio el adulto confunde el contenido del envase con bebidas potables e ingiere gran cantidad antes de darse cuenta del daño; también hay referidos casos de ingestión con intenciones lesivas. Por lo tanto coincidimos con otros autores en que no sólo la concentración del producto, sino la cantidad ingerida es el factor más importante en relación con la severidad de las manifestaciones tanto digestivas como sistémicas^(1,3,4).

CONCLUSIONES

Ante todo paciente en que se sospeche la ingestión de agua oxigenada es necesaria la evaluación clínica completa. En los casos que cursan con clínica respiratoria importante, en los que el riesgo de presentar embolismo gaseoso es elevado, debe instaurarse venoclisis y soporte respiratorio y cardiocirculatorio si lo precisan.

En las primeras 48 horas, si su estado lo aconseja, se debe realizar esofagogastroscofia y valorar la existencia de lesiones digestivas. En los casos leves se podrá reanudar la alimentación oral de forma precoz, mientras que en los más afectados se necesitará nutrición parenteral total y protectores gástricos.

No debemos olvidar que la afectación respiratoria grave y los síntomas neurológicos o cardíacos obligan a un con-

trol clínico minucioso del paciente, ya que en algunos casos puede llevar al exitus.

BIBLIOGRAFÍA

1. Humberston CL, Dean BS, Krenzelok EP. Ingestion of 35% hydrogen peroxide. *Clin Toxicol* 1990; **28** (1): 95-100.
2. Moreno J, Varea V, Pou J. Ingestión de agua oxigenada industrial. Observación de un caso. *Acta Pediátrica Española* 1994; **52** (10): 635-6.
3. Brea Hernando AJ, Martín Burcio S. Ingestión de peróxido de hidrógeno. A propósito de tres casos. *Med Clin (Barc)* 1991; **96**: 300-2.
4. Dickson KF, Caravati EM. Hydrogen Peroxide exposure- 325 exposures reported to a regional poison control center. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994; **32** (6): 705-14.
5. Giberson TP, Kern JD, Pettigrew DW. Near-fatal hydrogen peroxide ingestion. *Ann Emerg Med* 1989; **18** (7): 778-9.
6. Christensen DW, Faught WE, Black RE. Fatal embolization after hydrogen peroxide ingestion. *Crit Care Med* 1992; **20** (4): 543-4.
7. Gavilán JC, Lara A, González P. Ingestión de peróxido de hidrógeno. A propósito de dos casos. *Rev Clin Esp* 1992; **191** (9): 501.
8. Rackoff WR, Merton DF. Gas embolism after ingestion of hydrogen peroxide. *Pediatrics* 1990; **85** (4): 593-4.
9. Luu TA, Kelley MT, Strauch JA. Portal vein gas embolism from hydrogen peroxide ingestion. *Ann Emerg Med* 1992; **21** (11): 1391-3.
10. Torres Borrego J, Pérez Navero P, Ibarra de la Rosa I, Pérez Navero JL. Ingestión letal de peróxido de hidrógeno. *An Esp Pediatr* 1998; **48**: 647-9.
11. Sherman SJ, Boyer W, Sibley WA. Cerebral infarctation immediately after ingestion of hydrogen peroxide solution. *Stroke* 1994; **25** (5): 1065-7.

Original

Neurofibromatosis tipo 1 (von Recklinghausen). A propósito de una casuística pediátrica

R. PALENCIA, R. NIETO, P. BAHILLO, M^a BLANCO, M^a ESCORIAL

Departamento de Pediatría. Hospital Universitario. Facultad de Medicina. Valladolid

RESUMEN

Objetivos. Analizar la clínica y radiología de pacientes pediátricos afectados de NF 1.

Pacientes y métodos. Se estudian 33 pacientes diagnosticados de NF1 según los criterios del NIH.

Resultados. Existe predominio - no significativo- de las mujeres. 28 pacientes (85%) presentan antecedentes familiares. Las manchas color café con leche son de presentación constante, asociadas a efélides en el 48,5% . El 36,4% presentaban fibromas, que eran plexiformes en el 15,5%; la escoliosis se observó en el 33,3% y el 3% mostraban pseudoartrosis y una hemihipertrofia facial. El 9% tenía retraso psicomotor, el 30% cefalea, el 9% crisis convulsivas, el 6% hiperactividad y el 3% temblor. La presencia de tumores se evidenció en el 12% y de UBOs en el 45% de los casos estudiados con RM.

Conclusiones. La NF1 afecta a todos los órganos y, por su carácter evolutivo, obliga a efectuar controles periódicos. Las manchas de color café con leche son una manifestación constante, por lo que su presencia en un lactante debe alertar al pediatra para la búsqueda de otras manifestaciones de la enfermedad. La radiología mostró tumores intracraneales en el 12% de los pacientes y los UBOs se evidenciaron en el 45% de los que fueron estudiados con RM encefálica.

Palabras clave. Neurofibromatosis 1; Enfermedad de Recklinghausen; Manchas café con leche; Fibromas.

ABSTRACT

Objectives. To examine clinical and radiological manifestations in a group of pediatric patients suffering from NF1.

Patients and methods. Thirty-three patients with a diagnosis of NF1 according to NIH criteria underwent clinical and radiological assessments.

Results. In this group, female patients predominate over male patients (difference non-significant). Twenty-eight patients (85%) had a positive family history - 71% in the maternal line, 39% in the paternal line and 7% in both. Café-au-lait spots were present in every case (100%), associated with ephelides in 48.5% of the patients. Fibromas were present in 36.4% of the cases, being plexiform in 15.5%; scoliosis was observed in 33.3%, and 3% of the cases showed pseudoarthrosis and facial hemihypertrophy. Nine percent of patients had a psychomotor retardation, 30% headache, 9% seizures, 6% hyperactivity and 3% tremor. Brain neuroradiology allowed to detect the presence of tumors in 12% of the cases and UBOs (high signal intensity foci) in 45% of the cases studied with this technique; 2 patients had an arachnoidal cyst and 1 showed hydrocephaly.

Conclusions. NF1 can affect all the organs and, due to its evolutive nature and the possibility of development of new manifestations, periodical assessments are mandatory. Café-au-lait spots are a constant manifestation with an early onset; that is why, their presence in an infant should alert

Correspondencia: R. Palencia. Colón 8-4º A. 47005 Valladolid. palenciar@usuarios.retecal.es

Recibido: Agosto 2002. *Aceptado:* Septiembre 2002

TABLA I. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA NF1⁽⁴⁾

Dos o más de las siguientes manifestaciones:	
-	Seis o más manchas café con leche de 5 mm de diámetro antes de la pubertad y de 15 mm después.
-	Pecas en regiones axilares o inguinales.
-	Glioma óptico.
-	Dos o más neurofibromas o un neurofibroma plexiforme.
-	Dos o más nódulos de Lisch (hamartomas de iris).
-	Lesión ósea (displasia esfenoidal, adelgazamiento de la corteza de los huesos largos con pseudoartrosis o sin ella).
-	Un pariente de primer grado con neurofibromatosis.

the pediatrician to search for other more relevant signs. Neuro-radiology showed intracranial tumors in 12% of our patients and UBOs were observed in 45% of those examined by brain RM.

Key words. Neurofibromatosis 1; Recklinghausen's disease; Café-au-lait spots; Fibromas.

INTRODUCCIÓN

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) o enfermedad de von Recklinghausen es el más frecuente de los síndromes neurocutáneos y se presenta en 1/3.000 nacimientos⁽¹⁾. Se transmite con herencia autosómica dominante, con expresividad y penetrancia variables; el 50% de los casos son esporádicos y sin historia familiar⁽²⁾ y se ha descrito en casi todos los grupos étnicos⁽³⁾.

Aportamos nuestra casuística, analizando sus manifestaciones y discutiendo los hallazgos con otros publicados en la literatura.

PACIENTES Y MÉTODOS

La muestra está formada por 33 pacientes diagnosticados de NF1 según los criterios del NIH⁽⁴⁾ (Tabla I).

RESULTADOS

Los hallazgos más destacados se recogen en la tabla II. En la distribución por sexo existe un predominio, si bien no

TABLA II. PRINCIPALES HALLAZGOS EN NUESTROS PACIENTES

	Nº pacientes	%
Sexo		
Varones	13	39,3
Mujeres	20	60,6
Antecedentes familiares		
Positivos	28	84,8
Negativos	5	15,2
Manchas café con leche		
Número:		
> 20	19	57,5
10-20	2	6
6-10	10	30,3
Tamaño:		
> 15 mm	27	81,8
< 15 mm	6	18,8
Efelides		
Presentes	16	48,5
Ausentes	17	51,5
Fibromas		
Presentes	12	36,4
Ausentes	21	63,6
Otros hallazgos		
Escoliosis	11	33,3
Macrocefalia	17	51,5
Neurofibroma plexiforme	5	15,5
Hipocrecimiento	5	15,5
Pseudoartrosis	1	3
Hipertrofia parcial	26	
Neurorradiología		
TC craneal	12	36,3
RM	20	60,6
Tumor	4	12,1
Quiste aracnoideo	2	6
Focos de hiperseñal (UBOs)	9/20	45

significativo, de las mujeres (20 casos, 61%) frente a los varones (13 casos, 39%). En 28 pacientes (85%) se recogen antecedentes de la enfermedad en los progenitores: en 20 (71%) por parte materna, en 11 (39%) por la paterna y en 2 casos (7%) en ambas ramas.

Las manchas color café con leche se observan en el 100% de los casos y existe constancia de su presencia al nacimiento en 23 (69,7%). En 16 pacientes (48,5%) se asociaban efélides y el 58% presentan más de 20 manchas, de tamaño variable.

Los fibromas se evidenciaron en el 36,4% y los neurofibromas plexiformes en el 15,5%. El 51,5% de los pacientes

TABLA III. ALGUNOS TRASTORNOS GENÉTICOS, ADEMÁS DE LA NF 1, QUE MUESTRAN MANCHAS CAFÉ CON LECHE

Trastorno	Herencia	Locus/gen/proteína	Clínica
S. MacCune Albright	Esporádica. Rara A.D.	20q13.2/GNAS1	Fibromas óseos múltiples, pubertad precoz, trastornos endocrinológicos
Esclerosis tuberosa	A.D.	9q34/TSC1/hamartina 16p13.3/TSC2/tuberina	Manifestaciones cutáneas, neurológicas, viscerales
Anemia de Fanconi	A.R.	16q24/FANCA 9q22.3/FANCC 3p26-p22/FANCD 6p22-21/FANCE 11p15/FANCF 9p13/FANCG	Anemia aplásica, retraso mental, riesgo de tumores, malformaciones
S. de Bloom	A.R.	15q26.1	Talla baja de inicio prenatal, hipoplasia malar, telangiectasias faciales, riesgo de tumores
Ataxia telangiectasia	A.R.	11q22.3/ATM	Telangiectasias conjuntivales auriculares, ataxia, inmunodeficiencia, riesgo de tumores
Lentiginosis (S. Leopard)	A.D.	¿?	Lentigos múltiples, estenosis pulmonar, hipertelorismo, hipoacusia neurosensorial
S. Silver-Russell	Esporádico. Rara vez A.D.	¿7; 17q25?	Talla baja de inicio prenatal, asimetría corporal, clinodactilia 5º dedo, cara triangular
S. Bannayan-Riley-Ruvalcaba	A.D.	10q23.3/PTEN	Peso alto al nacer, macrocefalia, poliposis de colon, hemangiomas subcutáneos
Neoplasias endocrinológicas múltiples tipo 2b	A.D.	10q11.2/RET	Neuromas mucosos, carcinoma tiroideo, feocromocitoma, adenoma paratiroideo

presentaban macrocefalia, el 33,3% escoliosis y la pseudoartrosis y una hemihipertrofia facial se encontraron en el 3%. Tres pacientes (9%) mostraron retraso psicomotor y 10 (30%) cefalea. Otras manifestaciones fueron crisis convulsivas (9%), hiperactividad (6%), y temblor (3%).

La neurorradiología encefálica permitió detectar la presencia de tumores en el 12% y de UBOs (focos de hiperseñal) en el 45% de los casos estudiados con esta técnica; 2 pacientes asociaban quiste aracnoideo y uno presentaba hidrocefalia.

DISCUSIÓN

La NF1 es un trastorno de herencia autosómica dominante, cuyo gen se localiza en 17q11.2⁽⁵⁻⁸⁾, con 300 kb y al menos 60 exones y codifica una secuencia de una proteína, la neurofibromina, de 250 kb que se relaciona con GTP-*asas* activantes de proteínas (GAP)^(9, 10). Se piensa⁽¹¹⁾ que el gen de la NF1 es un supresor tumoral que controla la proliferación, diferenciación e interacción celular.

Se refiere⁽²⁾ que el 50% de los casos son esporádicos, en relación con nuevas mutaciones y, por ello, sin antecedentes familiares. En nuestra serie predominan los casos familiares, que alcanzan el 85%, y destaca la transmisión por vía materna. Sólo el 15% son esporádicos.

Las manchas café con leche suelen ser el primer signo de la enfermedad, con evidencia ya al nacimiento (lo que se ha constatado en , al menos, el 69,7% de nuestros pacientes); su presencia es constante⁽¹²⁾, como se confirma en nuestra casuística, en la que aparecen en el 100% de los enfermos. El tamaño es variable, pero la mayoría tienen entre 1 y 3 cm, con forma oval, de color uniforme, de bordes nítidos y bien definidos. Con presentación aislada las manchas de color café con leche son frecuentes en la población general, pero si son múltiples pueden relacionarse, además de con NF1, con otras diversas enfermedades (Tabla III).

Los neurofibromas cutáneos no se manifiestan habitualmente hasta la preadolescencia. Están presentes en el 20% de los pacientes a los 10 años y en más del 90% en los adultos. En nuestra casuística se recogen en el 36,4%, lo que, teniendo en cuenta que se trata de una serie pediátrica, es



Figura 1. Neurofibromas en la espalda de paciente con NF1.

un porcentaje que supera los promedios de la literatura (Fig. 1). Cuando los neurofibromas afectan a la zona inervada por una rama o por un plexo se denominan neurofibromas plexiformes, los cuales aparecen en el 15,5% de nuestros pacientes; son de naturaleza benigna aunque pueden originar un compromiso funcional y estético; los palpebrales pueden asociarse a gliomas del nervio óptico y estenosis del acueducto de Silvio⁽¹³⁾ y en el 2-3% de los casos se malignizan –aunque esta evolución es excepcional en las edades tempranas de la vida– y para detectar esta evolución es útil el uso de PET con ¹⁸fluorodeoxiglucosa⁽¹⁴⁾. A veces se localizan junto al canal raquídeo (neurofibromas paraespinales) y pueden originar compresiones medulares⁽¹⁵⁾ y dilatación del agujero de conjunción (Fig. 2).

Los tumores encefálicos (Fig. 3) se presentan en el 5-10% de los pacientes –en nuestra serie aparecen en el 12%–, en



Figura 2. Neurofibromas de raíces vertebrales.

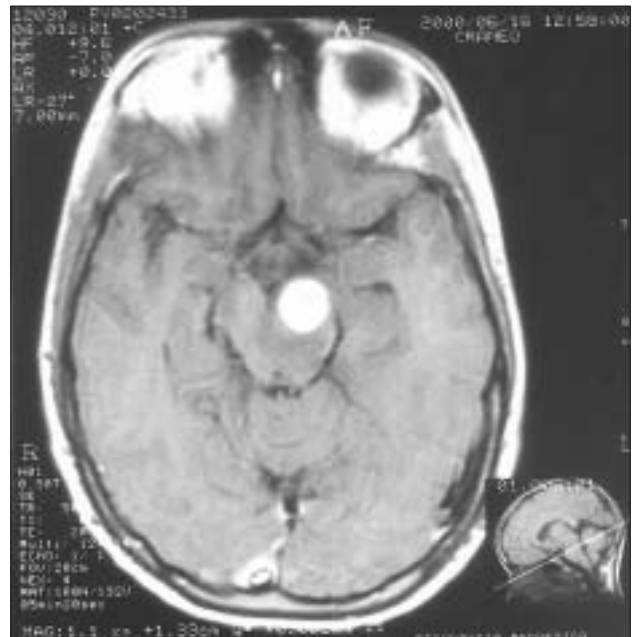


Figura 3. Tumor en tronco del encéfalo.

especial durante la primera década de vida, con localización muy diversa⁽¹⁶⁾. Suelen ser astrocitomas pilocíticos de naturaleza benigna, si bien se han descrito otros como meduloblastomas⁽¹⁷⁾, meningiomas⁽¹⁸⁾ –su presencia en un niño obliga a descartar NF1–. A veces los tumores intracraneales son múltiples⁽¹⁹⁾.



Figura 4. Escoliosis con cicatrices de intervenciones quirúrgicas en paciente con NF1.

Los gliomas ópticos son los tumores más frecuentes del SNC y están presentes en el 15-20% de los casos^(13,20,21) con aparición en pacientes jóvenes⁽²²⁾. Los más frecuentes son los gliomas del nervio óptico, pero también pueden afectar al quiasma y al hipotálamo; en ocasiones son un hallazgo en el control rutinario de un pacientes con NF1, pero pueden manifestarse con disminución de la agudeza visual, nistagmus, escotomas, proptosis, estrabismo, atrofia óptica, cefalea, etc. La mayoría son astrocitomas piolocíticos benignos⁽²³⁾ y sólo una mínima parte tienen malignidad, por lo que no deben tratarse de forma rutinaria todos ellos⁽²⁴⁾.

Se ha descrito la aparición de tumores de otras localizaciones: tumor de Wilms, neuroblastoma, feocromocitoma, rabdomioma testicular, leucemias, etc.^(16, 25), aunque no los hemos encontrado en nuestros pacientes.



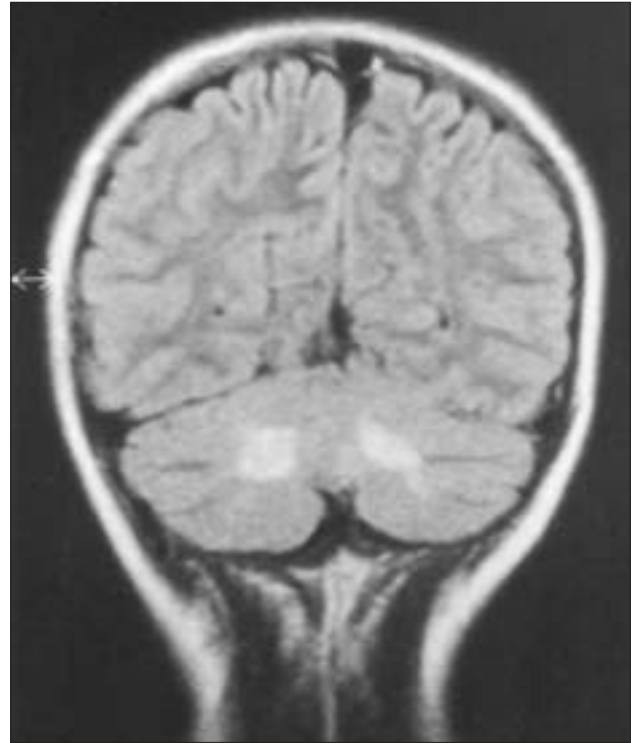
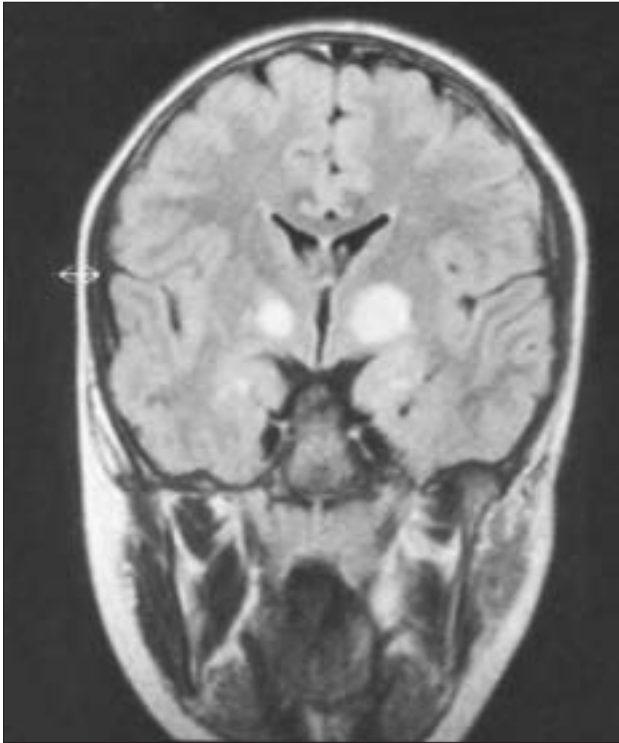
Figura 5. Hipertrofia local en NF1.

Los hamartomas de iris (nódulos de Lisch) son difíciles de constatar en los primeros años y son asintomáticos; dado que no se ven en personas sanas, se consideran patognomónicos de NF1. No los hemos buscado sistemáticamente en nuestros pacientes.

Entre las alteraciones esqueléticas destaca la cifoescoliosis, cuyo origen se relaciona con una degeneración de los cuerpos vertebrales. Aparece en porcentajes diversos, desde el 6%⁽²⁶⁾, 10%⁽²⁷⁾ hasta el 20%. Encontramos una mayor presencia de este hallazgo, ya que aparece en un tercio de nuestros pacientes (Fig. 4).

En un 3% de los casos observamos pseudoartrosis de tibia, porcentaje similar al de hemihipertrofia local o gigantismo parcial (Fig. 5). No hemos encontrado casos con ausencia congénita del ala del esfenoides que origina un exoftalmos pulsátil (el no pulsátil debe hacer pensar en un glioma óptico)⁽²⁸⁾.

Se describen, asimismo, en los pacientes con NF1 trastornos del aprendizaje y del comportamiento (6% de nuestros casos), crisis convulsivas (6%). La cefalea no puede considerarse una manifestación específica de la NF1, pero sí se



Figuras 6 y 7. Focos de hiperseñal (UBO).

destaca su presencia en estos enfermos y se encuentra en el 30% de nuestros pacientes. Otras posibles manifestaciones⁽²⁹⁾ son parálisis facial, trastornos endocrinológicos, hipertensión arterial (en relación con factores diversos: estenosis de la arteria renal, feocromocitoma, coartación de aorta)⁽³⁰⁻³²⁾, estreñimiento, alteraciones vasculares, que obligan a un seguimiento cercano del paciente, realizando controles periódicos para detectar precozmente cualquiera de estas complicaciones.

Los estudios con RM muestran, junto a posibles lesiones tumorales o displasia, la presencia de focos brillantes denominados UBO (*Unidentified Bright Objects*) (Figs. 6 y 7), en especial en hemisferios, *globus pallidus* y cerebelo; disminuyen con el paso del tiempo⁽³³⁾. No hemos encontrado casos con estenosis de acueducto, que para algunos autores^(26,34,35) se evidencia en el 6% de los menores de 16 años.

Una muy completa actualización sobre el tema la puede encontrar el lector interesado en monografías específicas, algunas⁽³⁶⁾ publicadas en nuestro país.

CONCLUSIONES

En nuestra serie se observa un predominio, si bien no significativo, del sexo femenino, con transmisión más frecuente por la rama materna.

La NF1 puede afectar a todos los órganos y por su carácter evolutivo, con posibilidad de aparición de nuevas manifestaciones, obliga a efectuar controles periódicos.

Las manchas de color café con leche, son una manifestación constante y de aparición muy precoz, por lo que su presencia en un lactante debe alertar al pediatra para la búsqueda de otras manifestaciones más trascendentes.

La neurorradiología mostró tumores intracraneales en el 12% de los pacientes y los UBOs se evidenciaron en el 45% de los que fueron estudiados con RM encefálica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. *N Engl J Med* 1981;305:1617-1627.

2. Huson SM. What level of care for the neurofibromatoses? *Lancet* 1999;353:1114-1116.
3. Friedman JM. Epidemiology of neurofibromatosis type I. *Am J Med Genet* 1999;89:1-6.
4. Consensus Development Conference Statement. Neurofibromatosis. *Arch Neurol* 1988; 45:575-578.
5. Cawthon RM, Weiss R, Xu G, Viskochil D, Culver M, Stevens J, et al. A major segment of the neurofibromatosis type 1: cDNA sequence, genomic structure, and point mutations. *Cell* 1990;62:193-201.
6. Shen MH, Harper PS, Upadhyaya M. Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF-1). *J Med Genet* 1996;33:1-17.
7. Viskochil D, Buchberg AM, Xu G, Cawthon RM, Stevens J, Wolff RK, et al. Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus. *Cell* 1990;62:187-192.
8. Wallace MR, Marchuk DA, Andersen LB, Letcher R, Odeh HM, Saulino AM, et al. Type I neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF I patients. *Science* 1990;249:181-186.
9. Xu GO, O'Connell P, Viskochil D, Cawthon R, Robertson M, Culver M, et al. The neurofibromatosis type I gene encodes a protein related to GAP. *Cell* 1990;62:599-608.
10. Gutmann DH, Collins FS. Recent progress toward understanding the molecular biology of von Recklinghausen neurofibromatosis. *Ann Neurol* 1992;31:555-556.
11. The I, Murthy AE, Hanningan GE, Jakobi LB, Menon AG, Gusella JF, et al. Neurofibromatosis type I gene mutations in neuroblastoma. *Nat Cienc* 1993;3:62-66.
12. Obringer AC, Meadows AT, Zackai EH. The diagnosis of neurofibromatosis 1 in the child under the age of 6 years. *Am J Dis Child* 1989;143:717-719.
13. Pascual Castroviejo I, Martínez Bermejo A, López Martín V, Roche C, Pascual Pascual SI. Optic gliomas in neurofibromatosis type I (NF1). Presentation of 31 cases. *Neurología* 1994;9:173-177.
14. Ferner RE, Lucas JD, O'Doherty MJ, Hughes RAC, Smith MA, Cronin BF, et al. Evaluation of 18fluorodeoxyglucose emission tomography (18FDG PET) in the detection of malignant peripheral nerve sheath tumors arising from within plexiform neurofibromas in neurofibromatosis 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:353-357.
15. Carod Artal FJ, Melo M, Tavares da Silva R, Rizzo I, Vázquez C, Brenner C. Neurofibromatosis tipo I manifestada como mielopatía cervical progresiva. Primer caso descrito en los indios kaxinawa. *Rev Neurol* 2000;31:307-310.
16. Pascual Castroviejo I, López Martín V, Tendero A, Martínez Bermejo A, López Terradas JM, Roche MC, et al. Epidemiología y experiencia personal de los trastornos neuroectodérmicos. En: Pascual Castroviejo I, ed. Trastornos neuroectodérmicos. Barcelona: Prous; 1989. p. 1-71.
17. Robles Cascallar P, Contra Gómez T, Martín Ramos N, Scaglione Ríos C, Madero López L. Asociación de neurofibromatosis tipo I y meduloblastoma. *An Esp Pediatr* 1992;37:57-58.
18. Deen HG, Scheithauer BW, Ebersold MJ. Clinical and pathological study of meningiomas in the first two decades of life. *J Neurosurg* 1982;56:317-325.
19. Pou Serradell A, Balaguer Martínez E, Pascual Calvet J. Neurofibromatosis y tumores múltiples intracraneales e intrarraquídeos. *Rev Esp Neurol* 1987;2:93-98.
20. Listernick R, Charrow J, Greenwald MJ, Sterly NB. Optic gliomas in children with neurofibromatosis type I. *J Pediatr* 1989;114: 788-792.
21. Listernick R, Charrow J, Greenwald MJ, Mets M. Natural history of optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1: a longitudinal study. *J Pediatr* 1994;125:63-66.
22. Listernick R, Louis DN, Packer RJ, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1: consensus statement from the NF1 optic pathway glioma task force. *An Neurol* 1997;41:143-149.
23. Borit A, Richardson P jr. The biological and clinical behaviour of pilocytic astrocytomas of the optic pathways. *Brain* 1982;105: 161-187.
24. Pascual Castroviejo I. Neurofibromatosis tipo I (NF I): peculiaridades y complicaciones. *Rev Neurol* 1996;24:1051-1055.
25. Trouillas P, Robert JM. Maladie de Recklinghausen et phacomatoses: des dysplasies néoplasiantes frappant le système APUD. *Nouv Press Méd* 1974; 3(37):2399-2402.
26. Pascual Castroviejo I. Complications of neurofibromatosis type 1 in a series of 197 children. In: Fukuyama Y, Suzuki Y, Kamoshita S, Casaer P, eds. Fetal and Perinatal Neurology. Basel: Karger; 1992. p. 162-173.
27. Akbarnia BA, Gabriel KR, Beckman E, Chalk D. Prevalence of scoliosis in neurofibromatosis. *Spine* 1992;17:244-248.
28. Delgado A, Martínez A, Santolaya JM^a. Neurofibromatosis. Enfermedad de von Recklinghausen. En: Delgado A, ed. Pediatría Clínica. Bilbao: Universidad del País Vasco; 1997; 8(4):154-169.
29. Palencia R, Martín M^aD. Neurofibromatosis (enfermedad de von Recklinghausen). Estudio de una casuística. *Bol Pediatr* 1988; 29:249-254.
30. Abarca Costalago M, Bello Nicolau I, Morales Cerdán JM, Gutiérrez Millet V. Fibrodisplasia de la arteria renal como causa de hipertensión en la neurofibromatosis de von Recklinghausen. *Med Clin* 1987;89(10):438-439.
31. Argente J, Aparicio JM, Gallego N, Gutiérrez C, Escribano G. Enfermedad de von Recklinghausen e hipertensión arterial por estenosis de la arteria renal. *Rev Esp Pediatr* 1984; 40:55-58.
32. Castañón García-Alix M, Berga Fauria C, Ninot Sagrañes S, Mortera Pérez C. Neurofibromatosis como causa de hipertensión arterial en niños. *An Esp Pediatr* 1992;37:228-232.
33. Sevicik RJ, Barkovich AJ, Edwards MS, Koch T, Berg B, Lempert T. Evolution of white matter lesions in neurofibromatosis type 1: MR findings. *Am J Roentgenol* 1992;159:171-175.
34. Fernández Jaén A, Calleja Pérez B, Pascual Castroviejo I, Baquero F, de Ceano M. La estenosis del acueducto de Silvio en la neurofibromatosis tipo I. A propósito de 12 casos. *Rev Neurol* 1996; 24:1130.
35. Spadaro A, Ambrosio D, Moraci A, Albanese V. Non tumoral aqueductal stenosis in children affected by von Recklinghausen's disease. *Surg Neurol* 1986;26:487-495.
36. Pascual Castroviejo I. Neurofibromatosis. Madrid: Fundación Once; 2001.

Revisión

Agammaglobulinemia de Bruton (1952-2002). Cincuenta años de inmunodeficiencias primarias

A. BLANCO QUIRÓS, E. ARRANZ SANZ, M.P. SOLÍS SÁNCHEZ

Área de Pediatría. Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM). Universidad de Valladolid.

RESUMEN

Hace 50 años Bruton publicó en *Pediatrics* el primer enfermo de agammaglobulinemia ligada al sexo. El primer caso publicado en España apareció el año 1962 en el *Boletín de la SCALP*. Desde esas fechas la evolución del concepto y diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias ha sido muy importante. Por otra parte, las técnicas genéticas identifican al gen de la tirosin kinasa del Bruton ("btk") como responsable de la agammaglobulinemia, lo que ha permitido identificar diferentes formas. Además, cada vez parece más probable que el gen btk esté implicado en otro tipo de infecciones muy alejadas clínicamente del cuadro de agammaglobulinemia de Bruton.

Palabras clave: Agammaglobulinemia; Bruton; Cromosoma X; Gen btk; Inmunodeficiencia primaria

ABSTRACT

Fifty years ago Bruton reported the first case of X-linked agammaglobulinemia in *Pediatrics*. The Spanish first agammaglobulinemia was published in the *Boletín of SCALP* in 1962. Since this time, the concept and the diagnosis of Primary Immunodeficiencies has experimented a very important development. The genetic techniques have identified the Bruton's tyrosine kinase gene (btk) as the responsible of

agammaglobulinemia; it has facilitated the identification of different severity forms. Besides, evidences are increasing supporting that btk gene is involved in some kind of infections, clinically very far of Bruton's agammaglobulinemia.

Key words: Agammaglobulinemia; Bruton; X chromosome; btk gene; Primary immunodeficiency.

INTRODUCCIÓN

En el mes de junio se cumplieron 50 años del primer caso de agammaglobulinemia, publicado por Bruton⁽¹⁾. Realmente no fue la primera inmunodeficiencia primaria (IDP) que se publicó. La ataxia-telangiectasia o el síndrome de Wiskott-Aldrich ya habían sido descritas (Tabla I), sabiendo que incluía defectos inmunitarios, aunque englobados en un amplio contexto clínico; también en aquella época se comunicaba la llamada "agammaglobulinemia tipo suizo" de rápido y fatal desenlace^(4,9). Sin embargo, se debe destacar, como lo hace Stiehm⁽¹⁰⁾ que la agammaglobulinemia de Bruton es la primera IDP que se diagnosticó gracias a una prueba inmunológica y que fue el primer paciente al que se aplicó inmunoterapia con pleno conocimiento de causa. El concepto de IDP y su extraordinario desarrollo comienza con el descubrimiento de la agammaglobulinemia de Bruton. A partir de entonces se inicia la investigación de estas enfermedades que enseguida se relacionaron con anomalías de la ontoge-

Correspondencia: Prof. Alfredo Blanco Quirós. Facultad de Medicina. Pediatría. C/ Ramón y Cajal, 5. 47005 VALLADOLID.

E-mail: ablanco@ped.uva.es

Recibido: Agosto 2002. *Aceptado:* Septiembre 2002

TABLA I. FECHA DEL DESCUBRIMIENTO DE LAS PRIMERAS IDP

Defecto	Año	Autor
Síndrome de Wiskott-Aldrich	1937*	Wiskott ⁽²⁾
Ataxia-telangiectasia	1941*	Louis-Bar ⁽³⁾
ID combinada y severa	1950	Glanzmann ⁽⁴⁾
Agammaglobulinemia ligada-X	1952	Bruton ⁽¹⁾
ID variable común	1954	Sanford ⁽⁵⁾
Enfermedad granulomatosa crónica	1957	Berendes ⁽⁶⁾
Deficiencia de C2	1965*	Klempner ⁽⁷⁾
Síndrome de DiGeorge	1965	DiGeorge ⁽⁸⁾

*Hay discusión sobre autoría y fecha

nia del sistema inmunitario. Desde 1950 a 1965 se describen las IDP más características, pero el número de entidades no para de crecer, recogiendo 34 formas en 1973, 66 en 1989 y cerca de un centenar en la actualidad^(10,11).

Un investigador que jugó un papel decisivo en el rápido avance de las IDP en los años 60 fue Robert A. Good (Fig. 1), trabajando primero en la Universidad de Minnesota por donde pasaron muchos de los investigadores que trabajaron luego en IDP. Más tarde se trasladó al Sloan Kettering Center de Nueva York, donde llevó a cabo un prolífico trabajo con numerosas aportaciones a la patogenia de las IDP y comenzó a plantearse el tratamiento de las formas graves con trasplantes de médula ósea. Una serie de problemas aceleró su separación del Centro, pero siempre seguiría, todavía hoy, dedicado al mismo tema. R.A. Good, además de otras aportaciones, supo ver el importante papel del timo en las IDP⁽¹²⁾, interpretando muy correctamente el hallazgo de Miller⁽⁵⁾, y además introdujo el concepto de que los enfermos de IDP eran auténticos experimentos que la naturaleza ofrecía al investigador para conocer mejor el sistema inmunitario^(14,15).

Los descubrimientos en IDP estuvieron siempre estrechamente asociados al estudio de la ontogenia inmunitaria normal y patológica. En este campo destacaron los trabajos mantenidos en el tiempo de Max Cooper (Fig. 2), antiguo colaborador de Good, y luego trasladado a Alabama donde sigue haciendo valiosas aportaciones⁽¹⁶⁾. En un principio planteó un esquema de la ontogenia humana similar al de las aves, dividido en linfocitos B y T⁽¹⁷⁾ y durante bastante tiempo buscó denodadamente un equivalente de la Bolsa de Fabricio⁽¹⁸⁾, inexistente en los mamíferos como tal órgano. En

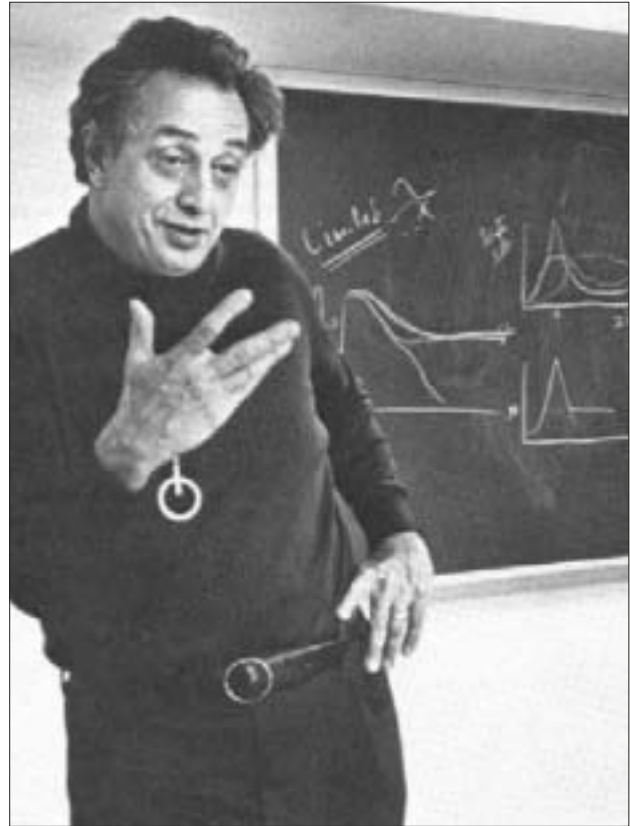


Figura 1. Robert A. Good fue uno de los investigadores que más contribuyó al conocimiento y a la terapéutica de las inmunodeficiencias primarias. Inició su trabajo en la Universidad de Minnesota donde formó un importante grupo, posteriormente dirigió durante una década el Sloan Kettering Center de Nueva York. Actualmente sigue trabajando en el campo de las inmunodeficiencias en el Children Hospital de St. Petersburg, Florida.

forma especular a la agammaglobulinemia, Nezelof y cols.⁽¹⁹⁾ propusieron en 1964 una forma de IDP en la que sólo parecía afectarse la inmunidad celular, permaneciendo normales las células plasmáticas y la síntesis de anticuerpos.

Todos aquellos avances de la inmunidad fetoneonatal y del desarrollo linfocitario sirvieron para conocer mejor las IDP, pero también fueron aplicadas con éxito a otros campos, como las leucemias y los trasplantes.

PUBLICACIÓN ORIGINAL DE BRUTON

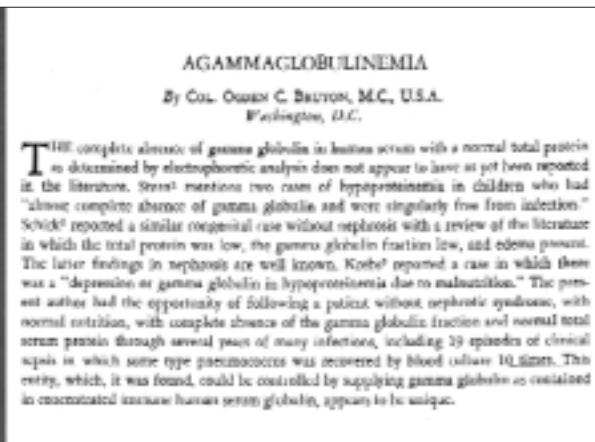
Al terminar la II Guerra Mundial, OC Bruton fue contratado para poner en marcha un programa de formación de pediatras en el Hospital Walter Reed, en Washington DC,



Figura 2. Max D. Cooper, profesor de Microbiología y Pediatría, se formó en Minnesota para luego dirigir un laboratorio en la Universidad de Birmingham, Alabama. Donde permanece siempre dedicado al mismo campo de la ontogenia y las deficiencias de linfocitos B.



Figura 3. El coronel Ogden C. Bruton fue un pediatra militar que identificó el primer caso de agammaglobulinemia en un varón de 8 años de edad que desde los 4 años presentaba artritis, otitis y otras infecciones neumocócicas. Con los actuales conocimientos es muy probable que este primitivo caso fuera ahora considerado como una forma atípica y benigna.



que era uno de esos clásicos hospitales en los que terminan todos los casos problemáticos. El propio Bruton afirmaba: *“they always pass the buck to Walter Reed”*⁽²⁰⁾.

Allí atendió Bruton a un niño de 8 años que hasta los 4 años y medio había sido considerado normal por sus padres, quienes sólo recordaban una neumonía postrubéola. El niño ingresó por primera vez en el hospital a causa de una artritis de rodilla, diagnosticada de fiebre reumática, pero con aspecto séptico, que cedió bien con penicilina y fue finalmente considerada como una osteomielitis. A las dos semanas volvió a ingresar por una grave gastroenteritis con fiebre elevada, apareciendo una otitis aguda y aislándose el mismo tipo de neumococo en sangre y faringe. Los ingresos e infecciones neumocócicas se reiteraron a lo largo de más de 3 años. En un momento determinado se le administró una vacuna con neumococos, pero no hubo respuesta de anticuerpos específicos, surgiendo la duda de si formaría anticuerpos contra otros microorganismos. La ausencia de anticuerpos antitifoideos y la permanente positividad de la prueba de Schick empezó a sugerir a Bruton la existencia de un fallo global de síntesis de anticuerpos. Mediante electroforesis, Bruton descubrió la ausencia de gammaglobulina y en base a ello le dio el nombre de *“Agammaglobulinemia”* a la enfermedad de su paciente⁽¹⁾. Otros cien-

tíficos se encargarían posteriormente de asociar su nombre para distinguirla de formas parecidas.

Bruton era coronel de las fuerzas armadas y así lo hace constar en su histórico artículo. En una entrevista que le hace RA Good, relata las dificultades que tuvo que vencer para que el Hospital Militar adquiriera un aparato de electroforesis, algo que a principios de los años 50 se estaba introduciendo, y que era decisivo para su investigación clínica⁽²⁰⁾. También detalla los problemas para trasladar su inquietud al personal del laboratorio, más predispuesto a responder con la universal frase *“no hacemos precipitación de Kunkel”* (Fig. 3).

PRIMERAS CONTRIBUCIONES EN EL BOLETÍN

En el año 1963 se publicó en el Boletín de Pediatría de la SCALP el primer caso español de agammaglobulinemia⁽²¹⁾, simultáneamente a otro en la Revista Española de Pediatría⁽²²⁾. Se tituló: *“Un caso de agammaglobulinemia y aneutrofilia”*, y fueron autores los Profs. Sisinio de Castro, Valentín Salazar, Olegario Ortiz y Benito Herreros. Se trataba de un varón de 1 año y 11 meses de edad que había estado bien durante los primeros meses de edad, pero a los 8 meses tuvo una primera gastroenteritis que se repitió luego, así como 5

episodios de otitis aguda supurativa en un año y varias traqueobronquitis. A los 6 meses fue vacunado de viruela con una reacción normal y también padeció una varicela de curso normal a los 12 meses. En la descripción clínica se recoge la respuesta espectacular que mostraban todos los procesos infecciosos al tratamiento antibiótico, aunque las recaídas ocurrían también de forma inmediata.

Los padres eran normales y habían tenido anteriormente 3 hijos varones. Los dos mayores fallecieron en el curso de procesos infecciosos a edades comprendidas entre 20-24 meses y es lógico pensar que también padecieran agammaglobulinemia. El tercero, prematuro, murió en el periodo neonatal inmediato, siendo más difícil hacer una suposición diagnóstica. El diagnóstico de agammaglobulinemia se hizo mediante una electroforesis en papel y una inmunoelectroforesis por la técnica de Grabar modificada por Scheidegger. Se utilizó un antisuero procedente del Instituto Pasteur obtenido a través del laboratorio Hubber que colaboró en el estudio. Las fotografías aparecen en el artículo original y muestran con claridad el diferente patrón del enfermo con respecto a sus padres normales.

El enfermo fue estudiado con todo detalle realizándose mielograma y cariotipo, además de las pruebas habituales en aquella época. Un hallazgo significativo, que aparece en el título, es una neutropenia del 12%, para 8.300 leuc./mm³, con serie granulocítica normal en médula ósea y que se corrigió espontáneamente al tratar las infecciones. Probablemente sea una de las primeras constataciones a mundiales de la asociación de una neutropenia transitoria en la agammaglobulinemia. Hecho que ahora es bien conocido y que constituye la forma de presentación de agammaglobulinemia en algunos pacientes⁽²³⁾. Se instauró tratamiento con gammaglobulina intramuscular (500 mg cada 20 días) desapareciendo espectacularmente las infecciones.

Este caso clínico fue presentado por el Prof. V. Salazar en una reunión de la Sociedad Castellano Astur Leonesa de Pediatría, siendo el principal motivo de discusión precisamente la novedosa técnica del cariotipo que se realizó al enfermo en el año 1962. El niño fue atendido en el Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina de Valladolid durante años, hasta bien superada la adolescencia, llevando una vida bastante normal que, aunque no exenta de complicaciones, le permitió terminar con éxito una licenciatura universitaria.

Otros casos de agammaglobulinemia aparecieron en el Boletín de Pediatría durante los años sesenta. El prof. Sánchez Villares y otros⁽²⁴⁾ publicaron un niño de 8 meses con ausencia de globulina gamma en la electroforesis y de las bandas beta-2A y beta-2M en la microelectroforesis. Aunque fue catalogado como “*Agammaglobulinemia congénita*”, la precocidad clínica, mala respuesta a la gammaglobulina, linfopenia y rápida evolución fatal, indican que probablemente fuera una inmunodeficiencia combinada y severa.

Ya en 1969, Escribano, Calvo y Díaz Pena⁽²⁵⁾ comunicaron un caso de “*Agammaglobulinemia humoral asociada a dermatomiositis*”. Era un niño de 3 años natural de Ávila, vacunado con normalidad de BCG y que presentaba catarros de repetición. En el proteinograma faltaba la gammaglobulina y en la inmunoelectroforesis la IgG, IgM e IgA. Se hicieron biopsias de ganglio linfático, músculo y piel que corroboraron fehacientemente la inmunodeficiencia y la dermatomiositis, que por aquellos años empezaba a ser recogida como una complicación común de la agammaglobulinemia, pero también como un problema difícil de entender, ya que todavía se suponía que era un proceso autoinmune mediado por anticuerpos.

AGAMMAGLOBULINEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X

A. Descripción clínica

Los problemas clínicos aparecen en niños varones de 6 a 10 meses, que están bien hasta esa edad, protegidos por la IgG materna que atraviesa la placenta. A partir de ese momento sufren infecciones piógenas, como otitis, sinusitis, conjuntivitis, neumonías o piodermitis⁽²⁶⁾. Los gérmenes habitualmente implicados son el *Haemophilus influenzae* y el *Streptococcus pneumoniae*, y con menor frecuencia el *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*. Aunque las infecciones responden bien a los antibióticos, su reiteración acaba lesionando los tejidos y causando complicaciones como bronquiectasias^(27,28).

Los enfermos se defienden bien contra los virus pero con excepciones, como los enterovirus, que les causan meningoencefalitis crónica y un síndrome similar a la dermatomiositis, siendo muy oscura la razón de esta susceptibilidad tan específica. No se sabe por qué las células T citotó-

xicas no pueden destruir las células de los enfermos de agammaglobulinemia infectadas por enterovirus⁽²⁹⁾. La vacuna de polio con virus atenuados les puede ocasionar parálisis flácida y la infestación por *Giardia lamblia*, grandes pérdidas de peso, por diarrea crónica, enteropatía y malabsorción⁽³⁰⁾. Otra complicación característica de la agammaglobulinemia es la artritis crónica, mostrándola más de un tercio de los casos. Afecta principalmente a articulaciones grandes, responde bien a la gammaglobulinoterapia y se piensa que frecuentemente es secundaria a micoplasma (*Ureaplasma urealyticum*)^(27,30).

El tratamiento de elección es la administración de inmunoglobulina a dosis elevadas que deben ser individualizadas, y frecuentemente incrementadas, ya que 500 mg/dl puede evitar las infecciones, pero no las bronquiectasias o las infecciones por enterovirus que requieren una terapia más intensa^(31,32). Es un tratamiento seguro, con pocas complicaciones, pero han ocurrido epidemias de hepatitis C y se está intentando aumentar la seguridad de las gammaglobulinas tratándolas con detergentes⁽³⁰⁾. Se administra de forma intravenosa, aunque hay ensayos para hacerlo en tejido celular subcutáneo^(33,34).

B. Situación inmunitaria

En los casos típicos de agammaglobulinemia ligada al cromosoma X hay una ausencia completa en el suero de IgM e IgA y los niveles de IgG son inferiores a 100 mg/dl. El enfermo es incapaz de producir anticuerpos frente a antígenos habituales y hay ausencia prácticamente absoluta de linfocitos B circulantes. Por el contrario, el número y función de los linfocitos T es normal y su respuesta frente a todo tipo de mitógenos es equivalente a la de los controles normales⁽²³⁾, aunque se ha comprobado que existe un predominio de las células Th1 sobre las Th2 en la respuesta inmunológica⁽³⁵⁾. Desde que la enfermedad puede ser exactamente definida por técnicas genéticas, se ha visto que las características clínicas e inmunológicas de la agammaglobulinemia son mucho más variables de lo que se pensaba y se repiten los pacientes descubiertos en la edad adulta que son portadores de formas clínica e inmunológicamente atenuadas⁽³⁶⁻⁴⁰⁾.

Resulta curioso señalar que seguramente el caso original descrito por Bruton, hoy sería catalogado como una forma atípica. Esta suposición se basa en el largo periodo

libre de síntomas y en la feliz evolución a pesar de comen-zarse el tratamiento con gammaglobulina después de los 8 años de edad, y probablemente con un precario preparado de gammaglobulina.

C. Genética de la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X

A partir del descubrimiento en 1993 de las bases moleculares de la agammaglobulinemia⁽⁴¹⁾, el conocimiento de la enfermedad avanzó mucho si bien algunas cuestiones permanecen desconocidas. Se sabe que está producida por una mutación del gen de una tirosin kinasa que ha sido bautizada con el nombre de tirosin kinasa de Bruton o "btk". Estas enzimas tienen la función genérica de fosforilar los residuos intracitoplasmáticos de tirosina, interviniendo decisivamente en la cadena de activación de factores nucleares que se pone en marcha a partir de una reacción receptor-ligando. Sin embargo, la función exacta de la proteína BTK es desconocida y tampoco se sabe por qué, siendo una molécula muy ubicua, su ausencia ocasiona graves problemas exclusivamente en los linfocitos B, y quizás leves en los neutrófilos^(42,43).

El gen se expresa en todas las líneas celulares hematopoyéticas con la excepción de linfocitos T y células plasmáticas⁽³¹⁾. Se localiza en el cromosoma X (Xq21.3-Xq22), tiene una longitud de 37 kb codificando 659 aminoácidos mediante 19 exones, que se reparten en 5 dominios: PH (homología de pleckstrina), TH (homología tec), SH2 y 3 (homología src) y kinasa (Fig. 4). El número de mutaciones halladas es muy amplio y se ha visto que están repartidas por todos los exones y en menor cuantía también por los intrones. En una revisión de 236 familias se identificaron 175 defectos moleculares diferentes. Las mutaciones por lectura errónea ("missense") son las más frecuentes (36% de las mutaciones) y además este tipo se localiza preferentemente en el dominio de la "kinasa"⁽⁴⁶⁾. Le siguen las mutaciones sin sentido ("nonsense") con el 20%, deleciones (15%), mutaciones de ensamblaje exón-intrón ("splice-site") (15%), inserciones (9%) y otras.

En un principio se buscó una relación entre genotipo y fenotipo y se describieron formas leves de agammaglobulinemia en mutaciones del dominio SH2⁽⁴⁷⁾, pero esta asociación no se confirmó posteriormente, por lo que la determinación genética, de alto valor diagnóstico, carece de utilidad pronóstica⁽⁴⁸⁾. Además, se observó que la misma muta-

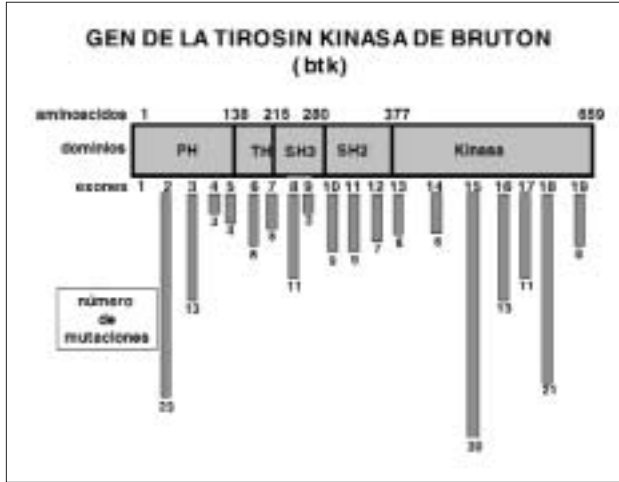


Figura 4. El gen de la tirosin quinasa de Bruton tiene 19 exones, todos codificantes, salvo el 1. Se conocen numerosas mutaciones repartidas a lo largo del gen, las más frecuentes en los exones 2, 15 y 18. No parece existir una relación entre la gravedad del fenotipo y la mutación, además la misma mutación ocasiona clínicas diversas dentro de la misma familia. Seguramente existe algún otro factor regulador de la clínica que permanece desconocido (de Vihinen 1996).

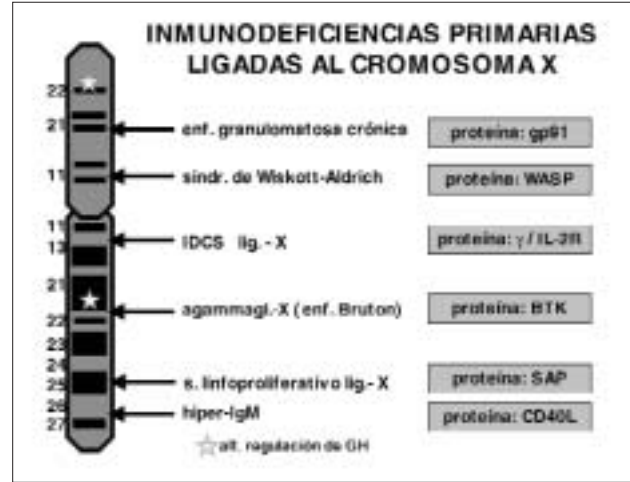


Figura 5. La agammaglobulinemia de Bruton, ligada al cromosoma X está causada por una mutación del gen de la tirosin quinasa de Bruton (btk) situado en la región comprendida en Xq21.3-Xq22. En un punto más centromérico y muy cercano se halla uno de los genes que participa en la regulación de la hormona de crecimiento. En esa zona hay otro gen cuya mutación produce una sordera congénita con distonía. Debido a esta cercanía ambos procesos aparecen a veces en enfermos con agammaglobulinemia.

ción del btk ocasiona gravedad diferente en individuos pertenecientes incluso a la misma familia, y que cantidades similares de proteína BTK celular coinciden con cuadros diferentes, todo ello sugiere que la gravedad del defecto inmunológico depende de factores ajenos a la mutación btk, que persisten desconocidos⁽⁴⁶⁾.

A veces la mutación del gen btk se acompaña de otras genopatías cercanas, asociándose otra patología a la clínica de la agammaglobulinemia. El hipocrecimiento por deficiencia aislada de GH es una de estas alteraciones^(49,50). Aunque esta deficiencia es autosómica y se hereda a través de una mutación localizada en el cromosoma 17, se sabe que al menos existen dos genes reguladores de la GH en el cromosoma X, uno más alejado (Xp22.3), pero el otro muy cercano al gen btk (Xq13.3-q21.2) por lo que no es extraña la coincidencia de agammaglobulinemia y enanismo hipofisario⁽⁵¹⁾. Otra asociación descrita es la sordera neurosensorial acompañada de distonía cuyo gen (ddp) está ligeramente más centromérico que el btk. Es importante conocer este hecho y no atribuir la frecuente hipoacusia de los enfermos agammaglobulinémicos sólo a las otitis de repetición⁽⁵²⁾ (Fig. 5).

D. Diagnóstico molecular

Los avances genéticos han facilitado el diagnóstico exacto de la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X. Habitualmente se realiza mediante la técnica de SSPC que identifica la mayoría de las mutaciones. Precisamente son las grandes deleciones las únicas que pueden escaparse y precisan otras técnicas genéticas^(43,44).

Diagnóstico diferencial. Gracias a la genética muchos enfermos inmunodeficientes fueron reclasificados. Se calcula que un tercio de los varones anteriormente diagnosticados de inmunodeficiencia variable común presentan mutaciones del gen btk con clínica leve y por consiguiente son agammaglobulinemias^(11,37,39).

Además, las técnicas moleculares distinguen la agammaglobulinemia por mutación btk de otras agammaglobulinemias que tienen similar clínica y ausencia de linfocitos B, pero con herencia autosómica. Representan más del 10% de las agammaglobulinemias y cuando ocurren esporádicamente y en varones su diferenciación de las ligadas al cromosoma X es delicado. Hay varias formas autosómicas, la más común se debe a una deficiencia de síntesis de cadenas pesadas μ y otra a una alteración del segmento I5 de las cade-

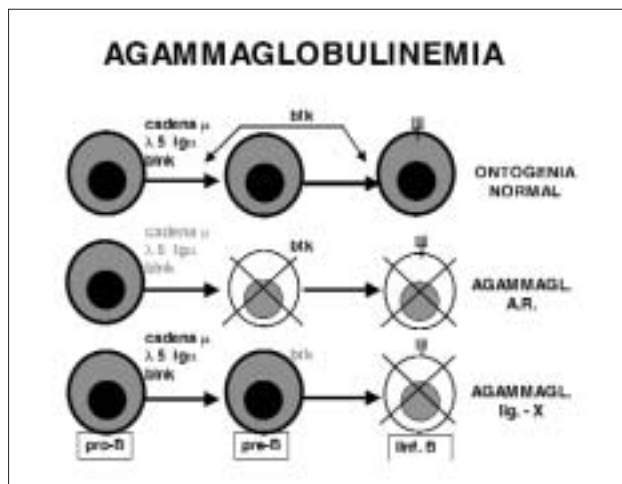


Figura 6. Los linfocitos pre-B precisan varios condicionantes para madurar hasta linfocitos B y en las mutaciones del gen de tirosín kinasa de Bruton (*btk*) esta maduración no ocurre. A esta misma anomalía se llega también por defecto en la síntesis de cadenas pesada μ o ligeras λ , pero en estos casos la agammaglobulinemia tiene herencia autosómica recesiva. (el esquema está simplificado para facilitar la comprensión).

nas ligeras. Más recientemente se demostró otro caso debido a alteración del gen que codifica la proteína BLNK (Fig. 6), por consiguiente parece que la causalidad del bloqueo linfocitario B está muy abierto.

El estudio genético permitió descubrir una genopatía *btk* en un varón de 25 años que hasta ese momento estaba diagnosticado de deficiencia aislada de síntesis de anticuerpos frente a polisacáridos y que había padecido ya varias meningitis neumocócicas⁽³⁸⁾. Este hallazgo abre la posibilidad de que fallos del gen *btk* estén implicados en la patogenia de las enfermedades invasoras por *Streptococcus pneumoniae* o por *Haemophilus influenzae*, cuya aparición en niños aparentemente normales resulta muy intrigante. Otro caso muy atípico de agammaglobulinemia es el presentado por un varón de 27 años afecto de celulitis por *Helicobacter canis*⁽⁵³⁾.

Diagnóstico de mujeres portadoras. Otra utilidad del diagnóstico molecular del gen *btk* es la detección de mujeres portadoras de la mutación, algo difícil de conseguir por técnicas inmunitarias. Generalmente se utiliza de forma combinada con citometría de flujo aplicada a monocitos o a plaquetas, aunque también hay otras técnicas⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾. De forma ampliada se ha recomendado aplicar estos protoco-

los de cribaje a todos los familiares, incluidos varones adultos, teniendo en cuenta el número creciente de casos atípicos de presentación tardía⁽⁵⁴⁾.

Una reflexión sobre estos 50 años de IDP permite darnos cuenta de como ha cambiado la situación. Dejando aparte cuestiones técnicas, las IDP han pasado de ser enfermedades raras, de mal pronóstico y típicamente infantiles a cuadros clínicos relativamente frecuentes que cuando se buscan surgen implicados en gran parte de los procesos infecciosos. La aparición de las manifestaciones en edades adultas es cada vez mas común y esto es posible porque la identificación de formas menos graves es cada vez más habitual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952; **9**: 722-728.
2. Wiskott A. Familiärer, angeborener Morbus Werihoffii? *Aschr Kinderheilk* 1937; **68**: 212-216.
3. Louis-Bar D. Sur un syndrome progresif comprenant des telangiectaises capillaires cutanées et conjonctivales symetriques a disposition naevoide et des troubles cerebelleux. *Confin Neurol* 1941; **4**:32-42.
4. Glanzmann E, Riniker P. Essentielle Lymphocytophthase. Ein neues Krankheitsbild aus des Sauglings-pathologie. *Ann Paediatr* 1950; **175**: 1-32.
5. Sanford JP, Favour CB, Tribeman MS. Absence of serum gamma globulins in an adult. *N Engl J Med* 1954; **250**: 1027-1029.
6. Berendes H, Bridges RA, Good RA. A fatal granulomatous disease of childhood: the clinical study of a new syndrome. *Minn Med* 1957; **40**:309-312.
7. Klemperer MR, Woodworth HC, Rosen FS, Austen KF. Hereditary deficienc y of the second component of human complement: transmission as an autosomal codominant tract. *J Lab Clin Med* 1965; **66**: 886 (abstr.).
8. DiGeorge AM. A new concept of the cellular basis of immunity. *J Paediatr* 1965; **67**: 907-908.
9. Hitzig WH, Biro H, Huser HJ. Agammaglobulinamie und alymphozytose mit Schwund des lymphopatischenn Gewebes. *Helv Paediatr Acta* 1958; **13**: 551-585.
10. Stiehm ER. New and old immunodeficiencies. *Pediatr Res* 1992; **33** (supl.1): S2-S8.
11. Report of an IUIS Scientific Group. Primary immunodeficiency diseases. *Clin Exp Immunol* 1999; **118**; (supl.1): 1-28.
12. Good RA, Dalmaso AP, Martinez C, Archer OK, Pierce JC, Paper-

- master BW. The role of the thymus in the development of immunologic capacity in rabbits and mice. *J Exp Med* 1962; **116**: 773-796.
13. Miller JFAP. Immunological function of the thymus. *Lancet* 1961; **2**:748-749.
 14. Good RA. Agammaglobulinemia - a provocative experiment of Nature. *Bull Univ Minn Hosp* 1954; **26**:1.
 15. Good RA. Experiments of nature in the development of modern immunology. *Immunol Today* 1991; **12**: 283-286.
 16. Burrows PD, Cooper MD. B cell development and differentiation. *Curr Opin Immunol* 1997; **9**: 239-244.
 17. Cooper MD, Peterson RDA, Good RA. Deleneation of the thymic and bursal lymphoid systems in the chicken. *Nature* 1965; **205**: 143-146.
 18. Cooper MD, Perey DY, McKneally MF, Gabrielsen AE, Sutherland DER, Good RA. A mammalian equivalent of the avian bursa of Fabricius. *Lancet* 1966; **1**: 1388-1391.
 19. Nezelof C, Jammet ML, Lortholary P, Labrune B, Lamy M. L'hypoplasie héréditaire du thymus. Sa place et sa responsabilité dans une observation d'aplasie lymphocytaire, normoplasmocytaire et normoglobulinémique du nourrisson. *Arch Franc Pediatr* 1964; **21**: 897-920.
 20. Bruton OC. The discovery of Agammaglobulinemia. En, Immunologic Deficiency Diseases in Man. *Birth Defects Original Article Series* 1968; **4**: 2-6.
 21. De Castro S, Salazar V, Figueroa D, Ortiz O, Herreros B. Un caso de agammaglobulinemia y aneutrofilia. *Bol Pediatr* 1963; **4**:174-186.
 22. Peña J, Varela JM, Gómez Vidal E. Sobre la patología de las inmunoglobulinas. Una revisión con aportación de un caso de agammaglobulinemia con ausencia de las fracciones beta 2A y beta 2M. *Rev Esp Pediatr* 1963; **19**: 233-263.
 23. Plo Rodriguez F, García Rodriguez MC, Ferreira Cerdán A, Fontan Casariego G. Neutropenia como manifestación precoz de una agammaglobulinemia ligada al cromosoma X. Descripción de cuatro pacientes. *An Esp Pediatr* 1999; **51**: 235-240.
 24. Sánchez Villares E, Crespo M, Suescun J. Agammaglobulinemia congénita. *Bol Pediatr* 1969; **10**:259-272.
 25. Escribano Albarrán R, Calvo Martín MT, Díaz Pena JM. Agammaglobulinemia humoral asociada a dermatomiositis. *Bol Pediatr* 1963; **10**:345-356.
 26. Touraine JL. Deficits immunitaires chez l'enfant. *Encyclop Med Chir (Paris), Pédiatrie* 1995; 4-079-A-10: 1-15.
 27. Sorensen RU, Moore C. Antibody deficiency syndromes. *Pediatr Clin N Amer* 2000; **47**: 1225-1252.
 28. Buckley RH. Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes. *N Engl J Med* 2000; **343**:1313-1324.
 29. Fischer A. Primary immunodeficiency diseases: an experimental molecular medicine. *Lancet* 2001; **357**: 1863-1869.
 30. Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJP. The primary immunodeficiencies. *N Engl J Med* 1995; **333**: 431-440.
 31. Skull S, Kemp A. Treatment of hypogammaglobulinemia with intravenous immunoglobulin, 1973-93. *Arch Dis Child* 1996; **74**: 527-530.
 32. Quartier P, Debre M, De Blic J, Sauverzac R, Sayegh N, Jabado N, Haddad E, Blanche S, Casanova J-L, Smith E, LeDeist F, Saint de Basile G, Fischer A. Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: A retrospective survey of 31 patients. *J Pediatr* 1999; **134**: 589-596.
 33. Blanco Quirós A. Tratamiento de las enfermedades inmunitarias, alérgicas y reumáticas en niños y en adolescentes. Barcelona: Espax; 1999.
 34. Abrahamsen TG, Sandersen H, Bustnes A. Tratamiento domiciliario con perfusiones subcutáneas de inmunoglobulinas en niños con inmunodeficiencias congénitas. *Pediatrics (ed esp)* 1996; **42**: 374-378.
 35. Amedei A, Romagnani C, Benagiano M, Azzurri A, Fomia F, Torrente F, Plebani A, D'Elis MM, Del Prete G. Preferential Th1 profile of T helper cell responses in X-linked (Bruton's) agammaglobulinemia. *Eur J Immunol* 2001; **31**:1927-34.
 36. Usui K, Sasahara Y, Tazawa R, Hagiwara K, Tsukada S, Miyawaki T, Tsuchiya S, Nukiwa T. Recurrent pneumonia with mild hypogammaglobulinemia diagnosed as X-linked agammaglobulinemia in adults. *Respir Res* 2001; **2**(3):188-92.
 37. Jones A, Bradley L, Tarlow M, Thompson R, Kinnon C, Morgan G. X linked agammaglobulinemia with a "leaky" phenotype. *Arch Dis Child* 1996; **74**: 548-549.
 38. Wood PMD, Mayne A, Joyce H, Smith CIE, Granoff DM, Kumararatne DS. A mutation in Bruton's tyrosine kinase as a cause of selective anti-polysaccharide antibody deficiency. *J Pediatr* 2001; **139**: 148-151.
 39. Stewart DM, Lian L, Nelson DL. The clinical spectrum of Bruton's agammaglobulinemia. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001; **1**:558-565.
 40. Stewart DM, Tian L, Nelson DL. A case of X-linked agammaglobulinemia diagnosed in adulthood. *Clin Immunol* 2001; **99**:94-9.
 41. Vetrie D, Vorechovsky Y, Sideras P, Holland J, Davies A, Flinter F. The gene involved in X-linked agammaglobulinemia is a member of the Src family of protein-tyrosine kinases. *Nature* 1993; **361**:226-233.
 42. Satterthwaite AB, Witte ON. The role of Bruton's tyrosine kinase in B-cell development and function: a genetic perspective. *Immunol Rev* 2000; **175**:120-127.
 43. García Rodríguez MC, López Granados E, Cambronero Martínez R, Ferreira Cerdán A, Fontán Casariego G. Diagnóstico molecular de las inmunodeficiencias primarias. *Allegol et Immunopathol* 2001; **29**: 107-113.

44. García Rodríguez MC. Utilidad del estudio molecular para el diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias. *Inmunología* 2000; **19**:23-33.
45. Vihinen M. BTKbase: a database of XLA-causing mutations. *Immunol Today* 1995; **16**: 460-465.
46. Vihinen M. BTKbase: XLA-mutation registry. *Immunol Today* 1996; **17**: 502-506.
47. Safras DC, Parolini O, Fitch-Hilgenberg ME, Rawlings DJ, Afar DEH, Witte ON, Conley ME. A point mutation in the SH2 domain of Bruton's tyrosine kinase in atypical X-linked agammaglobulinemia. *N Engl J Med* 1994; **330**:1488-1491.
48. Holinski-Feder E, Weiss M, Brandau O, Jedele KB, Nore B, Backesjo CM, Vihinen M, Hubbard SR, Belohradsky BH, Smith E, Meindl A. Cribado de la mutación del gen BTK en 56 familias con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (ALX): 47 mutaciones únicas sin una correlación con el curso evolutivo. *Pediatrics (ed esp)* 1998; **45**:154-155.
49. Conley ME, Burks AW, Herrod HG, Puck JM. Molecular analysis of X-linked agammaglobulinemia with growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1991; **119**: 392-397.
50. Sitz KV, Burks W, Williams LW, Kemp SF, Steele RW. Confirmation of X-linked hypogammaglobulinemia with isolated growth hormone deficiency as a disease entity. *J Pediatr* 1990; **116**: 292-294.
51. Campos Barros A, Argente Oliver J. Bases moleculares del hipocrecimiento armónico. *Rev Esp Pediatr* 2002; **58**: 73-90.
52. Richter D, Conley ME, Rohrer J, Myers LA, Zahradka K, Kelecic J, Sertic J, Stavljenic-Rukavina A. A contiguous deletion syndrome of X-linked agammaglobulinemia and sensorineural deafness. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; **12**: 107-111.
53. Gerrard J, Alfredson D, Smith I. Recurrent bacteriemia and multifocal lower limb cellulitis due to Helicobacter-like organisms in a patient with X-linked hypogammaglobulinemia. *Clin Infect Dis* 2001; **15**: E116-118.
54. Kanegane H, Futatani T, Wang Y, Nomura K, Shinozaki K, Matsukura H, Kubota T, Tsukada S, Miyawaki T. Clinical and mutational characteristics of X-linked agammaglobulinemia and its carrier identified by flow cytometric assessment combined with genetic analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; **108**:1012-20.
55. Speletas M, Kanariou M, Kanakoudi-Tsakalidou F, Papadopoulou-Alataki E, Arvanitidis K, Pardali E, Constantopoulos A, Kartalis G, Vihinen M, Sideras P, Ritis K. Analysis of Btk mutations in patients with X-linked agammaglobulinaemia (XLA) and determination of carrier status in normal female relatives: a nationwide study of Btk deficiency in Greece. *Scand J Immunol* 2001; **54**:321-7.
56. Futatani T, Watanabe C, Baba Y, Tsukada S, Ochs HD. Bruton's tyrosine kinase is present in normal platelets and its absence identifies patients with X-linked agammaglobulinaemia and carrier females. *Br J Haematol* 2001; **114**:141-9.

Revisión

Enfermedades peroxisomales. Estado actual

R. PALENCIA

Neuropediatra. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Hospital Universitario. Valladolid

RESUMEN

Los peroxisomas son estructuras subcelulares que contienen numerosos enzimas –más de 40– que intervienen en diversos procesos metabólicos, entre los que destacan la síntesis de peróxido de hidrógeno, la oxidación de ácidos grasos, la formación de ácidos biliares, de lípidos y de colesterol, así como en la degradación de las prostaglandinas.

El fallo de las funciones peroxisomales origina trastornos que se clasifican en dos grupos: grupo 1 cuando existe una pérdida de varias funciones peroxisomales y grupo 2 cuando se afecta una sola función. En el primer grupo se incluyen el síndrome de Zellweger clásico, la adrenoleucodistrofia neonatal, el síndrome de Refsum infantil y la condrodistrofia rizomélica puntata. Las principales entidades del grupo 2 son la adrenoleucodistrofia ligada a X y la enfermedad de Refsum clásica (del adulto).

Debe sospecharse esta patología en pacientes con dismorfia craneofacial, anomalías auditivas y visuales, retraso psicomotriz, hepatomegalia, trastornos del comportamiento y retraso del crecimiento.

Para el diagnóstico, tras la sospecha clínica, es de utilidad la determinación de los ácidos grasos de cadena muy larga y es posible la detección prenatal de la mayoría de estas situaciones.

El tratamiento de los procesos del grupo 1 es sintomático y en los del grupo 2 se emplea terapéutica dietética y trasplante de médula ósea, mientras que otras medidas, como

los inmunosupresores no han proporcionado resultados satisfactorios.

Palabras clave: Aceite de Lorenzo; Adrenoleucodistrofia; Peroxisoma; Zellweger; Refsum

ABSTRACT

Peroxisomes are subcellular structures which contains numerous enzymes –more than 40– that take part in several metabolic processes, among which the synthesis of peroxide of hydrogen, the oxidation of the fatty acids, the formation of biliary acids, lipids and cholesterol are remarkable.

The failure of the functions of peroxisomes gives rise to disorders that are classified in two groups: group 1 when the loss of several functions of peroxisomes are noticed and group 2 when an only function is affected. In the first group we can include the classic Zellweger's syndrome, the neonatal adrenoleukodystrophy, the children's Refsum's syndrome and the rhizomelic chondrodysplasia punctata. The main variables in group 2 are the adrenoleukodystrophy bound to X and the classic Refsum's disease.

This pathology must be suspected in the patients suffering from craniofacial dysmorphism, auditory and visual anomalies, psychomotor retarded patients and these who are hepatomegaly, behavioural disorders and stunted growth.

After the clinical suspicion, the determination of the very

Correspondencia: R. Palencia. Colón 8-4º A. 47005 Valladolid. palenciar@usuarios.retecal.es
Recibido: Septiembre 2002. *Aceptado:* Septiembre 2002

TABLA I. REACCIONES METABÓLICAS QUE ACONTECEN EN LOS PEROXISOMAS

Reacción	Consecuencia metabólica
Oxidación de ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML)	Exceso de AGCML en tejidos y plasma
Oxidación de ácido piperólico	Exceso de ácido piperólico en plasma y orina
Oxidación de ácido pristánico	Exceso de ácidos fitánico y pristánico en plasma
Oxidación beta de la cadena lateral de colesterol	Acúmulo de ácidos dihidrocolestánico y trihidrocolestánico
Primeras dos fases de la síntesis éter/lípido	Disminución o ausencia de niveles de plasmalógeno en todos los tejidos

long chain fatty acids is very useful and it is possible to detect prenatally most of these situations.

The treatment of processes in group 1 is symptomatic and in group 2 dietetic therapeutics and bone marrow's transplantation is used, whereas other measures such as the immunosuppressants haven't supplied satisfactory results.

Key words: Adrenoleukodystrophy; Lorenzo's oil; Peroxisomes; Zellweger; Refsum.

INTRODUCCIÓN

Desde la primera descripción de una enfermedad humana por alteración de los peroxisomas⁽¹⁾ se han identificado diversos trastornos originados por disfunciones peroxisomales hereditarias. Su frecuencia excede de 1/20.000 y su expresión clínica es muy variable, con afectación del sistema nervioso en la mayoría de los casos⁽²⁻⁴⁾.

El peroxisoma es una organela subcelular delimitada por una membrana única, con gran capacidad oxidativa –toma su nombre del papel que tiene en la síntesis de peróxido de hidrógeno– y está presente en todas las células, excepto en el eritrocito maduro, y destaca especialmente en el hígado donde puede ocupar del 1,5 al 2% del volumen celular parenquimatoso. Su diámetro promedio es de 500 nm, si bien en el cerebro son más pequeños –en torno a los 150 nm–⁽⁵⁾.

Se han localizado más de 40 enzimas en el peroxisoma, y en ellos se incluyen los que intervienen en la producción de peróxido de hidrógeno, en la oxidación de ácidos grasos, en la formación de ácidos biliares, biosíntesis de lípidos y colesterol, degradación prostaglandinas, oxidación de etanol, oxidasa del ácido piperólico, así como la aminotransferasa de la alanina-glioxilato. Asimismo, desempeñan un importante papel en la formación de glicerolípidos, cono-

cidos como plasmalógenos, y algunas reacciones, como la síntesis de colesterol y la oxidación de ácidos grasos, tienen lugar también en otras organelas⁽⁶⁻⁸⁾.

Los peroxisomas proliferan por fisión. Las lipoproteínas destinadas a la formación de la membrana de dichas organelas y la matriz son sintetizadas en ribosomas libres y penetran en el citoplasma para ser “orientadas” o “incorporadas” en la organela preexistente. Muchas de las proteínas de la matriz poseen una secuencia de incorporación de tres aminoácidos (serina-leucina-lisina) situada en la terminal carboxilo de la proteína y sin dicha secuencia no pueden llegar al peroxisoma; otras proteínas de la membrana utilizan sucesiones o secuencias de “orientación” o “incorporación” aún no identificadas. Además, la incorporación de estas proteínas requiere la presencia de un receptor en la membrana peroxisómica y algunos trastornos de la biogénesis del peroxisoma pueden estar en relación con los defectos de dichos receptores de membrana.

Algunas reacciones metabólicas (Tabla I) acontecen de manera predominante o exclusiva en los peroxisomas y en los pacientes con trastornos peroxisomales existe una deficiencia estas reacciones⁽⁹⁾.

CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS PEROXISOMALES

A pesar de la diversidad de anomalías clínicas y bioquímicas que se presentan en estas enfermedades, se ha hecho un intento de clasificarlas en dos grupos (Tabla II):

Grupo 1

Incluye a las enfermedades peroxisomales generalizadas, con un trastorno de la biogénesis de los peroxisomas.

TABLA II. CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS PEROXISOMALES**Grupo 1: Pérdida de múltiples funciones peroxisomales**

Síndrome de Zellweger clásico
 Adrenoleucodistrofia neonatal
 Enfermedad de Refsum infantil
 Condrodistrofia rizomélica punctata
 Fenotipo clásico
 Fenotipo atípico
 Trastornos peroxisomales no clasificados

Grupo 2: Pérdida de una función peroxisomal

Condrodisplasia rizomélica punctata
 Adrenoleucodistrofia (ALD) ligada-X
 Pseudo ALD neonatal
 Síndrome pseudo-Zellweger
 Acidemia trihidroxicolestanoica
 Aciduria mevalónica
 Enfermedad de Refsum clásica
 Aciduria glutárica tipo III
 Hiperoxaluria tipo I
 Acatalasemia

En ellas no se detectan peroxisomas en el hígado y, por ello, existe un déficit generalizado de las enzimas peroxisomales, con la consiguiente pérdida de varias de sus funciones. En este grupo se incluyen el síndrome de Zellweger, la adrenoleucodistrofia neonatal (ALD N) y la enfermedad de Refsum infantil. El mismo defecto bioquímico puede ser responsable de cualquiera de ellas.

Grupo 2

Trastornos, que incluyen alrededor de una docena de entidades, en los que existe pérdida de sólo una función peroxisomal.

GENÉTICA

Todas las enfermedades peroxisomales, con excepción de la adrenoleucodistrofia ligada a X (ALD X), son de herencia autosómica recesiva.

Los genes que intervienen en la síntesis de los peroxisomas se conocen como PEX⁽¹⁰⁾: PEX1 (proteína AAA), PEX2 (IPMP35), PEX5 (receptor para PTS1), PEX6 (AAA ATPasa), PEX12 (IPMP40); además, existen otros para el receptor

PTS-2 responsables de la condrodistrofia. En pacientes con enfermedades peroxisomales se han identificado mutaciones, en al menos 10 genes⁽¹¹⁾. Los PEX codifican unas proteínas denominadas peroxinas⁽¹²⁾, la mayoría de las cuales se localizan en la membrana peroxisomal. La selección de las proteínas destinadas a entrar en los peroxisomas depende de dos peroxinas que actúan como receptores diana de las señales peroxisomales: la PTS-1 y la PTS-2, las cuales están compuestas de una secuencia corta de aminoácidos. Se han descrito mutaciones en PTS-1 en pacientes con el síndrome de Zellweger y con adrenoleucodistrofia neonatal⁽¹³⁾. En pacientes con síndrome de Zellweger, adrenoleucodistrofia neonatal y enfermedad de Refsum infantil⁽¹⁴⁾ se encuentran mutaciones en el gen PEX1 –que codifica una proteína que interacciona con el receptor PTS-1–, mientras que las mutaciones en el gen PEX7, con formación de peroxisomas carentes de enzimas codificados por PTS-2, necesarios para la síntesis de plasmalógenos lipídicos y la oxidación del ácido fitánico, originan la condrodistrofia rizomélica punctata⁽¹⁵⁾.

CUADRO CLÍNICO

Los pacientes con enfermedades peroxisomales muestran gran variedad en sus manifestaciones, si bien suelen estar afectados desde el nacimiento y presentan un cuadro con hipotonía, retraso psicomotor, fallo del crecimiento, hepatomegalia y dismorfia facial⁽¹⁶⁾. Los tres síndromes fundamentales que se presentan en las enfermedades peroxisomales de comienzo infantil son: síndrome predominantemente malformativo –como sucede en el síndrome de Zellweger o en la condrodistrofia rizomélica punctata–, síndrome con preferentes manifestaciones neurológicas –por ejemplo la adrenoleucodistrofia neonatal– y síndrome con predominio de manifestaciones hepatodigestivas, como sucede en la enfermedad de Refsum infantil⁽¹⁷⁾. El síndrome de Zellweger y la adrenoleucodistrofia neonatal asocian trastornos de la migración neuronal.

Las principales manifestaciones clínicas que deben hacer pensar en una enfermedad peroxisomal se recogen en la tabla III⁽¹⁸⁾ y los síntomas más característicos, en relación con la edad del paciente, se exponen en la tabla IV.

Es posible que fenotipos clínicamente similares pueden corresponder a alteraciones bioquímicas diferentes, como

TABLA III. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE SOSPECHA DE ENFERMEDAD PEROXISOMAL

Dismorfia craneofacial	Retraso psicomotor
Sordera	Disfunción neurológica severa
Anomalías oculares	Hepatomegalia
Neuropatía periférica	Retraso del crecimiento
Trastornos del comportamiento	

sucede con la condrodysplasia rizomélica punctata, entidad que se asocia con, al menos, cuatro alteraciones bioquímicas distintas o con un único defecto; al contrario, el mismo defecto bioquímico puede originar fenotipos muy distintos, como ocurre con el síndrome de Zellweger y la enfermedad de Refsum infantil.

Los pacientes con síndrome de Zellweger rara vez sobreviven después de la infancia, mientras que los afectados de adrenoleucodistrofia neonatal y de enfermedad de Refsum infantil tienen una vida más larga.

PRINCIPALES SITUACIONES

Trastornos del grupo 1

Estas situaciones se heredan por un mecanismo autosómico recesivo y tienen una incidencia de 1/25.000-50.000 personas. Las tres principales entidades son, como ya se ha señalado, el síndrome de Zellweger, la ALD N y la enfermedad de Refsum infantil.

Los tres fenotipos se relacionan con el mismo genotipo⁽¹⁹⁾. El síndrome de Zellweger es la forma más grave, la enfermedad de Refsum infantil la de menor severidad y la ALD N es de gravedad intermedia⁽²⁰⁾. Algunos consideran que estas tres enfermedades son parte de un espectro continuo, con distinta gravedad, por lo que se sugiere⁽²¹⁾ hablar de síndrome de Zellweger y sus variantes; la amplia difusión que tienen sus nombres hace que describamos de manera separada cada situación

Síndrome hepato-cerebro-renal de Zellweger

Estos pacientes, por su importante afectación neurológica y su fenotipo peculiar, pueden diagnosticarse ya al nacer. Destaca la hipotonía generalizada, letargia y frecuentes convulsiones, que, junto al retraso psicomotor, se relaciona con un trastorno de la emigración neuronal⁽²²⁻²⁷⁾. Las fontane-

TABLA IV. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS ENFERMEDADES PEROXISOMALES SEGÚN LA EDAD

<p>Recién nacido</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hipotonía, reactividad pobre - Encefalopatía, convulsiones - Dismorfia craneofacial - Anomalías esqueléticas (calcificaciones punteadas, acortamiento proximal de extremidades) <p>Primeros seis meses</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fallo del crecimiento - Trastornos digestivos, hipocolesterolemia - Hepatomegalia, ictericia, fallo hepático - Osteoporosis - Anomalías visuales (retinopatía, cataratas, displasia del nervio óptico) <p>De 6 meses a 4 años</p> <ul style="list-style-type: none"> - Manifestaciones neurológicas - Retraso psicomotor - Afectación visual y auditiva - Fallo del crecimiento - Osteoporosis <p>Por encima de los 4 años</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trastornos del comportamiento - Deterioro intelectual - Desmielinización de la sustancia blanca - Afectación auditiva y visual - Neuropatía periférica, trastornos de la marcha
--

las están muy abiertas y existe una hepatomegalia, quistes renales y anomalías óseas (punteado en las rótulas: condrodistrofia punctata)⁽²⁶⁾.

La supervivencia de estos pacientes es muy corta y el fallecimiento se produce en los seis primeros meses (en casos menos severos pueden llegar a sobrevivir hasta los 2 años). El locus génico se sitúa en 7q11.23.

Adrenoleucodistrofia neonatal (ALD N) y síndrome de Refsum infantil

En estas dos situaciones los rasgos dismórficos pueden ser leves o bien no aparecer (desde luego son más discretos que en el síndrome de Zellweger). El retraso psicomotor es menos intenso que en el síndrome de Zellweger o incluso puede faltar⁽²⁸⁾ y los hallazgos bioquímicos son menos evidentes⁽²⁹⁾. La dismorfia craneofacial es una característica

constante, aunque menos intensa que en el síndrome de Zellweger; destaca la frente alta y abombada, ojos oblicuos, epicantho interno, nariz pequeña, hipertelorismo con raíz nasal ancha, occipucio plano –puede ser prominente–, y es destacable la existencia de una fontanela anterior –en ocasiones también la posterior– muy abierta, a veces con diástasis de suturas. Las manifestaciones clínicas incluyen: deficiencia en la audición (sordera neurosensorial), degeneración pigmentaria de la retina (ceguera), con palidez papilar y retinopatía pigmentaria con electroretinograma siempre plano, hipotonía (cuando el niño es más mayor y aparece la desmielinización, la hipotonía se sigue de espasticidad), hepatomegalia con perturbación moderada de la función hepática e insuficiencia suprarrenal (más frecuente en el Zellweger y en la ALD N)^(30,31). El retraso psicomotor es constante, pueden presentarse convulsiones y se observa un retraso del crecimiento, con osteoporosis. La resonancia magnética encefálica (RM) evidencia una progresiva afectación de la sustancia blanca (leucodistrofia). El paciente suele fallecer entre los 3-5 años de edad, pero algunos se estabilizan y alcanzan el segundo o tercer decenio de la vida.

Condrodisplasia rizomélica punctata

Es una situación heterogénea por la posibilidad de la afectación de una o más funciones peroxisomales^(32,33), por lo que puede incluirse en el grupo 1 o en el grupo 2.

Fue identificada por primera vez como un trastorno peroxisomal en 1985⁽³⁴⁾ y se transmite de manera autosómica recesiva. Las anomalías bioquímicas principales son una disminución de la síntesis de plasmalógenos (con intensa deficiencia de los mismos), trastornos en la degradación del ácido fitánico (con aumento de sus niveles) y la imposibilidad de procesar la enzima 3-oxoacil-CoA tiolasa. La presencia de estas anomalías es útil para el diagnóstico prenatal⁽³⁵⁾. Otras formas de condrodisplasia punctata, como el tipo Conradi-Hunermann y las formas dominantes o las recesivas ligadas a X no presentan anomalías peroxisomales.

Los pacientes tienen una talla baja, con acortamiento desproporcionado de las porciones proximales de las extremidades, microcefalia, rasgos faciales peculiares, retraso mental profundo, cataratas e ictiosis. En los estudios radiográficos se evidencia el acortamiento de los miembros y la imagen “carcomida” de las epífisis y las hendiduras coronales de los cuerpos vertebrales⁽³⁶⁾.

Es más cuestionable la inclusión en este grupo 1 de los trastornos que se comentan a continuación.

Acidemia hiperpipecólica

Esta afección fue descrita en 1968⁽³⁷⁾ en un varón que presentaba una enfermedad degenerativa neurológica con hepatomegalia y elevación del ácido pipecólico en sangre. La aportación posterior de nuevos casos ha permitido delimitar su cuadro clínico.

Al nacer son normales y comienzan a mostrar sus manifestaciones hacia los seis meses de edad. Algunos tienen rasgos dismórficos como micrognatia, hendiduras palpebrales oblicuas, braquicefalia, cara redonda, surco simiesco, fontanela anterior amplia y pelo ralo. La hepatomegalia es constante, pero en pocos casos se presenta una insuficiencia hepática⁽³⁸⁾. El curso es rápidamente progresivo y la mayoría no sobrepasan los dos años de edad. Para algunos autores no es una enfermedad con entidad propia, sino una variante de los trastornos reseñados en las líneas precedentes.

Enfermedad de Leber (amaurosis congénita)

Hace algunos años⁽³⁹⁾ se comunicó el caso de un varón con pérdida de visión desde el nacimiento, cambios en la retina y anomalías en el electroretinograma compatibles con el diagnóstico de amaurosis congénita de Leber. El paciente no presentaba rasgos dismórficos, pero era hipotónico, hiporrefléxico y tenía un retraso muy importante en el desarrollo psicomotriz y, además, asociaba una sordera bilateral. La biopsia hepática mostró una ausencia de peroxisomas con deficiencia enzimática múltiple, similar a la encontrada en el síndrome de Zellweger. Para dichos autores algunos pacientes diagnosticados de amaurosis congénita de Leber pudieran tener un trastorno peroxisomal, pero hoy este supuesto ha sido descartado y se sabe que la neuropatía óptica de Leber se relaciona con un trastorno mitocondrial y no de los peroxisomas.

Trastornos del grupo 2

Adrenoleucodistrofia (ALD) ligada al X (ALD-X)

Su incidencia es de 1/100.000⁽⁴⁰⁾ y es la situación que se diagnostica con más frecuencia, representa el 76% de las enfermedades peroxisomales en España⁽⁴¹⁾ y afecta a todas las razas. Es importante distinguir este cuadro, de herencia

ligada a X, de la forma de ALD neonatal, que es autosómica recesiva; ambas situaciones nunca aparecen juntos en la misma familia.

La ALD-X es un trastorno neurodegenerativo con expresión fenotípica variada que se asocia con acúmulo de ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA) –sobre todo ácido hexacosanoico (C26:0) y tetracosanoico (C24:0)– en plasma, cerebro, suprarrenales y fibroblastos de la piel, junto con una disminución de la capacidad para degradar los ácidos grasos por la β -oxidación peroxisomal⁽⁴²⁾, lo que se debe a una disminución de la actividad de la acyl-CoA sintetasa peroxisomal de los VLCFA, enzima que se encuentra tanto en los microsomas como en los peroxisomas, aunque su actividad sólo está reducida en la ALD-X⁽⁴³⁾. La determinación de VLCFA en células amnióticas y vellosidades coriónicas⁽⁴⁴⁾ puede utilizarse para el diagnóstico prenatal de la enfermedad. En los pacientes con ALD-X se encontró mutación del gen que codifica la acyl-CoA sintetasa peroxisomal de los VLCFA⁽⁴⁵⁾, localizado en el brazo largo de X (X_{q28}) y más tarde identificado⁽⁴⁶⁾; tiene 21 kb y 10 exones y codifica una proteína de 745 aminoácidos, la proteína ALD (ALD P), que pertenece a la familia de las proteínas transportadoras ABC (*ATP binding cassette*)⁽⁴⁷⁾ y su función no es bien conocida. Se ha clonado la enzima humana y se ha visto que los peroxisomas de los fibroblastos de pacientes con ALD-X contienen la enzima inmunorreactiva⁽⁴⁸⁾, refutando la hipótesis previa de que la ALD P es necesaria para anclar la enzima a la membrana peroxisomal.

El acúmulo de VLCFA es considerado como el responsable del daño del sistema nervioso, de los testículos y de la corteza suprarrenal, aunque no está bien aclarado el mecanismo exacto de producción del daño neurológico. Se piensa que en ello están implicados mecanismos inmunológicos, ya que en las lesiones de las variantes cerebrales del niño y del adolescente se encuentran acúmulos de mononucleares perivasculares, compatibles con una respuesta inmune celular, y el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra un aumento del índice de IgG en cerca del 30% de los pacientes. Se ha sugerido que al principio se produce una degradación de la mielina debido a su inestabilidad por un exceso de VLCFA, seguida de una reacción inflamatoria que la destruye. En contraste con las formas cerebrales, los infiltrados inflamatorios son escasos en la adrenomielseuropatía. No existe evidencia de una relación entre la intensi-

dad de los trastornos bioquímicos y el fenotipo clínico, pero sí se ha establecido la relación entre la alteración de la velocidad de conducción nerviosa y los niveles de ácidos grasos.

El diagnóstico de la ALD-X debe de considerarse en pacientes con hiperactividad y déficit de atención, sobre todo cuando asocia síntomas de demencia, incoordinación y afectación visual o auditiva⁽¹⁸⁾. Los potenciales evocados están alterados y se ha descrito una afectación selectiva de la vía dolorosa⁽⁴⁹⁾. Asimismo, se destaca la necesidad de medir los niveles de VLCF en los varones con enfermedad de Addison idiopática para descartar ALD-X⁽⁵⁰⁾.

La clasificación de los diferentes fenotipos de la ALD-X es arbitraria, se basa en la edad de comienzo y en los principales órganos afectados y se distinguen al menos 6 fenotipos⁽⁵¹⁻⁵³⁾. Los dos más frecuentes (constituyen alrededor del 75% de todos los casos) son la forma cerebral infantil y la adrenomielseuropatía. Casi 2/3 de los varones con manifestaciones neurológicas tienen también insuficiencia suprarrenal manifiesta o subclínica, que puede preceder, ser simultánea o seguir al comienzo de los síntomas neurológicos y muestran, asimismo, una insuficiencia testicular subclínica y, a veces, alteraciones típicas en el pelo. Las principales variantes se comentan a continuación.

Adrenoleucodistrofia cerebral infantil

Esta forma se caracteriza por una desmielinización cerebral rápidamente progresiva⁽⁵⁴⁾ y su comienzo se sitúa entre los 3-10 años de edad⁽⁵⁵⁾. Los pacientes se desarrollan normalmente hasta los tres-cuatro años de edad o más tarde. Las manifestaciones iniciales⁽⁵⁶⁾ son: hiperpigmentación cutánea, avidez por la sal, trastornos del comportamiento, disminución del rendimiento escolar, pérdida de visión y afectación de la discriminación auditiva; en ocasiones los primeros síntomas de la enfermedad se atribuyen a un déficit de la atención, con o sin hiperactividad. En los meses siguientes se añaden convulsiones, tetraplejía espástica y demencia. La mayoría de los pacientes fallecen en los 2-3 años siguientes al comienzo del cuadro neurológico, si bien en algunos casos la supervivencia es más prolongada, en situación de vida vegetativa. El 80% de los afectados muestran desmielinización en la RM, sobre todo en la sustancia blanca occipital periventricular.

El patrón de deterioro cognitivo en niños con esta forma cerebral de ALD es similar al que se observa en adul-

tos con demencia en el curso de enfermedades desmielinizantes⁽⁵⁷⁾.

Antes de disponer de las pruebas bioquímicas y de la RM, esta entidad se confundía con la leucodistrofia metacromática, la ceroidlipofuscinosis, la leucodistrofia de células globoides (enfermedad de Krabbe) o con la panencefalitis esclerosante subaguda de van Bogaert.

Adrenoleucodistrofia cerebral del adolescente

Es una forma menos frecuente que la anterior, con clínica de inicio similar, pero con comienzo entre los 10-11 años de edad.

Adrenoleucodistrofia cerebral del adulto

Es una variante muy rara cuya clínica se confunde, a menudo, con psicosis paranoide, esquizofrenia u otros trastornos psiquiátricos.

Adrenomieloneuropatía (AMN)

Es la segunda forma –en algunos países la primera– más frecuente de adrenoleucodistrofia. Comienza a partir de la tercera década de vida (hacia los 25-30 años), con evolución lenta durante varios decenios. Se afecta principalmente la médula espinal y origina una paraparesia espástica progresiva, asociada con frecuencia a trastornos de la sensibilidad vibratoria en piernas, junto a una incontinencia de esfínteres; se ha descrito una lumbalgia como síntoma inicial de AMN⁽⁵⁸⁾. En ocasiones se hace el diagnóstico erróneo de esclerosis múltiple o paraparesia espástica hereditaria. Los estudios de velocidad de conducción nerviosa y el EMG son compatibles con una polineuropatía axonal sensitivo-motora. Aunque en fases avanzadas llegan a ser impotentes, en las primeras etapas son fértiles y pueden procrear hijos que, por el tipo de herencia, son sanos –las hijas son portadoras obligadas–. Un 40-50 % de los pacientes con AMN tienen manifestaciones de afectación cerebral (formas cerebrales), como se evidencia con la RM y en las pruebas de función cortical⁽⁵⁹⁾. La expectativa de vida probablemente es normal, a menos que desarrollen una desmielinización cerebral, o si no se diagnostica la insuficiencia suprarrenal y permanece sin tratar.

Fenotipo sólo Addison (insuficiencia adrenal aislada)

Algunos pacientes tienen exclusivamente una insuficiencia de la corteza suprarrenal aislada, que se traduce por

cansancio, hipotensión y bronceado difuso o localizado en la piel. Los estudios de laboratorio evidencian un incremento de la concentración de hormona adrenocorticotropa (ACTH), con niveles bajos de cortisol en plasma y el riesgo de desarrollar una afectación neurológica es muy probable. Es necesario tener en cuenta que la enfermedad de Addison en niños puede preceder a las manifestaciones neurológicas progresivas de la ADL y es posible que los adolescentes y los adultos que tengan sólo el fenotipo de Addison, lleguen a mostrar, con posterioridad, la adrenomieloneuropatía.

Pacientes asintomáticos o presintomáticos

Algunos casos, identificados sobre todo en los estudios para despistar casos familiares, pueden no presentar alteraciones neurológicas o endocrinológicas, incluso si muestran afectación cerebral en la RM o RM espectroscópica. El riesgo de que estos individuos desarrollen manifestaciones neurológicas es real, aunque algunos permanecen asintomáticos hasta pasados los 60 años.

Formas atípicas

En muy raras ocasiones los pacientes con ALD-X muestran síntomas que recuerdan a la atrofia olivo-ponto-cerebelosa o a una degeneración espinocerebelosa. La localización unilateral de las manifestaciones neurológicas no excluye la ALD-X. Ocasionalmente se han descrito casos en los que las manifestaciones iniciales se relacionan con la insuficiencia gonadal.

Entre el 20 y el 50% de los heretocigotos pueden presentar síntomas neurológicos que semejan a la adrenomieloneuropatía. Comienzan hacia la cuarta década de vida, pero su progresión es más lenta. Con la RM se encuentran alteraciones en el 20% de los heterocigotos.

Alrededor del 20% de las mujeres heterocigotas presentan un síndrome neurológico similar a la AMN, aunque en ellas es menos frecuente la afectación cerebral⁽⁶⁰⁾. La exploración clínica de las mujeres portadoras de adrenoleucodistrofia evidencia signos discretos de afectación neurológica en algunos casos, con alteración de los potenciales evocados motores y somatosensitivos en todos los casos, y anomalías de la RM en la mayoría⁽⁶¹⁾.

No existe correlación entre la presencia o intensidad las manifestaciones suprarrenales y el tipo o intensidad de la

clínica neurológica e incluso entre los hermanos afectados puede haber distintos fenotipos.

Enfermedad de Refsum clásica (del adulto)

Se debe a una deficiencia de fitanoil-coenzima A hidroxilasa⁽⁶²⁾, que permite la oxidación de ácido fitánico a pristánico⁽⁶³⁾. El comienzo se sitúa entre los 5-40 años y cursa con trastornos cutáneos, oftalmológicos y neurológicos. Se inicia con ceguera nocturna –retinitis pigmentaria–, marcha inestable, neuropatía periférica, síntomas cerebelosos –ataxia, temblor, nistagmo, signo de Romberg) y, más tarde, se añade sordera e ictiosis. En el LCR existe una hiperproteinorraquia y el electrocardiograma (ECG) puede mostrar trastornos de la conducción.

Se ha descrito una forma atípica de enfermedad de Refsum con ausencia de catalasa (hallazgo no presente en la forma clásica) y acidemia pipercolica en un paciente con retraso psicomotor y acortamiento del metacarpo y metatarso⁽⁶⁴⁾.

Hiperoxaluria

Surge a causa de una deficiencia de la aminotransferasa de alanina glicoxilato peroxisómica⁽⁶⁵⁾ y cursa con depósitos de ácido oxálico y con insuficiencia renal progresiva.

Acatasemia

No afecta al sistema nervioso y gran parte de los pacientes son asintomáticos.

Defectos enzimáticos aislados de la oxidación beta de ácidos grasos peroxisómicos

Se han descrito tres trastornos en los que se evidencia un defecto en alguna de las tres enzimas que intervienen en la vía de la oxidación de los ácidos grasos peroxisómicos: deficiencia de acil-CoA oxidasa –también conocida como pseudo ALD N–, deficiencia enzimática bifuncional y deficiencia de 2-oxoacil-CoA tiolasa –asimismo conocida como síndrome pseudo Zellweger–. Estos síndromes tienen un fenotipo que se asemeja al de la ALD N o al síndrome de Zellweger, de los que es imposible diferenciar sólo por la exploración física. Los estudios bioquímicos sí que permiten una exacta catalogación y muestran alteraciones que se limitan a los ácidos grasos de cadena muy larga y a los productos intermedios de ácidos biliares, en tanto que son normales –a diferencia de lo que ocurre en el síndrome de

Zellweger o en la ALD N– los niveles de plasmalógeno, ácido fitánico y ácido pipercolico.

La diferencia fundamental respecto a los trastornos de la biogénesis de peroxisomas es que, en estos defectos enzimáticos aislados, la estructura del peroxisoma se conserva y por eso los peroxisomas suelen tener un tamaño mayor de lo normal⁽⁶⁶⁾.

Otros trastornos de descripción en épocas recientes⁽⁶⁷⁾ necesitan un mejor conocimiento para su exacta clasificación.

DIAGNÓSTICO

La posibilidad de una enfermedad peroxisomal debe considerarse ante un paciente con las manifestaciones clínicas reseñadas. Con independencia de la clínica y de la edad de comienzo, la mayoría de estas enfermedades pueden despistarse con el registro del electrorretinograma y los potenciales evocados visuales y auditivos del tronco, que casi siempre están alterados. En el estudio metabólico general es posible detectar la excreción urinaria de ácido pipercolico, hiperoxaluria y aciduria mevalónica. La mayoría de los trastornos peroxisomales con afectación neurológica cursan con exceso de ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA, de sus iniciales en inglés), por lo que su determinación en plasma es un buen método diagnóstico⁽⁶⁸⁻⁷¹⁾, aunque a veces su elevación es discreta; no obstante, la determinación de los VLCFA tiene sus limitaciones y es normal en ocho de los trastornos peroxisomales, entre ellos la condrodysplasia punctata rizomélica⁽⁴⁴⁾ y se estima que hay un 15% de falsos negativos en las mujeres heterocigóticas para ALD-X⁽⁷²⁾. Los compuestos cuya determinación se utiliza para el diagnóstico de estas situaciones son los detallados en la tabla V⁽¹⁷⁾.

Es posible realizar el diagnóstico prenatal de todas las enfermedades peroxisomales, mediante el empleo de la misma técnica diagnóstica que para el caso índice; asimismo, puede efectuarse en biopsia directa –o cultivada– de corion, en los casos del grupo 1, mientras que la ALD X requiere el estudio en amniocitos cultivados (se han comunicado errores con el estudio de las vellosidades)⁽⁷³⁾.

En la ALD X puede realizarse un diagnóstico de portadoras mediante el estudio de VLCFA en suero y en fibro-

TABLA V. ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS EN LAS ENFERMEDADES PEROXISOMALES

Plasma

VLCFA (cociente c26:0/c22:0 y c26:1/c22:0; ácido fitánico y pristánico y cociente pristánico/fitánico; THCA y DHCA y cocientes THCA/CA y DHCA/CDCA; ácido pipercolico, pasmalógenos y PUFAS)

Orina

Acidos orgánicos y ácido pipercolico

Hematíes

Plasmalógenos y PUFAS

Fibroblastos

Biosíntesis de plasmalógenos, DHAPAT, Alcil-DHAP, VLCFAS

Hígado

Proteínas peroxisomales, inclusiones trilamelares, lípidos insolubles

VLCFA= *Acidos grasos de cadena muy larga*; THCA= *Acido trihidroxicolestanoico*; DHCA= *Acido dihidroxicolestanoico*; CDCA= *Acido quenodeoxicólico*; DHAPAT= *Dihidroxiacetona fosfato aciltransferasa*; DHAP= *Dihidro-xiacetona fosfato*; PUFA= *Acidos grasos poliinsaturados*; DHA= *Acido docohexaenoico*

blastos. Un 15% de las mujeres heterocigotas obligadas no muestran alteración de dichos ácidos grasos y en estos casos el estudio de ácido dexosirribonucleico (ADN) puede facilitar el diagnóstico⁽⁷⁴⁾. En las demás enfermedades peroxisomales sólo es posible el diagnóstico de portadoras en los casos en los que se conozca la peroxina que está deficitaria y su mutación, ya que no es posible efectuarlo mediante la determinación de los metabolitos alterados⁽⁴¹⁾.

ASPECTOS TERAPÉUTICOS

El tratamiento de las situaciones del grupo 1 es esencialmente sintomático. Frente a las convulsiones se administran anticonvulsivantes y la vitamina K es útil en los trastornos hemorrágicos relacionados con la hepatopatía. Los individuos menos afectados pueden beneficiarse del ácido docosaheptaenoico (DHA) o de ácidos biliares. El DHA es un ácido graso altamente insaturado (6 dobles enlaces y 22 átomos de carbono) y es un producto fisiológico, ya que

es componente fundamental de las membranas celulares, en especial de la retina y del cerebro. Se sintetiza en el hígado a partir del ácido linoleico y el peroxisoma interviene en una de las etapas de su síntesis. En los pacientes con síndrome de Zellweger y otras enfermedades peroxisomales los niveles de DHA están disminuidos en cerebro, retina y plasma y, por ello, se piensa que su administración puede ser útil en estos enfermos. El empleo de su derivado etil éster (DHA EE) es inocuo y corrige la deficiencia en los hematíes, con mejoría del cuadro clínico, por lo que se debe comenzar su administración lo más precoz posible, antes de que el daño sea irreversible (a dosis de 100-500 mg/día, que se ajustará a la edad y a la respuesta bioquímica)⁽⁷⁵⁾; no es necesario asociar una dieta pobre en grasa. También el ácido ursodeoxicólico disminuye los niveles de productos intermedios de ácidos biliares y tiene capacidad para evitar la lesión hepática. Aunque todavía no se han obtenido resultados plenamente satisfactorios, se comienza a definir la base molecular de estos trastornos y, sin duda, este conocimiento permitirá mejorar las estrategias terapéuticas específicas en un futuro quizá no lejano.

En los pacientes del grupo 2 es esencial valorar, de forma periódica, la disfunción suprarrenal, que se tratará, cuando sea necesario, con el correspondiente aporte hormonal, aunque este tratamiento no mejora la afectación neurológica, si bien previene la incapacidad y la muerte por crisis adisonianas⁽⁷⁶⁾. Para intentar paliar las manifestaciones neurológicas se efectúa tratamiento dietético. Cuando se comprobó que la administración oral de C26:0 permitía su llegada hasta el cerebro del enfermo, se pensó que el acúmulo de ácidos grasos sería, al menos en parte, de origen dietético, y, por ello, se creyó que la reducción de productos ricos en VLCFA en la dieta, disminuiría sus concentraciones en plasma. Con posterioridad se evidenció que el ácido oleico (C18:1), un ácido graso monoinsaturado –así como el ácido erúxico (C22:1)–, actúan inhibiendo el sistema de alargamiento de los ácidos grasos, interfiriendo las síntesis de VLCFA. Al combinar la restricción grasa con el suplemento oral de gliceroltrioleato (ácido oleico en forma triglicérida, o GTO) es posible reducir los niveles plasmáticos de VLCFA en cerca del 50%⁽⁷⁷⁾. Después se añadió trierucato de glicerol (ácido erúxico –C22:1– en forma triglicérida, GTE) y se logró un descenso muy llamativo de las concentraciones plasmáticas de C26:0, que se normalizaron en un mes

en la mayoría de los pacientes⁽⁷⁸⁾. La combinación de GTO y GTE se conoce como “aceite de Lorenzo” (preparado que no es fisiológico), como homenaje a Lorenzo Odone –su caso sirvió como argumento de una película–, un paciente de la forma infantil de la ALD-X, cuyos padres ayudaron a desarrollar el tratamiento dietético^(46,79); así se iniciaron tratamientos con el aceite de Lorenzo y cientos de pacientes continúan con él. Esta dieta normaliza los niveles plasmáticos de VLCFA (y hay certeza que el exceso de VLCFA contribuye a la patogenia de la enfermedad)⁽⁵²⁾, pero los niveles de VLCFA no se correlacionan con el grado de afectación neurológica y por ello su determinación no es un marcador válido para valorar su efecto terapéutico⁽⁸⁰⁾. Aunque algunos estudios señalaban que esta dieta puede enlentecer la progresión de los síntomas clínicos y retrasar la edad del fallecimiento⁽⁵¹⁾, posteriormente se comprobó que las esperanzas eran excesivas⁽⁴⁶⁾ y trabajos más recientes⁽⁸⁰⁾ refieren que, tras emplearse durante más de 10 años, todavía hoy no se tiene la certeza de su eficacia. Por ello, en la actualidad, tras estudios controlados en los que se ha visto que el deterioro neurológico continúa –como ya se ha comentado– en la mayoría de los pacientes⁽⁸¹⁾, algunos autores⁽⁸²⁾ tratan de explicar esta falta de eficacia sobre el deterioro neurológico por la imposibilidad del aceite de la dieta para alcanzar el cerebro, lo que, junto a cerca del 55% de incidencia de efectos adversos (la trombopenia es uno de ellos), hace que se proponga que no se utilice de manera rutinaria el aceite de Lorenzo (que, como ya se ha señalado, no es un producto fisiológico) en los pacientes que ya tengan manifestaciones neurológicas⁽⁸³⁾, limitándose su empleo a los enfermos con ALD-X aún asintomáticos.

El acúmulo de los linfocitos alrededor de los vasos hace pensar que las células procedentes de la médula ósea penetrarán en el sistema nervioso central (SNC) en los pacientes con ADL ligada a X, lo que sugirió la utilidad del trasplante de médula ósea. El trasplante, sin embargo, sólo es eficaz si se realiza precozmente, cuando la afectación neurológica sea leve y se cuente con un donante compatible^(84,85) y se ha referido⁽⁸⁶⁾ una supervivencia de alrededor del 60% cuando el trasplante es familiar. Es necesario reconocer los signos precoces de la enfermedad en los niños todavía asintomáticos que se diagnostican en los estudios de familias afectadas, para lo que se considera efectiva la combinación de estudios radiológicos (RM) y neuropsicológicos.

Los intentos terapéuticos con inmunosupresores como la ciclofosfamida (sola o asociada a prednisona) no han modificado la evolución de la forma cerebral infantil. La plasmaféresis disminuye los niveles de ácidos grasos de cadena muy larga pero no detiene el progreso de la enfermedad. También se han empleado los gangliósidos, con los que se refirió mejoría en el curso evolutivo de la enfermedad.

El clofibrato y la L-carnitina no son útiles y es dudosa la eficacia de la pentoxifilina, utilizada en los casos avanzados. Los resultados con inmunoglobulinas por vía intravenosa son contradictorios y el β -interferón no es de utilidad⁽⁸⁷⁾. También se han hecho ensayos con la talidomida, aunque no hay confirmación de su eficacia.

Algunos autores⁽⁸⁸⁾ han señalado que la lovastatina normaliza los niveles de ácidos grasos de cadena muy larga en la ADL X, pero otros⁽⁸⁹⁾ no confirman estos resultados.

En los trastornos con fenotipo medio (ALD N, enfermedad de Refsum infantil) se propone el empleo de fármacos que inducen la proliferación de peroxisomas, como el 4-fenil butirato⁽⁹⁰⁾.

La identificación del gen de la ADL ha despertado la esperanza de que en el futuro pueda ensayarse una terapéutica genética con transferencia del gen⁽⁹¹⁾.

Para el tratamiento de la enfermedad de Refsum clásica es de utilidad el empleo de dieta pobre en fitol, que debe mantenerse toda la vida.

En el tratamiento de la hiperoxaluria tipo I se han observado buenos resultados con el trasplante combinado de riñón e hígado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goldfischer SL, Moore CL, Johnson AB, et al. Peroxisomal and mitochondrial defects in the cerebro-hepato-renal syndrome. *Science* 1973;**182**:62-64.
2. López Terradas JM^a. Introducción al estudio de las enfermedades peroxisomales. *Rev Neurol* 1999;**28**(Supl 1):S 34-S 37.
3. Moser HW. The peroxisome: nervous system rol of a previously underrated organelle. *Neurology* 1988;**38**:1617-1627.
4. Moser HW. Trastornos peroxisómicos. *Clin Neurol N Am* 1994;**4**: 683-695.
5. Moser HW. El peroxisoma: estructura, función y biogénesis. *Rev Neurol* 1999;**28**(Supl 1) S 37-S 39.
6. Kase BF, Björkhem I, Pedersen JI. Formation of cholic acid from

- 3 alfa,7 alfa, 12 alfa-trihydroxy-5 β cholestenic acid by rat liver peroxisomes. *J Lip Res* 1983;**24**:1560-1567.
7. Chang Y-F. Pipecolic acid pathway: the major lysine metabolic route in the rat brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1976;**69**:174-180.
 8. Mihalik SJ, Rhead WJ. Subcellular location and species specificity of pipecolic acid degradation in mammals. *Ped Res* 1986;**20**:332A.
 9. Percy AK, Fishman MA. Peroxisomal disorders. *Curr Neurol* 1987;**7**:295-318.
 10. Subramani S. Pex genes on the rise. *Nat Genet* 1997;**15**:331-333.
 11. Moser HW. Genotype-phenotype correlations in disorders of peroxisome biogenesis. *Mol Genet Metab* 1999;**68**:316-327.
 12. Distel B, Erdmann R, Gould SJ, Blobel G, Crane DI, Cregg JM, et al. A unified nomenclature for peroxisome biogenesis factors. *J Cell Biol* 1996;**135**:1-3.
 13. Dodt G, Braverman N, Wong C, Moser A, Moser HW, Watkins P. Mutations in the PTS 1 receptor gene, PXR1, define complementation group 2 of the peroxisome biogenesis disorders. *Nat Genet* 1995;**9**:115-125.
 14. Reubner BE, Germain-Lee E, Collins CS, Morrell JC, Ameritunga R, Moser HW, et al. Mutations in PEX1 are the most common cause of peroxisomal biogenesis disorders. *Nat Genet* 1997;**17**:445-448.
 15. Braverman N, Steel G, Obie C, Moser A, Moser H, Gould SJ, Valle D. Human PEX7 encodes the peroxisomal PTS2 receptor and is responsible for rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Nat Genet* 1997;**15**:369-376.
 16. Rizzo WB. Peroxisome 1,2,3.... *Ann Neurol* 2000;**47**:281-283.
 17. Baumgartner MR, Poll-The BT, Verhoeven NM, Jakobs C, Espeel M, Roels F, et al. Clinical approach to inherited peroxisomal disorders: a series of 27 patients. *Ann Neurol* 1998;**44**:720-730.
 18. Moser HW, Raymond GV. Genetic peroxisomal disorders: Why, when, and how to test. *Ann Neurol* 1998;**44**:713-715.
 19. Poulos A, Sharp P, Whiting M. Infantile Refsum's disease (phytanic acid storage disease): a variant of Zellweger's syndrome? *Clin Genet* 1984;**26**:579-586.
 20. Moser HW. Enfermedades peroxisomales: clasificación y descripción de las anomalías bioquímicas. *Rev Neurol* 1999;**28**(Supl 1): S 45-S 48.
 21. Martínez M. Sintomatología clínica de las enfermedades peroxisomales generalizadas. *Rev Neurol* 1999;**28**(Supl 1):S 49-S 54.
 22. Volpe JJ, Adams RD. Cerebro-hepato-renal syndrome of Zellweger. An inherited disorder of neuronal migration. *Acta Neuropathol* 1972;**20**:175-198.
 23. Arneson DW, Tipton RE, Ward JC. Hyperpipecolic acidemia: occurrence in an infant with clinical findings of the cerebrohepato-renal (Zellweger syndrome). *Arch Neurol* 1982;**39**:713-716.
 24. Govaerts L, Bakkeren J, Monnens L et al. Disturbed very long chain (C24-C26) fatty acid pattern in fibroblasts of patients with Zellweger's syndrome. *J Inherit Metab Dis* 1985;**8**:5-8.
 25. Kelley RI. The cerebrohepato-renal syndrome of Zellweger. Morphologic and metabolic aspects. *Am J Med Genet* 1983;**16**:503-517.
 26. Heymans HSA. Cerebro-hepato-renal (Zellweger) syndrome. Clinical and biochemical consequences of peroxisomal dysfunction. University of Amsterdam. Thesis. 1984.
 27. González de Dios J, Martínez Bermejo A, Gómez V, Carrasco J, Rodríguez Balo A, Díaz Fernández MC. Síndrome de Zellweger: prototipo de patología peroxisomal. *Rev Esp Pediatr* 1991;**47**:176-182.
 28. MacCollin M, De Vivo DC, Moser AB, Beard M. Ataxia and peripheral neuropathy. A benign variant of peroxisome dysgenesis. *Ann Neurol* 1990;**28**:833-836.
 29. Goldfischer S, Collins J, Rapin I et al. Peroxisomal defects in neonatal-onset and X-linked adrenoleukodystrophies. *Science* 1985;**227**:67-70.
 30. Aubourg P, Scotto J, Rocchiccioli F et al. Neonatal adrenoleukodystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;**49**:77-86.
 31. Ulrich J, Herschkowitz N, Heitz PI et al. Adrenoleukodystrophy. Preliminary report of a connatal case. Light and electron microscopic, immunohistochemical and biochemical findings. *Acta Neuropathol (Berl)* 1978;**43**:77-83.
 32. Wanders RJA, Schumacher H, Heikoop J et al. Human dihydroxyacetone-phosphate acyltransferase deficiency: a new peroxisomal disorder. *J Inherit Metab Dis* 1992;**15**:389-391.
 33. Heymans HSA, Oorthuys JWE, Nelck G et al. Peroxisomal abnormalities in rhizomelic chondrodysplasia punctata. *J Inherit Metab Dis* 1986;**9** (suppl 2):329-331.
 34. Heymans HSA, Oorthuys JWE, Nelck G et al. Rhizomelic chondrodysplasia punctata: another peroxisomal disorder. *N Engl J Med* 1985;**313**:187-188.
 35. Hoefler S, Hoefler G, Moser AB, et al. Prenatal diagnosis of rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Prenat Diagn* 1988;**8**:571-576.
 36. Gilbert EF, Opitz JM, Spranger JW, et al. Chondrodysplasia punctata-rhizomelic forma: pathologic and radiologic studies of three infants. *Eur J Pediatr* 1976;**123**:89-109.
 37. Gatfield PD, Taller E, Hinton GG et al. Hyperpipecolic acidemia: a new metabolic disorder associated with neuropathy and hepatomegaly. *Can Med Assoc J* 1968;**99**:1215-1233.
 38. Challa VR, Geisinger KR, Burton BK. Pathologic alterations in the brain and liver in hyperpipecolic acidemia. *J Neuropathol Exp Neurol* 1983;**42**:627-638.
 39. Ek J, Kase BF, Reith A et al. Peroxisomal dysfunction in a boy with neurologic symptoms and amaurosis (Leber disease): clinical and biochemical findings similar to observed in Zellweger syndrome. *J Pediatr* 1986;**108**:19-24.

40. Sereni C, Paturneau-Jouas M, Aubourg P, Baumann N, Fiengold J. Adrenoleukodystrophy in France: an epidemiological study. *Neuroepidemiology* 1993;12:229-233.
41. Girós M, Ruiz M, Ribes A, Pàmpol T. Diagnóstico de las enfermedades peroxisomales en España en el periodo 1987-1997. *Rev Neurol* 1999;28(Supl 1):S 40-S 44.
42. Singh I, Moser AB, Goldfischer S, Moser HW. Lignoceric acid is oxidized in the peroxisome: implications for the Zellweger cerebro-hepato-renal syndrome and adrenoleukodystrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:4203-4207.
43. Wanders RJA, van Roermund CWT, van Wijland MJA, et al. Direct demonstration that the deficient oxidation of very long chain fatty acids in X-linked adrenoleukodystrophy is due to an impaired ability of peroxisomes to activate very long chain fatty acids. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;153:618-624.
44. Wanders RJA, Barth PG, Schutgens RBH, Heymans HSA. Peroxisomal disorders: post and prenatal diagnosis based on a new classification with flowcharts. *Int Pediatr* 1996;11:203-214.
45. Smith KD, Kemps S, Braiterman LT, et al. X-linked adrenoleukodystrophy: genes, mutations, and phenotypes. *Neurochem Res* 1999;29:521-535.
46. Moser HW. Lorenzo oil therapy for adrenoleukodystrophy: a prematurely amplified hope. *Ann Neurol* 1993;34:121-122.
47. Higgins CF. ABC transporters: from microorganisms to man. *Annu Rev Cell Biol* 1992;8:67-113.
48. Steinberg SJ, Kemp S, Braiterman LT, Watkins PA. Role of very-long-chain acyl-coenzyme A synthetase in X-linked adrenoleukodystrophy. *Ann Neurol* 1999;46:409-412.
49. Romaniello A, Aversa A, Cruccu G, Leandri M, Mantedi M. Selective sparing of pain pathways in a patient with adult cerebral adrenoleukodystrophy. *Neurology* 2000;54:528-529.
50. Ronghe MD, Barton J, Jardine PE, Crownw EC, Webster MH, Armitage M, et al. The importance of testing for adrenoleukodystrophy in males with idiopathic Addison's disease. *Arch Dis Child* 2002;86:185-189.
51. Moser HW, Smith KD, Moser AB. X-linked adrenoleukodystrophy. In: The metabolic and molecular bases of inherited disease. Scriver CR et al, eds. New York: Mc Graw-Hill; 1995. p. 2325-2349.
52. Moser HW. Adrenoleukodystrophy: phenotype, genetics, pathogenesis and therapy. *Brain* 1997;120:1485-1508.
53. Van Geel BM, Assies J, Wanders RJ, Barth PG. X-linked adrenoleukodystrophy: clinical presentation, diagnosis, and therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:4-14.
54. Schaumburg HH, Powers JM, Raine CS et al. Adrenoleukodystrophy: a clinical and pathological study of 17 cases. *Arch Neurol* 1975;32:577-591.
55. Moser HW, Moser AB, Smith KD et al. Adrenoleukodystrophy: phenotypic variability: implications for therapy. *J Inherit Metab Dis* 1992;15:645-664.
56. Mingorance Delgado A, Tabernero Pérez C, Tapia Muñoz J, Martín Aguado MJ, Lloret Sempere T, Flores Serrano J. Adrenoleukodystrofia ligada al cromosoma X. A propósito de un nuevo caso. *An Esp Pediatr* 1999; 50:509-512.
57. Riva D, Bova SM, Bruzzone MG. Neuropsychological testing may predict early progression of asymptomatic adrenoleukodystrophy. *Neurology* 2000;54:1651-1655.
58. Benito-León J, Zamorano T, Martín-Peña G, Tapia MA, Álvarez-Linera J. Lumbalgia como síntoma inicial de una adrenomielopatía. *Rev Neurol* 2000;31:1167-1170.
59. Edwin D, Speedie LJ, Kolher W, Naidu S, Kruse B, Moser HW. Cognitive and brain magnetic resonance imaging findings in adrenomyelopathy. *Ann Neurol* 1996;40:675-678.
60. Naidu S, Smith KD, Mosser AB, Moser HW. Adrenoleukodystrophy heterozygotes: neurology and genetics. *Ann Neurol* 1992;32:233.
61. Restuccia D, Di Lazzaro V, Valeriani M, Oliviero A, Le Pera D, Colosimo C, et al. Neurophysiological abnormalities in adrenoleukodystrophy carriers. Evidence of different degrees of central nervous system involvement. *Brain* 1997;120:1139-1148.
62. Jansen GA, Wanders RJA, Watkins PA, Mihalik SJ. Phitanoyl-coenzyme A hydrolase deficiency - the enzyme defect in Refsum's disease. *N Engl J Med* 1997;337:133-134.
63. Mihalik SJ, Morell SJ, Kim D, et al. Identification of PAHX, a Refsum disease gene. *Nat Genet* 1997;17:185-189.
64. Baumgartner MR, Jansen GA, Verhoeven NM, Mooyer PAW, Jakobs C, Roels F, et al. Atypical Refsum disease with pipercolic acidemia and abnormal catalase distribution. *Ann Neurol* 2000;47:109-113.
65. Danpure CJ. Recent advance in the understanding, diagnosis and treatment of primary hyperoxaluria type 1. *J Inherit Metab Dis* 1989;12:210-224.
66. Roels F, Espeel M, De Craemer D. Liver pathology and immunocytochemistry in congenital peroxisomal disease. A review. *J Inherit Metab Dis* 1991;14:853-875.
67. Tranchant C, Aubourg P, Mohr M, et al. A new peroxisomal disease with impaired phytanic and pipercolic acid oxidation. *Neurology* 1993;43:2044-2048.
68. Bakkeren JA, Monnens LAH, Trijbels JMF, Maas JM. Serum very long chain fatty acid pattern in Zellweger syndrome. *Clin Chim Acta* 1984;138:325-331.
69. Watkins PA, McGuinness MC, Raymond GV, et al. Distinction between peroxisomal bifunctional enzyme and acyl-CoA oxidase deficiencies. *Ann Neurol* 1995;38:472-477.
70. Moser AB, Keiter N, Bezman L, Lu S, Raymondo GV, Naidu S, Moser HW. Plasma very long chain fatty acids in 3000 peroxiso-

- me disease patients and 29.000 controls. *Ann Neurol* 1999;**45**:100-110.
71. Steinberg SJ, Elcioglu N, Slade CM, Sankaralingam A, Dennis N, Mohammed SN, et al. Peroxisomal disorders: clinical and biochemical studies in 15 children and prenatal diagnosis in 7 families. *Am J Med Genet* 1999;**85**:502-510.
 72. Moser HW, Moser AB, Trojak JE, Supplee SW. The identification of female carriers for adrenoleukodystrophy. *J Pediatr* 1983;**103**:54-59.
 73. Ruiz M, Coll MJ, Pàmols T, Girós M. ALDP expression in fetal cells and its application in prenatal diagnosis of X-linked adrenoleukodystrophy. *Prenatal diagnosis* 1997;**17**:651-656.
 74. Ruiz M, Coll MJ, Pàmols T, Girós M. X-linked adrenoleukodystrophy: phenotype distribution and expression of ALDP in Spanish kindreds. *Am J Med Genet* 1998;**76**:424-427.
 75. Martínez M, Vázquez E, García Silva M^aT, Beltrán JM, Castelló F, Pineda M, Mougán I. Tratamiento de las enfermedades peroxisomales generalizadas con etil éster del ácido docosahexaenoico. *Rev Neurol* 1999;**28**(Supl 1):S 59-S 64.
 76. Moser HW. Estrategias terapéuticas para las enfermedades peroxisomales. *Rev Neurol* 1999;**28**(Supl 1): S 65-S 69.
 77. Mosser AB, Borel J, Odone A et al. A new dietary therapy for adrenoleukodystrophy: biochemical and preliminary clinical results in 36 patients. *Ann Neurol* 1987;**21**:240-247.
 78. Odone A, Odone M. Lorenzo's oil: a new treatment for adrenoleukodystrophy. *J Pediatr Neurosci* 1989;**5**:55-61.
 79. Rizzo WB, Leshner RT, Odone A et al. Dietary erucic acid therapy for X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* 1989;**39**:1415-1422.
 80. Moser HW. Treatment of X-linked adrenoleukodystrophy with Lorenzo's oil. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;**67**:279-280.
 81. Asano J, Suzuki Y, Yajima S et al. Effects of erucic acid therapy on Japanese patients with X-linked adrenoleukodystrophy. *Brain Dev* 1994;**16**:454-458.
 82. Poulos A, Gibson R, Sharp P, Beckman K, Grattan Smith P. Very long chain fatty acids in X-linked adrenoleukodystrophy brain after treatment with Lorenzo's oil. *Ann Neurol* 1994;**36**:741-746.
 83. Van Geel BM, Assies J, Haverkort EB, Koelman JHTM, Verbeeten jr B, Wanders RJA, et als. Progression of abnormalities in adrenomyeloneuropathy and neurologically asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy despite treatment with "Lorenzo's oil". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;**67**:290-299.
 84. Aubourg P, Blanche S, Jambaqué I et al. Reversal of early neurologic and neuroradiologic manifestations of X-linked adrenoleukodystrophy by bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1990;**322**:1860-1866.
 85. Malm G, Ringden O, Anvret M, et al. Treatment of adrenoleukodystrophy with bone marrow transplantation. *Acta Paediatr* 1997;**86**:484-492.
 86. Madero L, Sevilla J. Trasplante de progenitores hematopoyéticos en la adrenoleucodistrofia ligada a X. *Rev Neurol* 2001;**33**:225-227.
 87. Korenke GC, Christen HJ, Hunneman DH, Hanefeld F. Progression of X-linked adrenoleukodystrophy under interferon-beta therapy. *J Inherited Metab Dis* 1997;**20**:59-66.
 88. Singh I, Khan M, Key L, Pai S. Lovastatin for X-linked adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med* 1998;**339**:702-703.
 89. Verrips A, Willemsen MAA, Rubio-Gozalbo E, De Jong J, Smeitink JAM. Simvastatin and plasma very-long-chain fatty acids in X-linked adrenoleukodystrophy. *Ann Neurol* 2000;**47**:552-553.
 90. Wei H, Kemp S, Mc Guinness MC, Moser AB, Smith KD. Pharmacological induction of peroxisomes in peroxisome biogenesis disorders. *Ann Neurol* 2000;**47**:286-296.
 91. Moser HW. Gene therapy in neurology. *Eur Neurol* 1994;**34**:241-242.

Revisión

Factores clínicos, farmacológicos y sociales que modulan el tratamiento de los niños con epilepsia

J.L. HERRANZ

Universidad de Cantabria. Neuropediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander)

RESUMEN

Tras resaltar la incidencia y prevalencia de la epilepsia, se valoran los factores que modulan actualmente su tratamiento crónico, con los que ha mejorado sensiblemente la calidad de vida de los niños y adolescentes con epilepsia y es posible en muchos casos suprimir las crisis y considerar curada la enfermedad. Se valoran las premisas para iniciar el tratamiento antiepiléptico, los factores que modulan la selección del fármaco concreto, las ventajas e inconvenientes de cada uno de los antiepilépticos comercializados, la pauta de administración del fármaco, la información que debe proporcionarse al paciente y a los familiares, la frecuencia y características de los controles a lo largo del tratamiento crónico y la actitud al valorar la supresión de la medicación. Todos estos aspectos han cambiado tanto durante los últimos años, que la epilepsia ya puede considerarse una enfermedad crónica con la que puede y debe hacerse una vida normal, que va a permitir la supresión del tratamiento a largo plazo en la mayor parte de casos.

Palabras clave: Epilepsia; Niños.

ABSTRACT

After stressing the incidence and prevalence of epilepsy, assessment is made of the factors that presently modulate

its chronic treatment, with which quality of life of the children and adolescents with epilepsy has noticeably improved and it is possible to eliminate the seizures and consider the disease cured in many cases. The premises to initiate epilepsy treatment, the factors that modulate the choice of the specific drug, the advantages and disadvantages of each one of the epilepsy drugs sold, the drug administration schedule, the information that should be provided to the patient and family members, frequency and characteristics of the controls during the chronic treatment and attitude on evaluating the elimination of the medication are assessed. All these aspects have changed so greatly in recent years that epilepsy can now be considered a chronic disease with which the subject can and should carry out a normal life, and it will be possible to eliminate treatment in the long run in most of the cases.

Key words: Epilepsy; Children.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas con mayor incidencia y prevalencia, estimándose que 1 de cada 100 personas padece esta enfermedad crónica. En el 75% de casos la epilepsia comienza a manifestarse antes de los 15 años de edad y su correcto diagnóstico y adecuado tratamiento son imprescindibles para lograr el control de

Correspondencia: Prof. J.L. Herranz. Neuropediatría. Hospital Universitario M. de Valdecilla. Universidad de Cantabria. 39008 Santander. *E-mail:* pedhfj@humv.es

Recibido: Agosto 2002. *Aceptado:* Septiembre 2002

las crisis a corto plazo y la curación del paciente a medio o a largo plazo.

Durante los últimos años se han ido modificando numerosos aspectos diagnósticos, pronósticos y terapéuticos de las epilepsias, así como la orientación social de los pacientes con estas enfermedades, por lo que parece oportuno resumir estos nuevos conceptos en relación con los niños con epilepsia.

INICIO DEL TRATAMIENTO ANTIEPILEPTICO

La enfermedad epiléptica puede inducir limitaciones personales, escolares, académicas, familiares y sociales, que van a condicionar negativamente la calidad de vida del niño. Por eso resulta todavía más obvio que en otras enfermedades, que el **diagnóstico de epilepsia ha de ser correcto**, para lo cual debe tenerse en cuenta que:

- Es necesario establecer el diagnóstico diferencial con numerosos trastornos paroxísticos no epilépticos, especialmente frecuentes durante la infancia y la adolescencia, que pueden observarse en el 10% de casos durante esas etapas de la vida.
- El diagnóstico de epilepsia es fundamentalmente clínico. No hay epilepsia si no hay crisis epilépticas, concretamente, si no se han padecido 2 o más crisis indudablemente epilépticas. Una sola crisis epiléptica, es decir, una crisis epiléptica aislada o única, puede ocurrir en el 2% de la población, pero sólo la mitad de ellos va a padecer una segunda crisis, momento en el que ya puede hablarse de una enfermedad epiléptica.
- EEG anormal no equivale a epilepsia, puesto que pueden objetivarse alteraciones paroxísticas en el EEG de hasta el 10% de niños en edad escolar, niños que no han padecido y que nunca van a padecer crisis epilépticas.

Por otra parte, cuanto más se demora el comienzo del tratamiento antiepiléptico, es decir, cuanto más se prolonga el “tiempo perdido” sin medicación, tanto más difícil puede resultar el control de las crisis.

Valorando todos estos factores, cuando el diagnóstico de epilepsia es indudable se debe **iniciar inmediatamente el tratamiento crónico**. En la mitad de los casos se controlan las crisis con el primer fármaco, y en otro 20% con el segundo o con el tercero, siempre en monoterapia. De ahí

la importancia de elegir el fármaco antiepiléptico más eficaz y mejor tolerado para el tipo de epilepsia y de crisis del paciente, monoterapia que facilita el ajuste de la dosis, simplifica el tratamiento, potencia el cumplimiento terapéutico, permite una adecuada evaluación de la eficacia, de los efectos adversos y de potenciales interacciones con otros fármacos.

SELECCIÓN DEL FÁRMACO ANTIEPILEPTICO

Los factores que modulan la selección del fármaco antiepiléptico son los siguientes:

1. Factores relacionados con el paciente

- **Edad:** cuanto menor la edad del niño, tanto más deben evitarse la administración de fenobarbital, fenitoína o de benzodiazepinas, debido a los efectos adversos de estos fármacos sobre la conducta y las funciones cognitivas.
- **Sexo:** en chicas adolescentes debe evitarse la administración de valproato, por riesgo de obesidad, alopecia y trastorno de las menstruaciones, e incluso de amenorrea; evitar la fenitoína, también en los niños, pero especialmente en las niñas, por los efectos adversos de tipo cosmético que condiciona, en forma de hipertricosis e hiperplasia gingival.
- **Peso corporal:** en niños obesos evitar el valproato, en niños muy delgados evitar el topiramato.
- **Toma simultánea de otros fármacos:** en los niños con otro tratamiento crónico, no deben seleccionarse fármacos antiepilépticos que inducen o son inducidos enzimáticamente.
- **Estilo de vida:** no dar fármacos que, como gabapentina o tiagabina, deben tomarse necesariamente 3 veces al día en los niños que permanecen en el colegio durante la comida del mediodía, de modo que no tengan que llevar cada día consigo la dosis correspondiente, o que tengan que depender de un profesor para que cada día lectivo se la administre.
- **Cumplimiento del tratamiento:** deben seleccionarse los fármacos que permitan 1 ó 2 tomas diarias, especialmente en adolescentes, en los que suelen ser más frecuentes los olvidos o los defectos de cumplimiento terapéutico.

Tipo de crisis	PB PRM	PHT	ESM	CBZ	VPA	VGB	LTG	GBP	TPM	TGB	OXC	LEV
Parciales												
Tónico-clónicas generalizadas												
Ausencias												
Mioclónicas												
Espasmos												
Acinéticas												
Tónicas												

PB: fenobarbital; PRM: primidona; PHT: fenitoína; ESM: etosuximida; CBZ: carbamazepina; VPA: valproato; VGB: vigabatrina; LTG: lamotrigina; GBP: gabapentina; TPM: topiramato; TGB: tiagabina; OXC: oxcarbazepina; LEV: levetiracetam.

Figura 1. Espectro terapéutico de los fármacos antiepilépticos, es decir, eficacia potencial de los fármacos antiepilépticos en los distintos tipos de crisis.

2. Factores relacionados con la enfermedad epiléptica

- Tipo de epilepsia, que se debe intentar identificar siempre, para instaurar el fármaco más adecuado y para informar de las connotaciones pronósticas inherentes a ese tipo concreto de epilepsia o de síndrome epiléptico.
- Tipo de crisis epilépticas, que deben diferenciarse clínicamente o con ayuda del EEG o de otros estudios complementarios, entre los que el vídeo-EEG es el procedimiento más informativo. Según el tipo de crisis se seleccionarán (Figura 1):
 - Crisis parciales o tónico-clónicas generalizadas: todos los fármacos antiepilépticos son eficaces, salvo la etosuximida.
 - Crisis generalizadas tónico-clónicas, tónicas, mioclónicas y atónicas: valproato, lamotrigina y topiramato.
 - Ausencias: valproato, etosuximida, lamotrigina, topiramato.
 - Espasmos infantiles: vigabatrina, valproato, topiramato, esteroides.
- Frecuencia de crisis, que cuando es muy elevada puede hacer recomendable la selección de un fármaco que se introduzca rápidamente, incluso por vía parenteral si está comercializada dicha forma de presentación, como

fenobarbital, fenitoína o valproato. Las benzodiazepinas por vía parenteral sólo están indicadas en el tratamiento de convulsiones agudas o de estados epilépticos.

- Ocasionalmente, el tipo de alteraciones del EEG puede ser también un factor que debe considerarse para identificar el fármaco antiepiléptico, por ejemplo en los niños con un estatus eléctrico durante el sueño lento y/o con afasia epiléptica adquirida (síndrome de Landau-Kleffner), en los que la asociación de valproato y etosuximida puede resultar eficaz.

3. Factores relacionados con el fármaco antiepiléptico

- **Con sus características farmacocinéticas**, intentando que se aproximen lo más posible a las del fármaco antiepiléptico ideal, esto es:
 - Absorción rápida y completa por vía oral.
 - No ligazón a las proteínas plasmáticas.
 - No metabolización hepática.
 - Ausencia de metabolitos activos.
 - No interacciones con otros fármacos, antiepilépticos (Figura 2) o de cualquier otro tipo.
 - Cinética lineal, es decir, relación directa o proporcionalidad entre la dosis administrada y la concentración sérica alcanzada (Figura 3).

Interacciones farmacocinéticas					
	Induce	Es inducido		Induce	Es inducido
PB			LTG		
PHT			GBP		
CBZ			TPM		
VPA			TGB		
VGB			OXC		

PB: fenobarbital; PHT: fenitoína; CBZ: carbamazepina; VPA: valproato; VGB: vigabatrina; LTG: lamotrigina; GBP: gabapentina; TPM: topiramato; TGB: tiagabina; OXC: oxcarbazepina.

Figura 2. Interacciones farmacocinéticas, es decir, capacidad de los fármacos antiepilépticos para inducir a otros o ser inducidos por otros antiepilépticos.

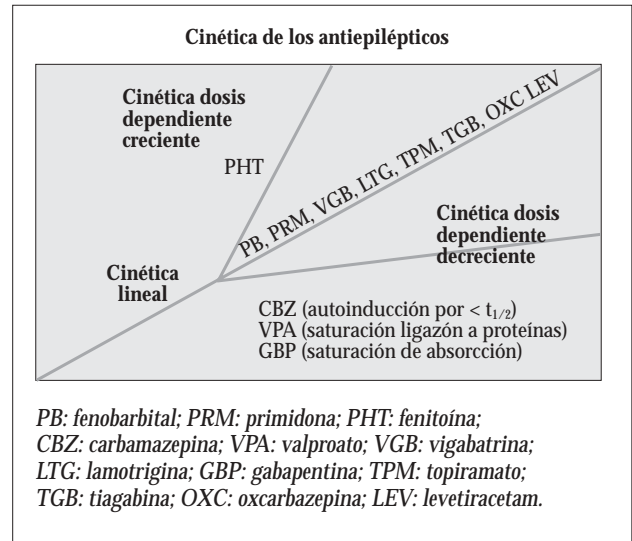


Figura 3. Tipos de cinética de los fármacos antiepilépticos: lineal, dosis dependiente creciente, dosis dependiente decreciente.

- Vida media de eliminación prolongada.
- Eliminación por el riñón.
- Rango terapéutico definido y útil, es decir, una buena relación entre la concentración plasmática del fármaco y la eficacia o toxicidad del mismo, de modo que haya un rango terapéutico establecido (Tabla I).
- Posibilidad de administrar el fármaco en 1 ó 2 tomas diarias (Tabla I).
- **Con sus características farmacodinámicas**, debiendo considerarse especialmente favorables las siguientes:
 - Espectro terapéutico amplio, es decir, eficacia en diversos tipos de crisis (Figura 1), lo que tienen –de momento- valproato, lamotrigina y topiramato, con las siguientes ventajas: eficacia en diversos tipos de crisis, permiten el tratamiento de pacientes en los que todavía no ha podido concretarse el tipo de crisis o el tipo de síndrome epiléptico, conllevan menos riesgo de empeoramiento de las crisis o de inducción de otros tipos de crisis, tienen mayor posibilidad de éxito en monoterapia y de no tener que recurrir a la politerapia.
 - Buena tolerabilidad a corto y a largo plazo.
 - Ausencia de efectos adversos potenciales graves.
 - Comodidad de su forma farmacéutica, con formas

de presentación adaptadas a la infancia (suspensión, polvo, forma dispersable).

A continuación se refieren las principales ventajas e inconvenientes de cada fármaco antiepiléptico, expuestos según el orden seguido para su comercialización:

FENOBARBITAL (Gardenal®, Luminal®, Luminaletas®)

- **Ventajas:** eficaz en niños con crisis parciales y/o crisis tónico-clónicas generalizadas; 1 toma diaria del fármaco; comercializada una forma parenteral, en ampollas.
- **Inconvenientes:** interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas; inquietud motora y trastornos del sueño con dosis bajas o con dosis terapéuticas; somnolencia y afectación de las funciones cognitivas con dosis terapéuticas o con dosis elevadas.

PRIMIDONA (Mysoline®)

- **Ventajas:** eficaz en niños con crisis focales y/o secundariamente generalizadas, así como en algunos pacientes con epilepsia mioclónica juvenil; mejor tolerada, aunque el 90% se metaboliza como fenobarbital, por contrarrestar la primidona no metabolizada los efectos adversos.

- **Inconvenientes:** aunque en menor proporción e intensidad, los mismos efectos potenciales que el fenobarbital; en adolescentes reducción de la libido.

FENITOÍNA (Epanutin[®], Epilantin[®], Neosidantoina[®])

- **Ventajas:** eficaz en niños con crisis parciales y/o tónico-clónicas generalizadas; 1 o 2 tomas diarias del fármaco; comercializada la presentación parenteral, en viales (Epanutin[®]).
- **Inconvenientes:** cinética no lineal dosis dependiente creciente, que conlleva el riesgo de efectos adversos con incrementos discretos de la dosis diaria y que justifica la utilización de nomogramas especiales para el ajuste de la dosis; frecuentes e intensas interacciones farmacocinéticas; efectos adversos cosméticos (hipertriosis, hiperplasia gingival, deformación facial) y neurológicos (ataxia, nistagmo, afectación de las funciones cognitivas).

CARBAMACEPINA (Tegretol[®])

- **Ventajas:** eficaz en pacientes con crisis parciales y/o crisis tónico-clónicas generalizadas; dos tomas diarias, habitualmente.
- **Inconvenientes:** en algunos casos son necesarias 3 tomas diarias, para evitar efectos adversos; interacciones farmacocinéticas; cinética no lineal dosis-dependiente decreciente, por autoinducción de su eliminación; metabolito activo tóxico (epóxido-carbamazepina); exantemas en el 10-20% casos; efectos neurológicos (diplopía, visión borrosa, ataxia) y efectos hematológicos (anemia, leucopenia); empeoramiento de algunos cuadros electroclínicos, como las epilepsias rolándicas.

CLONAZEPAM (Rivotril[®]), CLOBAZAM (Noiafren[®])

- **Ventajas:** eficaces en todos los tipos de epilepsias.
- **Inconvenientes:** desarrollo de tolerancia a los 3 ó 4 meses, aunque hubieran sido eficaces; efectos adversos intensos y muy frecuentes: menoscabo de la atención y de la memoria, sedación, broncorrea, estreñimiento; sólo deben utilizarse asociados a los antiepilepticos "mayores", es decir, en politerapia.

VALPROATO (Depakine[®])

- **Ventajas:** amplio espectro terapéutico, eficaz en todos los tipos de crisis y en todos los síndromes epilépticos;

TABLA I. SIGLAS UTILIZADAS POR LA LIGA INTERNACIONAL CONTRA LA EPILEPSIA (ILAE), DOSIS DIARIA, NÚMERO DIARIO DE TOMAS Y NIVEL PLASMÁTICO TERAPÉUTICO DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS.

	Sigla Internacional	Dosis mg/kg/día	Nº tomas /día	Nivel terapéutico mg/L
Carbamazepina	CBZ	18 - 20	2 (3)	4 - 8
Clobazam	CLB	0,5 - 1,5	2	Poco valor
Clonazepam	CLZ	0,1 - 0,2	2	Poco valor
Etosuximida	ESM	15 - 30	2	40 - 100
Fenitoína	PHT	10 - 20	2 (1)	10 - 20
Fenobarbital	PB	5 - 7	1	20 - 30
Gabapentina	GBP	60 - 120	3	5 - 10 (20)
Lamotrigina	LTG	2,5 - 7, 5	2 (1)	2 - 4 (10)
Levetiracetam	LEV	30 - 50	2	No determinado
Oxcarbazepina	OXC	25 - 30	2	15-30 (de MHD)
Primidona	PRM	18 - 20	2	10 - 20 (de PB)
Tiagabina	TGB	15-30 (60) mg/día	3	5 - 70
Topiramato	TPM	5-10	2	2 - 5 (10)
Valproato	VPA	30 - 40	2	50 - 100
Vigabatrina	VGB	50 - 80	2	5 - 10 (15)

presentación en suspensión para niños; 2 tomas diarias; disponibilidad de valproato parenteral.

- **Inconvenientes:** cinética dosis dependiente decreciente, por saturación de la unión del fármaco a las proteínas plasmáticas; metabolitos activos; interacciones farmacocinéticas; efectos adversos digestivos (náuseas, vómitos), cosméticos (alopecia), neurológicos (temblor), hematológicos (trombopenia, reducción del factor VIII) y hormonales (obesidad, amenorrea).

VIGABATRINA (Sabrilex[®])

- **Ventajas:** cinética muy favorable; dos tomas diarias; eficaz en pacientes con crisis parciales y en niños con espasmos, especialmente cuando el síndrome de West es secundario a una esclerosis tuberosa; solo interacciona ligeramente con fenitoína.
- **Inconvenientes:** aumento del peso corporal y del apetito, especialmente cuando se asocia con valproato; cuadros psicóticos ocasionales; reducción periférica del campo visual, cuya frecuencia y factores de riesgo se desconocen, que parece irreversible en algunos casos, y que no puede objetivarse en niños pequeños o que no colaboren, al no poderse realizar una campimetría.

LAMOTRIGINA (Crisomet®, Labileno®, Lamictal®)

- **Ventajas:** 2 tomas diarias o 1 toma diaria en monoterapia; amplio espectro, eficaz en niños con crisis parciales y/o con crisis generalizadas, también en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut; estimulante, no depresor.
- **Inconvenientes:** instauración muy lenta, a lo largo de 8 semanas, para evitar exantemas, que pueden ser muy severos, reacción idiosincrática que ocurre con mayor frecuencia si existen estos factores: administración simultánea de lamotrigina y de valproato, instauración brusca de dosis altas de lamotrigina. Por otra parte, las concentraciones séricas de lamotrigina son modificadas por fármacos inductores enzimáticos, lo que complica sensiblemente su dosificación en politerapia y justifica la existencia de diversas formas de presentación del fármaco.

GABAPENTINA (Neurontin®)

- **Ventajas:** eficaz en pacientes con crisis parciales; cinética muy favorable, muy próxima a la del antiepiléptico ideal; ausencia de interacciones farmacocinéticas; posibilidad de rápida introducción del fármaco, en muy pocos días; buena tolerabilidad.
- **Inconvenientes:** cinética dosis dependiente decreciente según la cual, cuanto más dosis se administra del fármaco, menos cantidad se absorbe, por saturación de los mecanismos transportadores en la mucosa intestinal. Esto tiene la ventaja de prevenir posibles intoxicaciones por dosis excesivas, pero obliga a aumentar sensiblemente la dosis diaria de gabapentina.

TOPIRAMATO (Topamax®)

- **Ventajas:** cinética bastante favorable, con interacciones de escasa repercusión clínica; dos tomas diarias; amplio espectro terapéutico, eficaz en pacientes de todas las edades y con todo tipo de crisis, también en los niños con espasmos, con síndrome de Lennox-Gastaut, con epilepsias mioclónicas severas o con epilepsias multifocales, que son los prototipos de las epilepsias más refractarias. Existe forma dispersable para la infancia.
- **Inconvenientes:** cuando se introduce rápidamente o se administran dosis elevadas, pueden afectarse negativamente las funciones cognitivas, concretamente la habilidad verbal, por lo que se recomienda ajustar la

dosis final lentamente, a lo largo de 8 semanas; reducción del peso corporal durante los 6 primeros meses de tratamiento; parestesias en manos y pies, más frecuentes en monoterapia. A largo plazo, riesgo ligero de litiasis renal en personas predispuestas.

TIAGABINA (Gabitril®)

- **Ventajas:** eficaz en pacientes con crisis parciales.
- **Inconvenientes:** para mejorar la tolerabilidad inicial sobre sistema nervioso central debe introducirse lentamente, a lo largo de 8 semanas. Por otra parte, debido a sus características farmacocinéticas, la tiagabina debe repartirse en 3 tomas diarias.

OXCARBAZEPINA (Trileptal®)

- **Ventajas:** eficaz en pacientes de todas las edades con crisis parciales, también en algunos en los que fracasa la carbamazepina; cinética lineal muy favorable; 2 tomas al día; induce exantemas con mucha menos frecuencia que la carbamazepina, a la que incluso puede sustituir en el 70% de casos cuando se produce dicha hipersensibilidad; interacciones farmacocinéticas poco intensas, relativamente cómoda cuando se administra en politerapia; sin efectos adversos hematológicos.
- **Inconvenientes:** hiponatremia ocasional, tanto más frecuente cuanto mayor la edad del paciente, por lo que resulta excepcional en los niños.

LEVETIRACETAM (Keppra®)

- **Ventajas:** es el antiepiléptico con mejor perfil farmacocinético; ausencia de interacciones farmacocinéticas; cinética lineal; dos dosis diarias; eficaz en pacientes con crisis parciales; posible eficacia en pacientes con crisis generalizadas (idiopáticas, mioclónicas, síndrome de Lennox-Gastaut).
- **Inconvenientes:** aprobada su utilización en España solamente en pacientes con más de 16 años de edad.

PAUTA DE ADMINISTRACIÓN DEL FÁRMACO

Una vez seleccionado el fármaco antiepiléptico, la **dosis diaria** del mismo se concreta tomando como referencia el peso corporal del niño o del adolescente, como se indica en

la tabla I, en donde se expresa también el número diario de tomas y el nivel plasmático terapéutico establecido o sugerido en cada antiepiléptico.

El **número diario de tomas** depende de la eliminación del fármaco y de los efectos adversos relacionados con cada toma. Adoptar un ritmo horario rígido no es necesario ni aconsejable, porque induce ansiedad y reduce la calidad de vida de los pacientes, además de que no tiene ninguna justificación farmacocinética. Por esto, pero también para mejorar el cumplimiento terapéutico y la tolerabilidad digestiva inicial, se recomienda la toma de todos los antiepilépticos **durante las principales comidas**, es decir, en el desayuno o en la cena en los fármacos que pueden tomarse una sola vez al día (fenobarbital, fenitoína, valproato retardado), en el desayuno y en la cena en casi todos los antiepilépticos, y en el desayuno, comida y cena en los que deben repartirse en 3 tomas diarias, concretamente, gabapentina y tiagabina. Algunos niños con carbamazepina dosificada 2 veces al día tienen sensación de mareo, visión borrosa o diplopía una o dos horas después de tomar el fármaco, que desaparecen al repartir la dosis total diaria en 3 tomas.

Nunca deben observarse horarios rígidos, debiendo administrarse el fármaco en las comidas, con independencia del horario de las mismas y de los cambios de horarios a lo largo de los días de la semana. Cuando recidivan las crisis epilépticas no debe achacarse el fracaso a la flexibilidad horaria de las tomas del fármaco, sino a la ineficacia del mismo o de la dosis recomendada hasta ese momento.

Nunca debe administrarse la dosis completa desde el primer día, porque se inducen inevitablemente efectos adversos de tipo digestivo –náuseas, vómitos–, neurológico –somnolencia, mareo, ataxia– o alérgico –exantemas– que motivarán, por otra parte, la desconfianza a ese y a otros fármacos que puedan administrarse posteriormente.

Se debe comenzar con una dosis diaria, generalmente en la cena, para que los efectos adversos, si se producen, coincidan con el sueño nocturno. Esa dosis inicial debe ser, aproximadamente, la quinta o la cuarta parte de la dosis total prevista, y se mantendrá durante 3 a 7 días, dependiendo de la tolerabilidad individual del niño y del fármaco seleccionado, aumentándose después en la misma proporción cada 3-7 días, repartiendo la dosis total en dos o en tres tomas diarias, en función de cada fármaco, hasta llegar a la dosis final calculada. Lamotrigina, tiagabina y topira-

mato precisan un escalonamiento más lento de las dosis, cada 1 ó 2 semanas, de modo que suelen emplearse alrededor de 8 semanas para llegar a la dosis total calculada con dichos fármacos.

INFORMACIÓN AL PACIENTE Y A SUS PADRES

El cumplimiento del tratamiento antiepiléptico y, en gran parte, el éxito del mismo, depende de que el paciente y sus familiares reciban suficiente información sobre los siguientes aspectos:

- 1. Naturaleza de la enfermedad epiléptica** y su pronóstico en la actualidad, controlable y “curable” en la mayor parte de casos. Evidentemente, el pronóstico está relacionado estrechamente con el síndrome epiléptico del paciente, debiendo considerarse mal pronóstico a corto y a largo plazo en los niños con síndrome de West, síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia multifocal o epilepsia mioclónica severa; pronóstico reservado, en principio, en los pacientes con epilepsias parciales criptogénicas o sintomáticas; y pronóstico bueno o excelente en niños con epilepsias idiopáticas, como las ausencias o la epilepsia rolándica.
- 2. Evitar factores desencadenantes de las crisis**, cuando éstos han sido identificados en la anamnesis: privación de sueño, hiperventilación, y la televisión o los videojuegos en niños con fotosensibilidad.
- 3. Tipo de vida y actividades** que se pueden realizar hasta conseguir la supresión de las crisis, y después de alcanzar dicho objetivo. La mayor parte de los niños y de los adolescentes con epilepsia no sólo pueden, sino que deben hacer vida normal, como cualquier otro sin epilepsia de la misma edad y con análogo cociente intelectual. De hecho, la actividad durante el tiempo libre es casi tan importante como el control clínico de las crisis, de modo que a los niños con epilepsia, en general, se les debe de exigir el mismo esfuerzo físico e intelectual que a los de su misma edad cronológica y similar inteligencia.
- 4. Evitar el alcohol**, porque induce crisis epilépticas, reduce la eficacia de los fármacos y aumenta la toxicidad de los mismos. Es una de las pocas prohibiciones justificadas en los adolescentes con epilepsia, cuyos hábitos

sociales potencian en la actualidad el consumo de alcohol. El etanol que tienen como excipiente numerosas presentaciones farmacéuticas, no debe motivar nunca la alarma ni la contraindicación para su administración, puesto que cantidades tan pequeñas de alcohol no pueden ocasionar ningún problema para las personas con epilepsia.

5. **Peculiaridades del fármaco seleccionado**, informando de los efectos favorables y de los efectos adversos potenciales que pueden producirse durante el proceso de instauración del mismo (por ejemplo, irritabilidad con fenobarbital, primidona o gabapentina; náuseas o vómitos con valproato; somnolencia con benzodiazepinas) y durante el tratamiento crónico (por ejemplo, alopecia con valproato, aumento de peso o reducción concéntrica del campo visual con vigabatrina, reducción del peso con topiramato, irritabilidad con gabapentina o tiagabina).
6. **Importancia del cumplimiento riguroso del tratamiento** y las consecuencias del olvido de las tomas de la medicación, potenciando los procedimientos para mejorar dicho cumplimiento: adaptar el número de tomas diarias al horario académico, tomar el fármaco siempre durante las comidas principales, repartirlo en el menor número posible de tomas diarias, utilizar estuches pastilleros de una semana de duración –especialmente durante los viajes-. Si se **olvida alguna dosis** debe tomarse en cuanto se identifica dicho olvido, o asociarse con la dosis siguiente, de modo que siempre se respete la dosis total diaria del fármaco. Cuando se produce un vómito, si no han transcurrido 30 minutos desde la toma del antiepiléptico, seguramente se habrá expulsado con el vómito, de modo que es conveniente repetir la toma de esa dosis.
7. **Carácter prolongado del tratamiento**, informando de que va a tener una duración de, al menos, 2 ó 3 años *a partir de la última crisis*, que no es lo mismo que a partir del inicio del tratamiento, argumento que debe recordarse también para estimular a que el paciente tome regularmente la medicación, de modo que el incumplimiento de la misma no motive nuevas crisis y el comienzo, de nuevo, a contabilizar los 3 años sin crisis.
8. Posibilidad de **interacciones** del fármaco antiepiléptico con otros fármacos que puedan emplearse a lo largo del tratamiento crónico, por ejemplo, carbamazepina y eritromicina, valproato y ácido acetilsalicílico. Si se dan dos fármacos antiepilépticos simultáneamente, interacciones potenciales entre los mismos.
9. Facilitar a los familiares **canuletas de diazepam** (Stesolid®), de 5 mg para los niños menores de 2 años, o de 10 mg para los niños mayores de 2 años y para los adolescentes, para su aplicación inmediata por vía rectal en caso de que se produzca una crisis convulsiva. Aunque se trate de un niño con poco riesgo de padecer nuevas crisis, disponer en casa de canuletas de Stesolid® reduce considerablemente la ansiedad familiar. Por otra parte, si se produce una crisis convulsiva, su efecto inmediato al aplicarla por vía rectal anula prácticamente el riesgo de que la crisis se prolongue en forma de estado convulsivo.
10. **Información por escrito**, mediante folletos o libros de divulgación inteligibles, en los que se eliminen los mitos existentes todavía en torno a las epilepsias, insistiendo en que la epilepsia no es una enfermedad mental, pocas veces es hereditaria, generalmente se controla y se cura, no precisa tratamiento de por vida, así como que los fármacos antiepilépticos no son tóxicos cuando se administran con dosis adecuadas, y que las personas con epilepsia son, en su mayor parte, personas absolutamente normales.
11. Facilitar esa **información a los profesores**, aunque debiendo valorarse en cada caso concreto si ello es oportuno y, en caso afirmativo, cómo y cuándo debe darse dicha información.
12. Informar acerca de la **periodicidad y del tipo de controles** que se van a realizar a lo largo del tratamiento, y del significado de los mismos, tanto de los controles clínicos como de los hematológicos, niveles plasmáticos y registros EEG, o de otros estudios complementarios, por ejemplo, los estudios neurorradiológicos (escáner, resonancia magnética cerebral).
13. Indicar la forma en que deben ser anotadas las crisis y los efectos adversos, utilizando un **calendario de crisis** cuando éstas sean muy frecuentes y/o de diversos tipos.
14. Comentar respecto a **otras alternativas terapéuticas**, aunque no estén indicadas en el paciente o en ese momento: dieta cetógena, estimulación vagal, cirugía.

Si no se informa desde el principio, serán preguntas que surgirán en los controles sucesivos, pudiendo dar la impresión de que se ha ocultado una información, averiguada al margen de nuestra tutela. Siempre debe comentarse desde el principio acerca de la cirugía de la epilepsia, informando de las indicaciones de la misma, que suelen ser excepcionales, aproximadamente en 1 de cada 100 pacientes con epilepsia, así como de los resultados de la cirugía, que suprime las crisis solamente en el 78% de niños y de adolescentes con cirugía del lóbulo temporal, y en el 54% con cirugía extratemporal.

15. Potenciar la **calidad de vida** del paciente y de sus familiares eliminando la sensación de estigma, potenciando la autoestima, evitando la sobreprotección y el rechazo, fomentando la relación social, estimulando las expectativas académicas y potenciando la autonomía personal.
16. **Información complementaria** en cada caso concreto. Por ejemplo, en los adolescentes suele ser muy importante la **conducción de vehículos**, por lo que deben estar informados de que pueden optar al carnet de conducir cuando haya transcurrido un año desde la última crisis clínica, aunque tomen medicación antiepiléptica.
17. Otras limitaciones no suelen tener ningún sentido. Por ejemplo, no debe eliminarse nada de la **dieta** diaria, tampoco el café ni el chocolate. La observación de **televisión** y la utilización de videojuegos tiene las mismas limitaciones que en cualquier otro niño o adolescente sin epilepsia, salvo en los pocos casos con crisis relacionadas con fotosensibilidad, que son identificados fácilmente durante el registro del EEG, mediante la detección de respuestas fotoparoxísticas con la estimulación luminosa intermitente.

PRIMER CONTROL CLÍNICO DEL PACIENTE

El primer control se debe realizar, habitualmente, a las **cuatro semanas de haberse alcanzado la dosis total** calculada al instaurar el tratamiento. En ese momento, todos los antiepilépticos tienen un nivel plasmático estable, que puede conocerse al mismo tiempo que se obtiene información sobre la eficacia y la tolerabilidad del fármaco, habiendo desaparecido, si los hubo, los efectos adversos relacio-

nados con la introducción paulatina del fármaco, la mal llamada "titulación", término no castellano que debe ser sustituido por "ajuste de dosis".

Durante este control se lleva a cabo la primera **determinación del nivel plasmático del antiepiléptico**, con extracción de sangre venosa antes de la dosis de la mañana, aproximadamente 12 horas después de la dosis de la noche. La observación de este horario de extracción de la muestra sanguínea es especialmente importante en fármacos de vida media corta, como valproato o carbamazepina, pero es práctico adoptarlo para todos los antiepilépticos, dado que los rangos terapéuticos de los mismos hacen referencia a los niveles plasmáticos mínimos.

Con la información sobre la eficacia y la tolerabilidad del fármaco, y con el dato del nivel plasmático alcanzado, se mantiene o se modifica la dosis, procurando que el nivel sérico esté dentro del rango terapéutico para que, teóricamente, sea menor el riesgo de nuevas crisis por niveles séricos insuficientes, o de efectos adversos por niveles séricos excesivos.

CONTROLES PERIÓDICOS A LO LARGO DEL TRATAMIENTO

Los controles sucesivos se efectúan con la frecuencia adecuada para ajustar la dosis definitiva del fármaco, entendiéndose como tal la dosis que consigue el control total de las crisis sin producir efectos adversos.

Es importante que los controles los realice siempre el mismo médico, para potenciar su relación con el paciente y con sus padres, y facilitar así la aceptación de la enfermedad y el cumplimiento del tratamiento. Por otra parte, el médico debe mostrar una disponibilidad permanente, de modo que el paciente y sus familiares puedan acceder a él por teléfono si surgen dudas, complicaciones o cuestiones antes de la fecha concertada para el control.

Los controles se suelen realizar **cada 3 ó 6 meses**, dependiendo de cada caso individual, valorando en cada uno de ellos:

1. **Eficacia:** frecuencia y características de las crisis, o ausencia de las mismas.
2. **Efectos secundarios:** cambios favorables o desfavorables relacionados con el fármaco administrado.

3. **Calidad de vida:** aspecto fundamental, porque el paciente puede estar sin crisis y sin efectos adversos, pero puede tener limitaciones en su relación social, académica o familiar. Estos aspectos se pueden detectar más fácilmente cuando se utilizan cuestionarios de calidad de vida, como el QOLIE-10 en adolescentes y el CAVE en niños.
4. **Nivel plasmático del antiepiléptico,** que se suele determinar en las siguientes circunstancias:
 - Para individualizar la dosis del fármaco.
 - Cuando se desea verificar el cumplimiento terapéutico.
 - Cuando se refieren o se detectan efectos adversos.
 - Cuando se asocian otros fármacos, antiepilépticos o no, para prevenir la pérdida de eficacia o la inducción de toxicidad.
 - Cuando se modifica sustancialmente el peso corporal del paciente.
5. **Hematología y bioquímica:** antes de iniciar el tratamiento crónico es conveniente conocer la tasa de leucocitos cuando se va a administrar carbamazepina, de plaquetas y transaminasas cuando se va a administrar valproato; y la natremia con oxcarbazepina. Esos parámetros pueden controlarse en tratamientos crónicos al mismo tiempo que se determinan los niveles plasmáticos, pero no con frecuencia mayor. De hecho, son frecuentes las fluctuaciones caprichosas de las transaminasas cuando se administran antiepilépticos, especialmente con valproato, normalizándose las mismas a pesar de que el fármaco se mantenga e incluso se aumente de dosis. De modo que no es conveniente ni oportuno efectuar rutinariamente esos controles hematológicos.
6. **Electroencefalograma:** cuando la evolución clínica es buena, se hace un registro EEG cada año, frecuencia que se incrementa en las personas con epilepsias rebeldes al tratamiento. Si la colaboración no es buena, como en los niños pequeños o en las personas con retraso mental, es necesario hacer los registros EEG durante el sueño espontáneo, puesto que los EEG durante la vigilia suelen estar muy artefactados y no deben utilizarse como elementos diagnósticos. En realidad, en todos los pacientes es conveniente hacer algún registro EEG de sueño de varias horas de duración, con objeto de tener la

mayor información posible de su cuadro electroclínico. Por otra parte, debe subrayarse a los pacientes y familiares que la mejoría o el empeoramiento de la epilepsia depende de la evolución de las crisis, de la tolerabilidad del fármaco y de la calidad de vida, de modo que es un error hacer el comentario, todavía frecuente en la actualidad, de que el EEG “ha mejorado o ha empeorado”, y todavía es más absurdo el modificar la pauta terapéutica o el juicio pronóstico tomando como referencia el patrón EEG.

CAMBIO DE TRATAMIENTO Y POLITERAPIA

Cuando el primer antiepiléptico es ineficaz o produce efectos adversos intolerables, se sustituye por otro, también en monoterapia, aumentando progresivamente las dosis del mismo, con una metodología análoga a cuando se instauró el primer fármaco. Si el segundo antiepiléptico es eficaz, se reduce la dosis del primero progresivamente y se anula. No tiene sentido el mantener un fármaco que se mostró ineficaz, puesto que la politerapia potencia el riesgo de toxicidad y dificulta la valoración adecuada de la eficacia y de la tolerabilidad.

Cuando fracasan dos o tres fármacos en monoterapia, se asocian dos antiepilépticos, ajustando las dosis de ambos en función de las **interacciones** que puedan producirse. Las normas básicas de la politerapia son las siguientes:

- No administrar más de 2 antiepilépticos simultáneamente.
- Asociar fármacos antiepilépticos con diferentes mecanismos de acción.
- Asociar fármacos con espectros de acción complementarios (Figura 1)
- Evitar la asociación de fármacos con interacciones farmacocinéticas (Figura 2).
- Evitar la asociación de fármacos con interacciones farmacodinámicas negativas.
- Controlar las interacciones mediante la determinación de los niveles séricos de ambos fármacos, análisis que se debe realizar al mes de alcanzar las dosis previstas con ambos fármacos, porque entonces pueden valorarse simultáneamente la eficacia y la tolerabilidad de esa asociación de fármacos.

INTERACCIONES CON FÁRMACOS NO ANTIEPILÉPTICOS

Es necesario informar de las interacciones potenciales de los fármacos antiepilépticos para evitar efectos tóxicos, tanto cuando otros fármacos aumentan los niveles plasmáticos del antiepiléptico y pueden inducirse efectos tóxicos, como para prevenir el riesgo de nuevas crisis cuando se reducen los niveles plasmáticos. Las interacciones más frecuentes son las siguientes:

- Isoniazida, sulfamidas, cloranfenicol, cimetidina, omeprazol y propoxifeno aumentan los niveles plasmáticos de fenitoína. Rifampicina reduce los niveles de fenitoína. Fenilbutazona aumenta la concentración libre de fenitoína, sin alterar su concentración total. La ingesta aguda de alcohol aumenta los niveles de fenitoína, mientras que el alcoholismo crónico los reduce.
- Isoniazida, propoxifeno, macrólidos y antagonistas del calcio aumentan los niveles de carbamazepina. La eritromicina aumenta los niveles séricos de la carbamazepina.
- Los salicilatos reducen la concentración total de fenitoína y de valproato sódico, sin alterar o aumentando su concentración libre.
- El ácido fólico reduce los niveles de fenitoína y de fenobarbital.
- Los antihistamínicos y descongestivos nasales potencian la acción sedante del fenobarbital y de las benzodiazepinas.
- Fenitoína, fenobarbital, primidona y carbamazepina reducen los niveles séricos de ácido fólico, vitamina D₃, vitamina K, anticoagulantes orales, ciclosporina y corticoides.
- Fenobarbital, fenitoína, primidona, carbamazepina, topiramato y oxcarbazepina reducen la eficacia de las concentraciones séricas de estrógenos, lo cual debe tenerse en cuenta en adolescentes que toman anticonceptivos orales. No interactúan con anticonceptivos: valproato, clonazepam, clobazam, vigabatrina, lamotrigina, felbamato, gabapentina, tiagabina y levetiracetam.

SUPRESIÓN DEL TRATAMIENTO

La supresión del tratamiento crónico se debe realizar de manera individualizada, valorando las circunstancias de cada caso concreto, y de mutuo acuerdo entre el médico y el paciente o sus familiares, después de informarles de que la tasa media de recidivas al suprimir la medicación está en torno al 25%, es decir, que 1 de cada 4 pacientes va a padecer crisis de nuevo.

De manera general, cuando se alcanzan 3 años sin crisis puede indicarse la supresión del tratamiento antiepiléptico, período de tiempo que se puede reducir a 2 años en niños con ausencias típicas, pero que se prolonga hasta 5 años en pacientes con crisis parciales sintomáticas, y hasta 10 años o más en los que padecen una epilepsia mioclónica juvenil.

La mayor parte de las recidivas se producen cuando se está procediendo a la reducción de la dosis del fármaco, y casi todos los pacientes vuelven a controlarse tomando de nuevo la misma dosis del mismo fármaco que había sido eficaz anteriormente. Las recidivas suelen ser menos frecuentes cuando se reduce lentamente la dosis: el 20% de la dosis total en los 3 primeros meses, otro 20% durante los 3 meses siguientes y, después, 20% cada 2 meses, prolongándose la supresión del tratamiento durante 9 ó 12 meses. Si el paciente está tomando dos fármacos, se anula primero el teóricamente menos eficaz o más tóxico, y después el que consiguió el control definitivo de las crisis, cada uno de ellos a lo largo de un año.

BIBLIOGRAFÍA

- Armijo JA, Herranz JL. Fármacos antiepilépticos. *Medicine* 1998; 7: 4605-4616.
- Herranz JL, Casas C. Escala de calidad de vida del niño con epilepsia (CAVE). *Rev Neurol* 1996; 24: 28-30.
- Herranz JL (editor). IV Curso de actualización de las epilepsias. *Rev Neurol* 1997; 25 (Suplemento 4): S335-S452.
- Herranz JL (editor). Vivir y comprender la epilepsia. 2ª edición. Madrid: NILO; 1999.
- Herranz JL (editor). V Curso de actualización de las epilepsias. *Rev Neurol* 2000; 30 (Suplemento 1): 1-160.
- Herranz JL (editor). VI Curso de actualización de las epilepsias. *Rev Neurol* 2002; 35 (Suplemento 1): 1-155.

Revisión

Déficit de hierro en los dos primeros años de vida y alteraciones de la conducta y del aprendizaje

M^a J. LOZANO DE LA TORRE

Unidad de Lactantes. Hospital Universitario M. de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Santander

RESUMEN

El déficit de hierro es la carencia nutricional más frecuente en lactantes y niños pequeños pertenecientes a países industrializados. Diversos estudios han demostrado una relación causal entre anemia ferropénica y alteraciones del desarrollo mental y motor, que persisten tras el tratamiento y que repercuten en el aprendizaje en edad escolar. En este artículo se hace una revisión actual del tema y se recuerdan las recomendaciones para prevenir el déficit de hierro.

Palabras clave: Déficit de hierro; Alteraciones de la conducta y del aprendizaje; Prevención.

ABSTRACT

Iron deficiency is the most frequent nutritional deficit in infants and small children within industrialized countries. Several studies have demonstrated a causal relationship between iron deficiency and mental and motor development disorders that persist after treatment and that have a repercussion on learning in school aged subject. In this article, a up-dated review is made of the subject and the recommendations to prevent iron deficiency are recalled.

Key words: Iron deficiency; Behavior and learning disorders; Prevention.

INTRODUCCIÓN

La deficiencia de hierro constituye la carencia nutricional más frecuente en niños pequeños pertenecientes a países industrializados⁽¹⁾.

Una de las consecuencias más inquietantes del déficit de hierro en la primera infancia es su posible relación con los trastornos de la conducta y del desarrollo psicomotor. En los dos primeros años de edad, esta consecuencia del déficit de hierro es especialmente preocupante, ya que el desarrollo de los procesos mentales y motores coincide con el periodo de la vida en que el déficit de hierro es más frecuente (6-24 meses de edad)⁽²⁾. Por ello, el déficit de hierro en el lactante puede tener consecuencias más serias y menos reversibles que cuando ocurre en épocas más tardías de la vida⁽³⁾.

En los últimos 30 años distintos estudios realizados en niños menores de 2 años han encontrado una asociación entre anemia ferropénica y puntuaciones bajas en los tests de desarrollo mental y motor, como la escala de Bayley y el test de Denver, incluso después de tener en cuenta factores relacionados con el nacimiento, nutrición, antecedentes familiares, coeficiente intelectual de los padres y ambiente del hogar⁽³⁻⁹⁾.

Las primeras publicaciones a finales de los 70 e inicio de los 80, referían que las alteraciones se evidenciaban en niños con carencia de hierro incluso en ausencia de anemia. Sin embargo, posteriores estudios demostraron que solamen-

Correspondencia: M^a J. Lozano de la Torre. Dpto. Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Facultad de Medicina. Cardenal Herrera Oria s/n. 39011 SANTANDER. *Correo electrónico:* lozanomj@unican.es

Recibido: Septiembre 2002. *Aceptado:* Septiembre 2002

te cuando el déficit de hierro condiciona una anemia ferropénica, se detectan alteraciones en el desarrollo mental y motor⁽³⁻⁷⁾.

ALTERACIONES DE LA CONDUCTA Y DEL APRENDIZAJE Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Desde el punto de vista clínico es importante conocer si las alteraciones detectadas remiten con el tratamiento con hierro. Estudios en niños menores de 2 años demostraron que después de 3 meses de tratamiento capaz de remitir la anemia ferropénica, persistían las puntuaciones bajas en los tests de desarrollo mental y motor medidas con la escala de Bayley y el test de Denver⁽³⁻⁵⁾. Por el contrario, un estudio controlado con placebo demostró, utilizando el test de Bayley, una notable mejoría en las puntuaciones del desarrollo mental y motor en los niños tratados con hierro en relación al grupo tratado con placebo⁽⁶⁾.

La persistencia tras un tratamiento con hierro capaz de corregir la anemia, de puntuaciones bajas en los test de desarrollo mental y motor observada en algunos estudios, sugiere que la corrección de la anemia es insuficiente para remitir las alteraciones de la conducta y del desarrollo en la mayoría de los lactantes anémicos^(3-5,7) lo que podría indicar que la anemia ferropénica en el lactante tiene consecuencias irreversibles⁽⁷⁾. Otra posible explicación a la falta de respuesta al tratamiento es que, además del déficit de hierro, otros factores ambientales y/o no identificados, sean los responsables de la alteración del desarrollo mental y motor⁽⁷⁻⁹⁾.

DÉFICIT DE HIERRO Y ALTERACIONES DEL APRENDIZAJE EN EDAD ESCOLAR

Un aspecto particularmente interesante es conocer si el déficit de hierro durante los dos primeros años de la vida tiene consecuencias negativas sobre el aprendizaje en edad escolar. En este sentido, estudios longitudinales iniciados en niños menores de 2 años, demostraron que los niños que fueron anémicos a la edad de 12 meses y que se trataron adecuadamente, presentaban, en relación con niños con un estado férrico normal a la edad de 1 año, un peor rendimiento escolar⁽¹⁰⁻¹³⁾ que persistía incluso a la edad de 11 y 14 años⁽¹⁴⁾.

Estos estudios longitudinales indican la persistencia de un déficit cognoscitivo en niños que presentaron anemia durante el primer año de vida después de recibir un tratamiento adecuado⁽¹⁰⁻¹⁴⁾. A pesar de estos hallazgos, continúa el importante reto de demostrar si la disminución de la capacidad cognitiva se debe únicamente a una anemia ferropénica, ya que es evidente que el déficit de hierro se asocia con condiciones sociales, económicas y biomédicas desfavorables⁽⁷⁻⁹⁾.

Grantham y McGregor, tras una amplia revisión de los estudios del efecto del déficit de hierro sobre el desarrollo cognitivo en niños, señalan que permanece inexplicado si las alteraciones del desarrollo en niños con déficit de hierro puede deberse a condiciones sociales desfavorables, a un daño irreversible o si se solucionan con el tratamiento, y sugieren que es necesario realizar más estudios aleatorios antes de emitir conclusiones definitivas⁽⁹⁾. En esta misma línea, Logan señala que antes de determinar si existe relación causal entre el déficit de hierro y las alteraciones del aprendizaje, se necesitan estudios con seguimiento a largo plazo⁽¹⁹⁾.

PREVENCIÓN DEL DÉFICIT DE HIERRO

En los últimos años algunos estudios realizados de forma aleatoria concluyen que la prevención del déficit de hierro mediante la administración de fórmulas suplementadas, produce un efecto beneficioso limitado o transitorio sobre el desarrollo mental y motor⁽¹⁵⁻¹⁸⁾.

Sin embargo, dado que el déficit de hierro continúa siendo la carencia nutricional más frecuente en los países industrializados, con una especial vulnerabilidad en lactantes en el segundo semestre de vida, deberemos esforzarnos en su prevención⁽²⁰⁾.

Entre las estrategias y recomendaciones actuales para la prevención del déficit de hierro en este grupo de edad se aconseja mantener la lactancia materna, evitar el consumo de leche de vaca fresca en el primer año de vida e incluir en la dieta alimentos que contengan hierro heme, como la carne, además de aquéllos que favorezcan la absorción del hierro no heme, como productos ricos en ácido ascórbico⁽²⁰⁾. Los lactantes mayores de 5-6 meses que no sean amamantados, deben consumir fórmulas suplemen-

tadas con hierro, al menos durante el primer año de vida^(21,22) ya que su uso ha contribuido de forma considerable a disminuir la incidencia de anemia ferropénica en EE.UU.^(22,23) y Europa⁽²⁴⁾.

BIBLIOGRAFÍA

- Booth IW, Aukett MA. Iron deficiency anaemia in infancy and early childhood. *Arch Dis Child* 1997; **76**:549-554.
- Ziegler EE, Fomon SJ, Nelson SE, Rebouche CJ, Edwards BB et al. Cow milk feeding in infancy: Further observations on blood loss from the gastrointestinal tract. *J Pediatr* 1990; **116**:11-18.
- Lozoff B, Brittenham GM, Wolf AW et al. Iron deficiency anemia and iron therapy effects on infant developmental test performance. *Pediatrics* 1987; **79**: 981-995.
- Walter T, De Andraca I, Chadud P, Perales CG. Iron deficiency anemia: adverse effects on infant psychomotor development. *Pediatrics* 1989; **84**:7-17.
- Aukett MA, Parks YA, Scott Ph, Wharton BA. Treatment with iron increase weight gain and psychomotor development. *Arch Dis Child* 1986; **61**:849-857.
- Idjradinata P, Pollit E. Reversal of developmental delays in iron-deficient anemic infants treated with iron. *Lancet* 1993; **341**:571-574.
- Lozoff B, Wolf AW, Jimenez E. Iron-deficiency anemia and infant development: Effects of extended oral iron therapy. *J Pediatr* 1996; **129**: 383-389.
- Booth IW, Aukett MA. Iron deficiency anaemia in infancy and early childhood. *Arch Dis Child* 1997; **76**: 549-554.
- Grantham-McGregor S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr* 2001; **151**: 649S-668S.
- Lozoff B, Jimenez E, Wolf A. Long-term developmental outcome on infants with iron deficiency. *N Eng J Med* 1992; **326**:575-576
- De Andraca I, Walter T, Castillo M, Pino P, Rivera F, Cobo C. Une étude longitudinale sur l'anémie ferriprive infantile et ses effets sur le développement d'enfants en âge de préscolarité. *Documents Scientifiques Guigoz* 1992; **133**:15-19.
- Hurtado EK, Claussen AH, Scott KG Early childhood anemia and mild o moderate mental retardation. *Am J Clin Nutr* 1999; **69**:115-119.
- Pizarro F, Yip R, Dallmann PR, Olivares M, Hertrampf G, Walter T. Iron status with different infant feedings regimes: relevance to screening and prevention of iron deficiency. *J Pediatr* 1991; **118**: 686-692
- Lozoff B, Jiménez E, Hagen J, Mollen E, Wolf A W. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics* 2000; **105**: 351-357.
- Moffatt MEK, Longstaffe S, Besant J, Dureski C. Prevention of iron deficiency and psychomotor decline in high-risk infants through use of iron-fortified infant formula: a randomized clinical trial. *J Pediatr* 1994; **125**:527-523.
- Lozoff B. Does preventing iron-deficiency anemia (IDA) improve developmental test scores? *Pediatr Res* 1997; **39**:136.
- Williams J, Wolff A, Daly A, MacDonald A, Aukett A, Booth I W. Iron supplemented formula milk related to reduction in psychomotor decline in infants from inner city areas: randomised study. *Br Med J* 1999; **318**: 693-698.
- Morley R, Abbott R, Fairweather Tait S, MacFadyen U, Stephenson T, Lucas A. Iron fortified follow on formula from 9 to 18 months improves iron status but not development or growth: a randomised trial. *Arch Dis Child* 1999; **81**:247-252.
- Logan S. Commentary: iron deficiency and developmental deficit—the jury is still out. *Br Med J* 1999; **318**:697-698.
- Dallmann PR. Progress in the prevention of iron deficiency in infants. *Acta Paediatr Scand* 1990; supp 365: 28-37.
- ESPGAN Committee on Nutrition. Comment on the content and composition of cow's milk based follow-up formulas. *Acta Paediatr Scand* 1991; **79**:250-254.
- AAP. Committee on Nutrition. The use of whole cow's milk in infancy. *Pediatrics* 1992; **89**:1105-1109.
- Udall JN, Suskind RM. Cow's milk versus formula in older infants: consequences for human nutrition. *Acta Paediatr* 1999; supp 430: 61-67.
- Gill DG, Vincent S, Segal DS. Follow-on formula in the prevention of iron deficiency: A multicentre study. *Acta Paediatr* 1997; **86**: 683-689.

Caso Clínico

Encefalopatía por infección congénita por citomegalovirus

R. CANCHO CANDELA, G. MARTÍN BARRA, I. CARPINTERO MARTÍN, C. URUEÑA LEAL, M.J. SÁNCHEZ MARCOS, J.M. ANDRÉS DE LLANO

Servicio de Pediatría. Hospital Río Carrión. Palencia.

RESUMEN

Introducción: La infección congénita por citomegalovirus (CMV) puede producir secuelas neurológicas. Presentamos tres casos de encefalopatía por CMV prenatal.

Casos clínicos: todos los casos presentaron microcefalia, paresia espástica, déficit intelectual, así como alteración del desarrollo cortical y calcificaciones cerebrales. Dos presentan hipoacusia y uno convulsiones. Un caso fue diagnosticado en el periodo neonatal, detectándose los otros dos por sintomatología neurológica progresiva.

Conclusiones: la infección congénita por CMV debe considerarse en el diagnóstico etiológico de encefalopatía de causa no aparente

Palabras clave: Citomegalovirus; Encefalopatía; Infección congénita; Microcefalia.

ABSTRACT

Introduction: Congenital cytomegalovirus (CMV) infection can produce neurologic sequelae. We report three cases of encephalopathy caused by prenatal CMV.

Clinical cases: All of them presented microcephaly, spastic palsy, intellectual deficit, disorders of cortical development and cerebral calcifications. Two present hearing loss and one, seizures. One case was diagnosed in neonatal period, and the other two were detected because of progressive neurological symptoms.

Conclusions: congenital CMV infection should be considered in encephalopathy with no obvious cause

Key words: Congenital infection; Cytomegalovirus; Encephalopathy; Microcephaly.

INTRODUCCIÓN

La infección congénita por citomegalovirus (CMV) afecta entre el 0,4% y el 2,3% de todos los recién nacidos, siendo la más frecuente de todas las infecciones congénitas⁽¹⁾. La mayor parte son asintomáticas, pero aproximadamente un 10% cursan con sintomatología en el periodo neonatal. En torno a un 10% de los infectados sin sintomatología neonatal muestran secuelas neurológicas a largo plazo, siendo mayores las cifras en los que sí la presentaron⁽¹⁻⁶⁾. Actualmente, la encefalopatía por CMV es la primera causa infecciosa de déficit neurológico.

Presentamos tres casos de encefalopatía secuentes a infección congénita por CMV, con diversa expresividad clínica, comentándose los aspectos más sobresalientes.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Caso 1

Mujer; primera de la serie; antecedente de amenaza de aborto en primer trimestre, e hipertransaminasemia transitoria materna en 2º trimestre. Parto eutócico a las 41 sema-

Correspondencia: R. Cancho Candela. Servicio de Pediatría. Hospital Río Carrión. Avenida de los Donantes de Sangre s/n. 34005 Palencia. *E-mail:* rcancho@hrcr.insalud.es

Recibido: Septiembre 2002. *Aceptado:* Septiembre 2002



Figura 1. Caso1: calcificación asta frontal derecha; atrofia cortical izquierda.

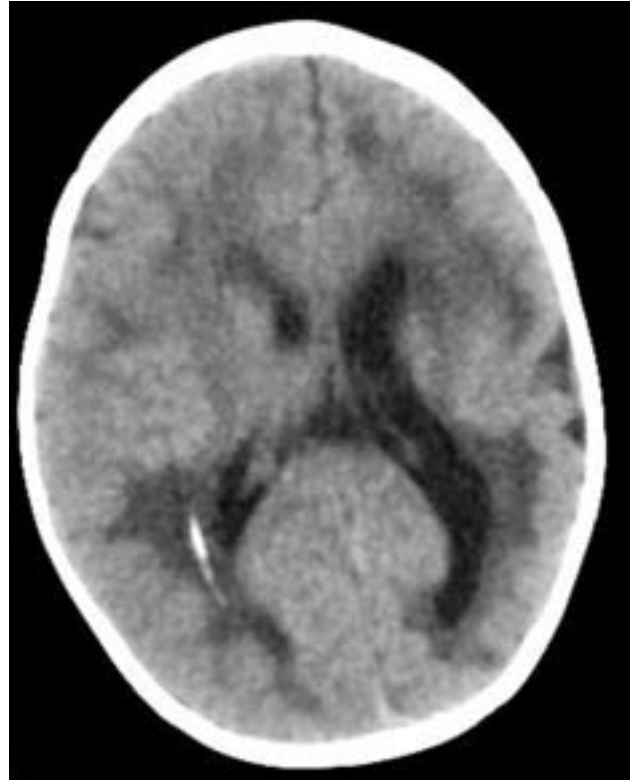


Figura 2. Caso 2: Calcificación lineal en atrio ventricular. Leucoencefalopatía periventricular. Atrofia cortical izquierda.

nas. APGAR: 9/10. Somatometría al nacimiento: peso: 2,450 kg. Talla: 47 cm. Perímetro cefálico: 31 cm. Presentó fiebre y petequias en el periodo neonatal. Todos los estudios analíticos y microbiológicos fueron normales, a excepción de IgM y cultivo celular en orina positivos para CMV. Ambas pruebas se negativizaron en el 6º mes. El fondo de ojo y los potenciales visuales fueron normales. La exploración neurorradiológica se muestra en la figura 1.

A partir del 5º-6º mes de vida se apreció retraso psicomotor, con pobre control cefálico y escasa conexión con el entorno. Asimismo, se objetivó hemiparesia derecha, más evidente en extremidad superior.

Los potenciales auditivos fueron normales en los primeros años de evolución. Sin embargo, a partir de los 6 años ha desarrollado hipoacusia bilateral progresiva. Durante su evolución no ha presentado convulsiones, aunque muestra retraso psicomotor profundo, sin deambulación.

Caso 2

Varón; primero de la serie; antecedente de amenaza de aborto en primer trimestre. Parto eutócico a las 38 semanas,

inducido por retraso de crecimiento intrauterino. APGAR: 9/10. Somatometría al nacimiento: peso: 2,310 kg. Talla: 47 cm. Perímetro cefálico: 31 cm. No presentó alteraciones en exploración física ni sintomatología alguna. Analítica rutinaria sin hallazgos.

A los siete meses es remitido a consulta por retraso psicomotor. Somatometría: peso: 5,700 kg. Talla: 65,5 cm. Perímetro cefálico: 37,5 cm. Se objetiva microcefalia con fontanela puntiforme, mal control cefálico, y pobre conexión con el entorno, así como hemiparesia espástica derecha, más notoria en extremidad superior. El estudio analítico realizado fue normal, (incluyendo transaminasas, serología para toxoplasma, rubéola y herpes, y cariotipo), a excepción de la detección de Ig M y cultivo celular en orina positivos para CMV. La madre presentó también Ig M para CMV positiva. En el EEG se encontró disminución de actividad eléctrica, con ondas de escaso voltaje en zona centrot temporal derecha. El fondo de ojo y los potenciales visuales fueron normales. Los potenciales auditivos objetivaron hipoacusia

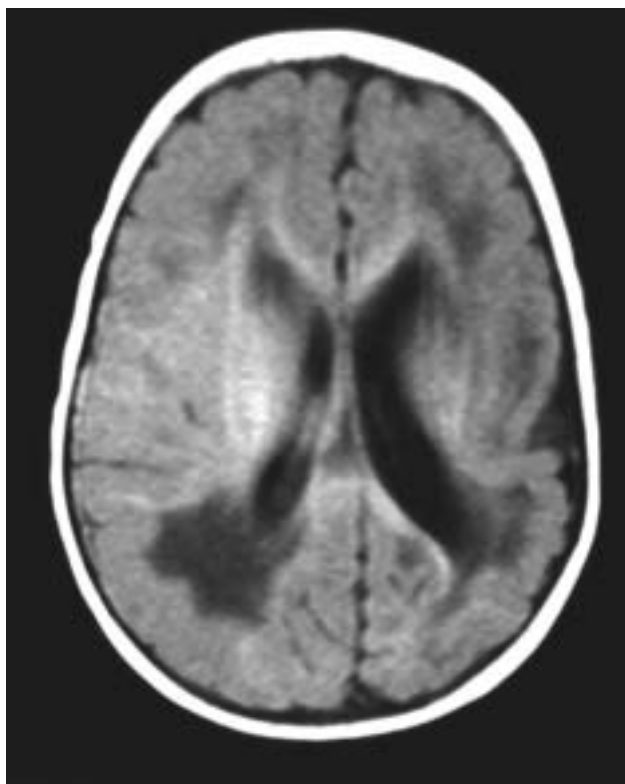


Figura 3. Caso 2: paquigiria y polimicrogiria temporal izquierda; alteración (baja) de señal (T1) de sustancia blanca periventricular.

izquierda. Los hallazgos neurorradiológicos se muestran en las figuras 2 y 3.

A los 8 meses presentó convulsiones generalizadas, de carácter tónico (no espasmos). El EEG mostraba actividad comicial. Las crisis se controlaron con valproato oral, no volviendo a presentarse en la evolución.

El paciente ha mostrado evidentes progresos en el desarrollo psicomotor. En el último control realizado (22 meses) se objetivó deambulación con ayuda, mejoría en la conexión con el entorno y emisión de monosílabos. Presenta cultivo celular en orina para CMV positivo de forma persistente.

Caso 3

Varón; primero de la serie; embarazo normal. Parto eutócico a las 39 semanas. APGAR: 9/10. Somatometría al nacimiento: peso: 2,840 kg. Talla: 50 cm. Perímetro cefálico: 33 cm. Periodo neonatal sin incidencias.

A los nueve meses es remitido a consulta por retraso psicomotor. Se objetiva microcefalia (42 cm), con fontanela pun-

TABLA I. MANIFESTACIONES Y HALLAZGOS CLÍNICOS PRINCIPALES

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
RCIU (peso)	Sí (2,450)	Sí (2,310)	No (2,840)
Sintomatología neonatal	Sí	No	No
Coriorretinitis	No	No	Sí
Hipoacusia	Sí	Sí	No
Microcefalia	Sí	Sí	Sí
Convulsiones	No	Sí	No
Paresia espástica	Sí	Sí	Sí
ADC	Sí	Sí	Sí
Calcificaciones	Sí	Sí	Sí
Retraso intelectual	Sí	Sí	Sí

RCIU: retraso de crecimiento intrauterino

ADC: alteración de desarrollo cortical

tiforme, mal control cefálico, pobre conexión con el entorno, hipotonía axial, y paresia espástica de la extremidad superior izquierda. Los estudios analíticos fueron normales, diagnosticándose infección por CMV tras positividad de Ig M y cultivo celular en orina. La madre presentó también Ig M para CMV positiva. El EEG fue normal, así como los potenciales auditivos. En el fondo de ojo se halló foco macular de coriorretinitis cicatricial en ojo izquierdo. Los hallazgos neurorradiológicos se muestran en la figura 4.

En los tres años de evolución seguidos, el paciente no ha mostrado convulsiones. Sin embargo, muestra un desarrollo psicomotor afectado, sin deambulación y con escasa conexión con el entorno.

DISCUSIÓN

La infección congénita por CMV es una importante causa de déficit neurológico. Una parte de pacientes, cifrada entre un 5 y un 17%, cursan asintomáticos, hasta la aparición de sintomatología neurológica^(1,6). Este hecho puede provocar la existencia de un déficit diagnóstico en algunos casos de sintomatología neurológica de causa no aparentemente aclarada. Los pacientes con diagnóstico de infección en el periodo neonatal tras presentar clínica de la misma son susceptibles de vigilancia al considerarse un grupo de alto riesgo neurológico.

Se ha planteado la posibilidad de “screening” serológico

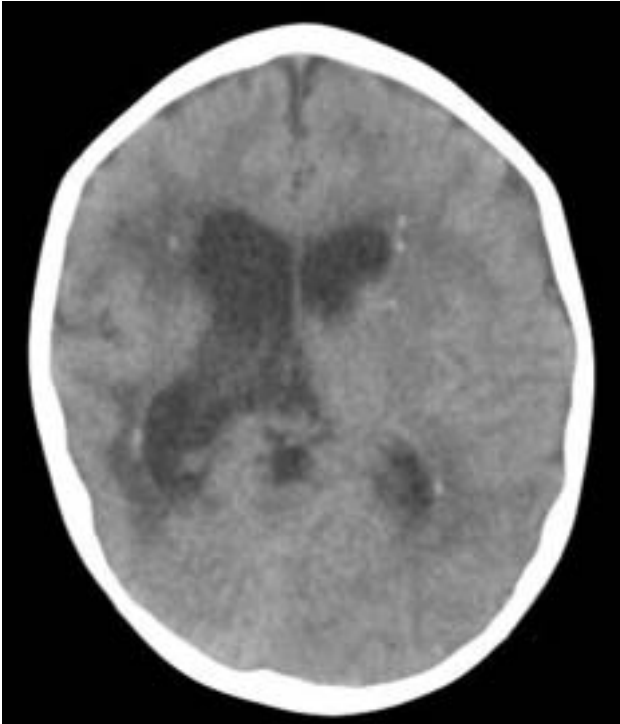


Figura 4. Caso 3: atrofia cortical temporal derecha; dilatación ventricular derecha; calcificaciones periventriculares.

de CMV durante la gestación, comprobándose aparición de Ig M materna como diagnóstico de infección activa^(7,8). La utilidad de la detección precoz de infección materna por CMV es discutible respecto pronóstico y seguimiento del niño.

Los pacientes 2 y 3 fueron diagnosticados en el segundo semestre de vida. Puede objetarse en el 2º caso que éste presentó un retraso de crecimiento intrauterino de grado III (con afectación de talla, peso y perímetro cefálico), aunque leve (peso: 2,350 kg). No se consideró en el periodo neonatal la posibilidad de serología para CMV ni otra prueba complementaria. Barkovich presentó una serie de once encefalopatías por CMV, siendo cuatro de ellas diagnosticadas tras los 4 meses de edad⁽⁹⁾.

Se han buscado factores de riesgo predictivos de déficit neurológico en pacientes identificados como infectados congénitamente por CMV y sin sintomatología neurológica inicial. Noyola mostró en una cohorte de 41 pacientes que la presencia de microcefalia relativa al peso (-2 DS) al nacimiento era el dato más específico de futuro déficit neurológico, siendo una TAC cerebral alterado el más sensible⁽¹⁰⁾.

La sordera no se encontró asociada significativamente a encefalopatía. En un seguimiento de 10 años de 44 pacientes, Ivarsson mostró que los pacientes infectados sin sintomatología neurológica al finalizar su primer año de vida, no muestran déficit posterior⁽¹¹⁾.

El CMV es un virus neurotrópico. La naturaleza de las lesiones cerebrales se ha relacionado con alteraciones vasculares (disminución de perfusión focal)⁽¹²⁾. El momento de la infección parece determinar el grado de afectación; las lesiones más extensas suelen encontrarse en infecciones previas a las 20 semanas de gestación⁽⁹⁾.

Las alteraciones encefálicas halladas en la encefalopatía por CMV suelen centrarse en cuatro posibles aspectos: 1) alteraciones de desarrollo cortical (ADC); 2) alteraciones de sustancia blanca; 3) calcificaciones intracraneales; 4) hipoplasia cerebelosa.

Las ADC se deben a alteraciones de migración y multiplicación neuronal. Las debidas a CMV son variadas en intensidad, extensión y localización, según el momento de la infección, como se ha comentado. Se han comunicado casos de lisencefalia, paquigiria, polimicrogiria o esquisencefalia^(9,13-16). Parece existir cierta predilección en la afectación temporal, en particular del hipocampo.

La leucomalacia y las alteraciones de mielinización suelen estar asociadas a la existencia de ADC. La presencia de alteración de sustancia blanca contribuye a la aparición de espasticidad, mientras que las ADC se relacionan más con hipotonía^(9,13).

Las calcificaciones más frecuentemente halladas son periventriculares y se cree que suelen ser debidas a hemorragia⁽⁹⁾.

La hipoplasia cerebelosa es un hecho frecuente en las series, pero su significación clínica es incierta⁽⁹⁾.

Solo uno de nuestros pacientes ha presentado epilepsia, con convulsiones tónicas y aceptable control con valproato. La aparición de convulsiones parece ligada a la gravedad de las posibles ADC. El espectro de los cuadros epilépticos es variado (espasmos, crisis tónicas, parciales, etc.)⁽¹³⁾.

Existen evidencias acerca de la posible progresión de las lesiones encefálicas en el periodo postnatal⁽¹⁷⁾. El ganciclovir es una opción terapéutica de limitada eficacia frente a CMV y elevada toxicidad. Se recomienda su utilización en caso de persistencia de infección activa (aislamiento de virus positivo) y clínica en progresión. En nuestros tres pacientes no se ha considerado esta opción.

BIBLIOGRAFÍA

1. Demmler GJ. Summary of a workshop on surveillance for congenital cytomegalovirus disease. *Rev Infect Dis* 1991; **13**: 315-329.
2. Pearl KN, Prece PM, Ades A, Peckham CS. Neurodevelopmental assesment after congenital cytomegalovirus infection. *Arch Dis Child* 1986; **61**: 323-326.
3. Ramsey MEB, Miller E, Peckham CS. Outcome of confirmed symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Arch Dis Child* 1991; **66**: 1068-1069.
4. Conboy TJ, Pass RF, Stagno S et al. Early clinical manifestations and intellectual outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 1987; **111**: 343-348.
5. Pass RF, Stagno S, Myers G, Alford CA. Outcome of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: resvlts of long term longitudinal follow up. *Pediatrics*. 1980; **66**: 758-762.
6. Reynolds DW, Stagno S, Stubbs KG, et al. Inapparent congenital cytomegalovirus infection with elevated cord Ig M levels. *N Eng J Med* 1974; **290**: 291-296.
7. Fowler KB, Stagno S, Pass RF, Britt WJ, Boll TJ, Alford CA. The outcome of congenital cytomegalovirus in relation to maternal antibody status. *N Eng J Med* 1992; **326**: 663-667.
8. Lazzarotto T, Varani S, Guerra, B, Nicolosi A, Lanari M, Landini MP. Prenatal indicators of congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2000; **137**: 90-95.
9. Barkovich AJ, Lindan CE. Congenital cytomegalovirus infection of the brain: imaging analysis and embriologic considerations. *Am J Neuroradiol* 1994; **15**: 703-715.
10. Noyola DE, Demmler GJ, Nelson CT et al and the Houston Congenital CMV Longitudinal Study Group. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2001; **138**: 325-331.
11. Ivarsson SA, Lernmark B, Svanberg L. Ten year clinical, developmental and intellectual follow up of children with congenital cytomegalovirus infection without neurologic symptoms at one year of age. *Pediatrics* 1997; **99**: 800-803.
12. Marques MJ, Harmant G, Landrieu P, Lyon G. Prenatal cytomegalovirus disease and cerebral mycrogiria: evidence for perfusion failure, not disturbance of histogenesis as the major cause of fetal cytomegalovirus encefalopathy. *Neuroped* 1984; **15**: 18-24.
13. Pérez-Jiménez A, Colomaria V, Franco A, et al. Epilepsia y alteraciones del desarrollo cortical en niños con infección congénita por citomegalovirus. *Rev Neurol* 1998; **26**: 42-49.
14. Tomás-Vila M, García-Tamarit P, García-Colino A, Torregrosa-Pascual P, Martínez-Salinas P. Esquisecefalia acompañada de porencefalia en una niña con infección congénita por citomegalovirus. *Rev Neurol* 2000; **31**: 952-955.
15. Carpintero I, Merino JM, Sanchez J, Gonzalez JB. Lisencefalia asociada a infección congénita por citomegalovirus. *Rev Esp Pediatr* 1997; **53**: 71-73.
16. Hayward JC, Titelbaum DS, Clancy RR, Zimmerman RA. Lisencephaly-pachygyria associated with congenital cytoegalovirus infection. *J Child Neurol* 1991; **6**: 109-114.
17. Bray P, Bale J, Anderson R, Kern E. Progressive neurological disease associated with chronic cytomegalovirus infection. *Ann Neurol* 1981; **9**: 499-502.

Caso Clínico

Mioclónías benignas de la infancia temprana o pseudosíndrome de West

C. BAZA, R. ARTEAGA, J.L. HERRANZ

Neuropediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Santander.

RESUMEN

Se describen los casos clínicos de dos lactantes con mioclónías benignas, prácticamente idénticas a los espasmos infantiles del síndrome de West, pero con normalidad del EEG y del desarrollo psicomotor. El reconocimiento de este síndrome es importante para no realizar estudios complementarios inútiles, para no expresar un pronóstico infausto y para no administrar fármacos potencialmente tóxicos.

Palabras clave: Mioclónías benignas de la infancia temprana; Síndrome de West; Espasmos infantiles.

ABSTRACT

The clinical cases of two infants with benign myoclonias, practically identical to infant spasms of the West syndrome, but with normality of the EEG and psychomotor development are described. Recognition of this syndrome is important in order to avoid performing useless complementary studies, to not express an ill-fated prognosis and to not administer potentially toxic drugs.

Key words: Benign myoclonias of early infancy; West syndrome; Infant spasms

INTRODUCCIÓN

El síndrome de West es una epilepsia propia del lactante, que se caracteriza por la asociación de espasmos en flexión o extensión, hipsarritmia en el registro EEG y, en casi todos los casos, retraso psicomotor. La mayor parte de niños en los que se identifica un síndrome de West, sea de tipo criptogénico o secundario a alguna de las numerosas etiologías descritas, evolucionan con afectación mayor o menor del desarrollo, de modo que el diagnóstico de este síndrome epiléptico se suele relacionar con un pronóstico infausto a largo plazo.

Debido a estas perspectivas, es importante conocer la existencia de un cuadro clínico idéntico al de los espasmos infantiles del síndrome de West, pero en el que no se detectan alteraciones del EEG ni menoscabo psicomotor, cuadro que hemos tenido la oportunidad de identificar en dos lactantes, el primero de los cuales se publicó previamente (Caviedes y cols., 1992)⁽¹⁾ y se rememora en la actualidad.

CASOS CLÍNICOS

Caso nº 1

Lactante de 5 meses cuyo motivo de consulta era la presencia, desde hacía pocos días, de episodios paroxísticos de giro brusco de cabeza con extensión de brazos y piernas

Correspondencia: Prof. J.L. Herranz. Neuropediatría. Hospital Univ. M. de Valdecilla. 39008 Santander.

Correo electrónico: pedhfj@humv.es

Recibido: Octubre 2002. *Aceptado:* Octubre 2002

TABLA I. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES REFERIDOS EN ESTE TRABAJO

	Edad de inicio y características de las crisis	Examen clínico y neurológico	Exámenes complementarios	Ecografía cerebral	EEG vigilia/sueño
Caso 1 (niña)	5 meses. 8-10 crisis/día. Giro brusco de la cabeza con extensión de brazos y piernas, tanto en sueño como en vigilia de escasos segundos de duración.	Normalidad	Bioquímica normal	Normal	Normal/Normal
Caso 2 (niña)	2 meses. 2-3 crisis/día. Espasmos en extensión de ambos brazos y mirada fija de segundos de duración.	Normalidad	No realizados	Normal	Normal/Normal

varias veces al día. Dos tíos maternos tenían retraso mental de etiología no filiada. El embarazo y el parto fueron normales, con Apgar 9-9. Durante el período neonatal tuvo policitemia e ictericia, tratadas con exanguinotransfusión y fototerapia, y a los 36 días un proceso catarral de vías respiratorias altas con aspiración de secreciones, cianosis y muy breve parada respiratoria, que condicionó apatía neurológica durante dos días, siendo la exploración neurológica y el EEG normales al alta del hospital.

Con desarrollo normal de todas las conductas, desde los 5 meses de edad observaron 8 a 10 episodios diarios de giro brusco de la cabeza, extensión de brazos y de piernas durante pocos segundos, repitiéndose acumulativamente varios episodios en una salva, y padeciendo varias salvas diarias, tanto durante el sueño como en vigilia. La exploración neurológica fue normal, así como el EEG de vigilia y de sueño prolongado, por lo que no se instauró tratamiento alguno. Estos episodios mantuvieron su frecuencia e intensidad durante 4 semanas, reduciéndose ambas paulatinamente y desapareciendo a las 10 semanas.

En la actualidad la niña tiene 12 años y medio y su evolución ha sido normal, tanto a nivel motor, como de coordinación, conducta social, lenguaje y aprendizajes escolares.

Caso n° 2

Lactante de 2 meses que, desde hace 2 días, tiene movimientos paroxísticos en forma de espasmos en extensión de ambos brazos y mirada fija de varios segundos de duración. Como antecedentes familiares, una prima carnal tuvo unos movimientos similares durante 2 ó 3 meses durante la lactancia. El embarazo y parto fueron normales con test de Apgar 9-9.

La exploración neurológica, ECO cerebral y EEG de vigilia y de sueño fueron normales, no administrándose tratamiento farmacológico. Estos episodios fueron reduciendo su frecuencia e intensidad hasta desaparecer 4 semanas más tarde. Actualmente la niña tiene 6 meses de edad y sus conductas, desarrollo psicomotor y social son normales.

En la tabla I se resumen las características más destacadas de ambos pacientes.

COMENTARIOS

Las mioclonías benignas de la infancia temprana representan una entidad de etiopatogenia desconocida en la actualidad, de la que se han referido algunos casos familiares^(2,3). Lombroso y Fejerman las describieron por primera vez en 1977⁽⁴⁾ en 16 lactantes con movimientos paroxísticos semejantes a los espasmos del síndrome de West, pero con normalidad psicomotora y del EEG, denominándolo como mioclonías benignas de la infancia temprana, término que otros autores proponen sustituir por el de espasmos infantiles benignos no epilépticos⁽⁵⁾.

Las manifestaciones clínicas suelen comenzar entre los 3 y los 9 meses de edad, aunque se han observado a partir de los 15 días⁽³⁾ y hasta los 15 meses⁽⁶⁾. De hecho, en el segundo de nuestros casos comenzaron a los 2 meses de edad. Las crisis se caracterizan por contracciones bruscas de la musculatura del cuello o de los miembros superiores, con flexión, extensión, abducción y estremecimiento, siendo mucho menos frecuente la afectación de extremidades inferiores. Su frecuencia puede ser muy variable (entre 2 y 100 al día)⁽⁶⁾ y tienden a acumularse en salvas, como los espasmos del síndrome de West. Se han documentado también crisis con atonía o rotación tónica de la cabeza o con mioclonías de

TABLA II. CARACTERÍSTICAS DE LOS NIÑOS CON MIOCLONÍAS BENIGNAS DE LA INFANCIA TEMPRANA REFERIDOS EN LA LITERATURA.

Autores	Casos (varones)	Edad media inicio espasmos en meses/ Rango	Edad media desaparición de los espasmos en meses/ Rango	EEG	Desarrollo psicomotor
Lombroso y cols. (1977)	16 (9)	6 (3-8,5)	13 (4-36)	Normal	Normal
Dravet y cols. (1986)	4 (1)	7 (2,5-12)	15 (5-27)	Normal	Normal
Galletti y cols. (1989)	3 (0)	1 (0,5-2)	4 (2,5-6)	Normal	Normal
Caviedes y cols. (1992)	1 (0)	5	7,5	Normal	Normal
Pachatz y cols. (1999)	5 (4)	9 (7-11)	17 (12-23)	Normal	Normal
Maydell y cols. (2001)	6 (3)	7,5 (3-15)	6,5 (7,5-30)	Normal	Normal
Total	35 (17)	6 (0,5-15)	10 (2,5-36)	Normal	Normal

TABLA III. CARACTERÍSTICAS COMUNES Y DIFERENCIALES DE LOS PACIENTES CON MIOCLONÍA BENIGNA DE LA INFANCIA TEMPRANA Y CON SÍNDROME DE WEST.**Semejanzas o coincidencias**

1. Comienzo de los espasmos o de las mioclonías entre los 3 y 9 meses de edad.
2. Mioclonías en la cabeza y en los miembros superiores (espasmos).
3. Tendencia a la acumulación de las crisis en salvas, varias veces al día.

Diferencias

	Síndrome de West	Mioclonías benignas
<i>Crisis</i>	En vigilia y en sueño	Excepcionales durante el sueño
<i>EEG</i>	Anormal (hipsarritmia)	Normal
<i>Desarrollo psicomotor</i>	Normal solamente en casos idiopáticos	Siempre normal

hasta 30 minutos de duración, así como episodios autolimitados de hipertonia generalizada, mirada fija, congestión facial y llanto^(2,3,5). Durante las crisis no hay afectación de la conciencia y suelen ocurrir durante la vigilia, concretamente en las situaciones de mayor alerta, siendo excepcionales durante el sueño y muy poco frecuentes al despertar^(2,5). La remisión espontánea se observa en pocas semanas o meses, aunque se han descrito casos con persistencia de las crisis hasta los 3 años de edad, sin ser reemplazadas jamás por otros episodios paroxísticos. La evolución clínica es similar en todos los casos, no siendo influida porque reciban o no tratamiento farmacológico, con desarrollo motor, social y del lenguaje normales en todos los casos^(3,5,7,8) como se resume en los trabajos publicados hasta ahora (Tabla II)^(1,3-6,9).

El diagnóstico se basa en la observación de las crisis descritas en un lactante con normalidad de la exploración neurológica y de los registros EEG, tanto en vigilia como duran-

te el sueño prolongado, así como la ausencia de actividad paroxística cerebral coincidiendo con los espasmos en el registro vídeo-EEG⁽⁹⁾.

El diagnóstico diferencial se debe realizar fundamentalmente con los espasmos infantiles del síndrome de West^(1,4,7). Ambas entidades comparten algunos aspectos clínicos idénticos, pero también tienen diferencias evidentes, que son la base para su identificación (Tabla III). Otros diagnósticos diferenciales, que se refieren en la tabla IV, son mucho menos probables^(10,11-14) y más sencillos de descartar.

La etiopatogenia es desconocida, pero su carácter paroxístico, su relación con unas edades concretas y la existencia de casos familiares, orienta a la alteración transitoria de alguno de los canales dependientes de voltaje, es decir, que podría tratarse de una mutación de las proteínas que conforman un canal iónico dependiente de voltaje, es decir, de una canalopatía⁽¹⁵⁾.

TABLA IV. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES POCO PROBABLES EN NIÑOS CON MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE MIOCLONÍAS BENIGNAS DE LA INFANCIA TEMPRANA.

Entidad clínica	Características diferenciales
1. Epilepsia mioclónica benigna de la infancia	Crisis asociadas con trazados de punta-onda y polipunta-onda en el EEG. Sin tratamiento persisten las crisis, que suelen controlarse con valproato.
2. Mioclónías benignas del sueño	Se inician en los primeros días de vida. Exclusivamente durante el sueño profundo. Afectan las 4 extremidades. Son mioclónías aisladas, no se acumulan en salvas.
3. Mioclónía progresiva familiar	Cursa con retraso del desarrollo psicomotor.
4. Mioclónía hereditaria esencial	Comienzo más tardío. Herencia autosómica dominante.
5. Spasmus nuttans	Movimientos rotatorios cefálicos. Nistagmus precedente o acompañante.
6. Síndrome de Kinsbourne	Cursa con mioclónías persistentes y con opsoclonus.
7. Síndrome de Sandifer	Anamnesis de regurgitaciones y evidencia de reflujo gastroesofágico.
8. Reacción distónica por metoclopramida	Anamnesis. Desaparecen administrando biperideno.
9. Dietas con exceso de glutamato monosódico	Anamnesis y encuesta alimenticia.

En conclusión, las mioclónías benignas de la infancia temprana es una entidad relativamente infrecuente, pero es importante conocer su existencia, para no confundirlas con el síndrome de West o con otros procesos de mal pronóstico, para no efectuar exploraciones complementarias innecesarias y para no administrar fármacos potencialmente tóxicos –como los antiepilepticos o la ACTH– que, por otra parte, no van a modificar el curso clínico.

BIBLIOGRAFÍA

- Caviedes BE, Moreno C, Arteaga R, Herranz JL. Mioclónías benignas de la infancia temprana. *An Esp Pediatr* 1992; **36**: 496-497.
- Fejerman N. Mioclónías benignas de la infancia temprana. *An Esp Pediatr* 1984; **21**: 725-731.
- Galleti F, Brinciotti M, Emanuelli O. Familiar occurrence of benign myoclonus of early infancy. *Epilepsia* 1989; **30**: 579-581.
- Lombroso CT, Fejerman N. Benign myoclonus of early infancy. *Ann Neurol* 1977; **1**: 138-143.
- Dravet C, Giraud N, Bureau M, Roger J, Gobbi G, Dalla Bernardina B. Benign myoclonus of early infancy or benign non-epileptic infantile spasms. *Neuropediatrics* 1986; **17**: 33-38.
- Maydell BV, Berenson F, Rothner AD, Willie E, Kotagal P. Benign myoclonus of early infancy: an imitator of West's syndrome. *J Child Neurol* 2001; **16**: 109-112.
- Dravet C, Bureau M, Genton P. Benign myoclonic epilepsy of infancy: electroclinical symptomatology and differential diagnosis from the other types of generalized epilepsy of infancy. *Epilepsy Res* 1992; **6** (Suppl.): S131-S135.
- Fejerman N. Myoclonus and epilepsies in children. *Rev Neurol (Paris)* 1991; **147**: 782-797.
- Pachatz C, Fusco L, Vigeveno F. Benign myoclonus of early infancy. *Epileptic Disord* 1999; **1**: 57-61.
- Salas Puig J, Ramos E, Macarrón J, Lahoz H. Benign myoclonic epilepsy of infancy. *Acta Paediatr Scand* 1990; **79**: 1128-1130.
- Tardieu M, Khoury W, Navelet Y, Questiaux E, Landrieu P. Un syndrome spectaculaire et benin de convulsions neonatales. *Arch Fr Pediatr* 1986; **43**: 259-260.
- Blennow G. Benign infantile nocturnal myoclonus. *Acta Paediatr Scand* 1985; **74**: 505-507.
- Jain S, Maheshwari MC. Progressive familial myoclonus without EEG abnormality. *Dev Med Child Neurol* 1986; **28**: 259-263.
- Reif-Lehrer L, Stemmermann MG. Monosodium glutamate intolerance in children. *N Engl J Med* 1975; **293**: 1204.
- Herranz JL. Canalopatías: un nuevo concepto en la etiología de las epilepsias. *Bol Pediatr* 2002; **42**: 20-30.

Caso Clínico

Nódulo tiroideo en el niño: A propósito de un caso

R. FERNÁNDEZ SANTIAGO*, E. DE DIEGO GARCÍA**, I. FERNÁNDEZ JIMÉNEZ**, A. LÓPEZ USEROS*,
M^a A. CAGIGAS DE LA PIEDRA*, V. ROS SANZ*, D. PELÁEZ MATA***, F. SANDOVAL GONZÁLEZ**

*Servicio de Cirugía General, **Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. ***Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Central de Asturias.

RESUMEN

Los nódulos tiroideos son una patología poco frecuente en la edad pediátrica, sin embargo presentan un elevado índice de malignización con respecto al adulto, que se sitúa entre el 2 y el 50% según los autores, lo que hace que en la mayoría de los casos el tratamiento definitivo sea la extirpación quirúrgica.

Se presenta el caso clínico de un niño de 10 años de edad diagnosticado de un nódulo tiroideo de características benignas, funcionalmente eutiroideo y con una citología por punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de proliferación folicular moderada. Se le realizó una hemitiroidectomía derecha y el análisis anatomopatológico demostró un adenoma folicular con hiperplasia papilar.

Asimismo, se realiza una breve revisión de la epidemiología, clínica, diagnóstico y tratamiento del nódulo tiroideo en el niño. Aun siendo una patología poco frecuente, requiere unos conocimientos básicos para su manejo. Entre ellos cabe destacar la importancia de la PAAF en los últimos tiempos en relación a otros métodos diagnósticos, como la ecografía y la gammagrafía, así como la certeza de que la extirpación quirúrgica y posterior estudio anatomopatológico es el mejor método diagnóstico y terapéutico, tanto en patología benigna como maligna.

Palabras clave: Nódulo tiroideo; Infancia; Punción-aspiración.

ABSTRACT

Thyroid nodules are not a common pathology in the pediatric age, however, a high ratio of malignancy is found in comparison to that presenting in adults. According to the authors, this ratio is calculated between 2 and 50% and in most of the cases, surgery is considered to be the only treatment.

We report the case of a 10 years old boy diagnosed of a thyroid nodule with benign prognosis. It was functionally euthyroid and a cytology was done by means of a fine needle aspiration of moderated follicular proliferation. A right hemithyroidectomy was performed and the anatomopathologic analysis showed a follicular adenoma with a papillary hyperplasia.

We have also introduced a brief examination of the epidemiology, clinic, diagnostic and treatment of the thyroid nodule in children, which being a rare pathology, requires a basic knowledge of some ideas for its handling. Among them, the fine needle aspiration is the most relevant technique with regard to other diagnostic methods such as ultrasound and gammagraphy, and the certainty that surgery is the best diagnostic and therapeutic method, in both benign and malignant pathologies.

Key words: Thyroid nodules; Fine needle aspiration; Children.

Correspondencia: Roberto Fernández Santiago. C/ Fernando VI nº 12, 2ºL. 39008 Santander (Cantabria).

E-mail: rofersant@yahoo.es.

Recibido: Septiembre 2002. Aceptado: Octubre 2002



Figura 1. Nódulo tiroideo en la exploración física.



Figura 2. Nódulo tiroideo en la intervención quirúrgica.

INTRODUCCIÓN

La presencia de un nódulo en la glándula tiroides durante la infancia es una situación poco frecuente, con una incidencia estimada del 1,5-2%. Su manejo es de gran importancia, ya que pueden malignizar entre un 2 y un 50%, según las series⁽¹⁻⁴⁾. Se presenta habitualmente entre los 12 y 14 años y afecta con más frecuencia al sexo femenino.

En la mayoría de los casos la función tiroidea es normal, no existen antecedentes de radiaciones ionizantes y la historia familiar de enfermedad tiroidea no está relacionada con la malignidad del nódulo tiroideo.

Clínicamente, la mayor parte son asintomáticos y uno de los mejores métodos diagnósticos es la PAAF⁽⁴⁾. Los nódulos benignos suelen corresponder a adenomas foliculares y los malignos a carcinomas papilares. El tratamiento de elección es quirúrgico, siendo conservador ante nódulos benignos y radical si se sospecha malignidad^(3,6).

CASO CLÍNICO

Varón de 10 años de edad sin antecedentes personales de interés, que consulta por aparición brusca de un nódulo en región cervical anterior derecha, indoloro, sin signos inflamatorios, fiebre u otra sintomatología general. Tampoco presentaba signos o síntomas de disfunción tiroidea. Entre los antecedentes familiares destacaba la aparición de bocio

nodular en familia paterna y carcinoma oncocítico tiroideo en la madre.

En la exploración física se observó un nódulo de 2 cm de diámetro mayor en el lóbulo tiroideo derecho, blando, móvil y bien delimitado (Fig. 1). El resto del tiroides era normal, sin adenopatías ni estigmas de hipertiroidismo. En las pruebas complementarias presentaba una T4L de 1,12 ng/dL, T3 de 149 ng/dL y TSH menor de 0,03. La analítica, incluyendo anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa fue normal. Se realizaron ecografía y gammagrafía tiroideas que objetivaron un nódulo autónomo en el lóbulo tiroideo derecho de 2,9 x 1,6 cm de diámetro, sólido y con zonas quísticas en su interior. La PAAF mostró proliferación folicular leve- moderada, parcialmente quistificada. Ante estos resultados, fue diagnosticado de nódulo tiroideo simple y se decidió tratamiento quirúrgico. Se realizó hemitiroidectomía derecha (Fig. 2) y se comprobó normalidad en el tiroides restante. El postoperatorio transcurrió sin incidencias y el estudio anatomopatológico evidenció un adenoma folicular con hiperplasia papilar. En el control posterior en consultas la exploración física y la concentración de hormonas tiroideas fueron normales, continuando el paciente asintomático.

DISCUSIÓN

La presencia de un nódulo tiroideo en el niño es un hallazgo poco frecuente que tiene una incidencia aproxi-

mada del 1,5-2% de la población infantil^(1,2,4,5), siendo su manejo diagnóstico y terapéutico muy importante, ya que la tasa de malignización puede alcanzar hasta un 2-50% según las series⁽¹⁻⁴⁾, de manera que el cáncer de tiroides supone entre un 0,5- 3% de los tumores malignos en la infancia^(1,4,7).

La edad más frecuente de aparición se sitúa entre los 12 y 14 años, afectando más a las mujeres que a los varones con una proporción de 5-6/1⁽¹⁻³⁾.

Históricamente la incidencia de malignidad de los nódulos tiroideos en niños estaba relacionada con la exposición a radiaciones ionizantes^(8,9), pero hoy en día es difícil encontrar una causa de malignización, ya que en la mayoría de los casos la función tiroidea es normal, no existen antecedentes de radiaciones ionizantes, y la historia familiar de enfermedad tiroidea, aunque es variable (1- 30%), no se relaciona con la benignidad o malignidad del nódulo tiroideo infantil^(1,3,4).

Clínicamente la mayor parte de los nódulos tiroideos en la infancia son asintomáticos (75%)^(1,10), aunque en algunos casos pueden presentarse síntomas y signos, como nerviosismo, cambios en el peso y el apetito, exoftalmos e intolerancia a los cambios de temperatura⁽¹⁾. En la exploración física del nódulo tiroideo hay datos que nos orientarán a la posible benignidad del cuadro como son la movilidad, la no adherencia a planos profundos, que sean solitarios y no dolorosos. Por otra parte, hay datos que nos pueden orientar hacia un nódulo maligno, como el dolor, la adherencia a planos profundos, la multinodularidad, la clínica respiratoria y la presencia de adenopatías cervicales^(1,3,5).

La función tiroidea es normal en la mayor parte de los casos, lo que hace que las pruebas de función tiroidea que normalmente se solicitan (T4L, T3T, y TSH), así como la determinación de anticuerpos (antitiroglobulina y antimicrosomal), no sean muy útiles en el manejo del nódulo tiroideo en el niño^(1,6).

Entre las pruebas diagnósticas de imagen se encuentran la ecografía y gammagrafía tiroideas que demuestran la consistencia sólida (sospecha de malignidad) o quística (indicadora de benignidad) y ponen de manifiesto si se trata de un nódulo frío (más frecuente) o caliente. Sin embargo, se ha comprobado que estas pruebas no son muy específicas, ya que hay casos de lesiones ecográficamente quísticas que han resultado ser carcinomas, y hay muchas dificultades

para diferenciar nódulos malignos y benignos cuando una gammagrafía nos da una apariencia de nódulo frío^(1,3,4,6), aunque la mayor incidencia de carcinomas ocurre en nódulos fríos^(6,11).

El hecho de que las pruebas anteriormente citadas no garanticen una alta especificidad y, por tanto, no sean muy útiles en el manejo del nódulo tiroideo en el niño, así como la importancia demostrada de la punción aspiración con aguja fina (PAAF) en el nódulo tiroideo del adulto⁽¹²⁾, ha derivado en una mayor utilización de esta prueba en niños. La PAAF en niños es una prueba más difícil de realizar que en adultos, ya que requiere la colaboración del paciente, por lo que a veces es necesaria la sedación^(4,6), de ahí que su uso no esté generalizado. Pero aun así es conveniente realizarla, ya que se ha visto que es más específica que otras pruebas diagnósticas⁽⁴⁾ y sus resultados suelen corresponderse con los de la anatomía patológica definitiva. El hallazgo más común en la PAAF es el adenoma folicular⁽³⁾. También se ha visto que la PAAF en niños es muy útil para enfocar el tratamiento quirúrgico en los casos de citología sugestiva de malignidad y para decidirse en algunos casos de citología benigna por el tratamiento conservador, siempre en combinación con la clínica^(1,4), o por el abordaje quirúrgico.

A pesar de las pruebas diagnósticas, la mejor y única manera de descartar con certeza la malignidad del nódulo tiroideo es la extirpación quirúrgica^(3,6), aún sabiendo que la mayoría de los nódulos tiroideos en la edad pediátrica son benignos.

El tratamiento quirúrgico será más agresivo si existe sospecha o confirmación de patología maligna. En el caso de nódulos benignos el tratamiento indicado es la resección parcial (lobectomía simple o lobectomía + istmectomía), mientras que en nódulos malignos lo adecuado es realizar una tiroidectomía total o subtotal, ya que la presencia de enfermedad oculta contralateral es alta^(1-3,13).

En el estudio anatomopatológico los nódulos benignos suelen ser en su mayoría adenomas foliculares, mientras que los malignos se corresponden generalmente con carcinomas papilares^(1,3,4,6).

Las complicaciones postquirúrgicas no son diferentes a las que se presentan en el adulto (hematoma, seroma y parálisis transitoria del nervio recurrente) y las recidivas suelen aparecer en pacientes con metástasis cervicales⁽¹⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Millman B, Pelliteri PK. Nodular thyroid disease in children and adolescents. *Otolaryngol Head Neck Surgery* 1996; **116**:604-9.
2. Raab SS, Silverman JF, Elsheikh TM, Thomas PA, Wakely PE. Pediatric Thyroid nodules: disease demographics and clinical management as determined by fine needle aspiration biopsy. *Pediatrics* 1995; **95**: 46-9.
3. Lugo-Vicente H, Ortiz VN, Irizarry H, Campos JI, Pagán V. Pediatric Thyroid nodules: management in the era of fine needle aspiration. *J Pediatr Surg* 1998;**33**:1302-5.
4. Degnan B.M, Mc Clellan D.R, Francis G.L. An analysis of fine needle aspiration biopsy of the thyroid in children and adolescents. *J Pediatr Surg* 1996; **31**: 903-7.
5. Hung W. Nodular thyroid disease and thyroid carcinoma. *Pediatr Ann* 1992;**21**:51-7.
6. Hung W, Anderson K. Solitary thyroid nodules in 71 children and adolescents. *J Pediatr Surg* 1992; **27**:1407-9.
7. Desjardins JG, Khan AH, Montupet P, et al. Management of thyroid nodules in children : a 20 years experience. *J Pediatr Surg* 1987; **22**: 736-9.
8. Duffy BJ, Fitzgerald PJ. Cancer of the thyroid in children: a report of 28 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1950; **10**:1296-308.
9. Winship T, Rosvall RV. Thyroid carcinoma in childhood: final report on a 20 year study. *Clin Proc Child Hosp DC* 1970; **26**: 327-49.
10. White AK, Smith RH. Thyroid nodules in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; **95**: 70-5.
11. Belfiore A, Giuddrida D, La Rosa GL et al. High frequency of cancer in cold thyroid occurring at young age. *Acta Endocrino* 1989; **121**:197-202.
12. Piromalli D, Martelli G, Del Prato I, et al. The role of fine needle aspiration in the diagnosis of thyroid nodules : analysis of 795 consecutive cases. *J Surg Oncol* 1992; **50**:247-50.
13. Hung W, August GP, Randolph JG, Schisgall RM, Chandra R. Solitary Thyroid nodules in children and adolescents. *J Pediatr Surg* 1982; **17**: 225-9.

Caso Clínico

Pseudotrombocitopenia dependiente de EDTA

J.G. SANTOS GARCÍA*, C. VALBUENA CRESPO**, A. BLANCO QUIRÓS**, M.J. GALLEGU FUENTES*,
P. BAHÍLLO CURIESES*

*Departamento de Pediatría. Hospital Universitario de Valladolid. **Oncohematología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario de Valladolid.

RESUMEN

Introducción. La pseudotrombocitopenia dependiente del ácido etilendiamino tetraacético (EDTA) es el hallazgo de un recuento bajo de plaquetas en muestras anticoaguladas con EDTA y procesadas en autoanalizadores, por la formación de agregados plaquetarios *in vitro*. Poco frecuente en población pediátrica. Es importante su identificación ya que carece de significación patológica y se evitarán procedimientos diagnósticos y terapéuticos innecesarios.

Caso clínico. Niña de 13 años remitida a nuestro Hospital por trombocitopenia sin clínica hemorrágica. Recuento inicial de plaquetas $77 \times 10^9/L$. En la extensión de sangre periférica se hallaron gran cantidad de agregados plaquetarios. El recuento de plaquetas en sangre citratada fue normal confirmándose el diagnóstico de pseudotrombocitopenia dependiente de EDTA.

Discusión. La pseudotrombocitopenia dependiente de EDTA se produce por la formación de agregados plaquetarios en presencia de anticuerpos IgG, IgM e IgA, que actúan sobre el antígeno de superficie plaquetar GpIIb/IIIa tras sufrir este un cambio en su conformación en presencia de EDTA, quedando expuesto un "neoantígeno".

Palabras clave: Agregados plaquetarios; EDTA; Pseudotrombocitopenia.

ABSTRACT

Introduction. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia is the find of a low platelet count in blood samples anticoagulated with ethylendiaminetetraacetic-acid (EDTA) and analyses in automated cell counters due to the *in vitro* formation of platelet clumps. This phenomenon is uncommon among the paediatric population. It's important to identify because it has no clinical relevance and can prevent unnecessary diagnostic and therapeutic procedures.

Patient and methods. A 13-year-old girl was brought into our Hospital for the study of thrombocytopenia without clinical signs of haemorrhage. The initial platelet count was $77 \times 10^9/L$. The blood smears examination showed numerous platelet clumps. The platelet count in blood anticoagulated with citrate was normal, that confirm the diagnostic of EDTA-dependent pseudothrombocytopenia.

Discussion. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia is caused by the formation of platelet clumps caused by IgG, IgM or IgA antibodies against the cytoadhesive receptor of platelet GpIIb/IIIa after the change in its conformational structure in presence of EDTA, that lead to the exposure of a "neoantigen".

Key words: EDTA; Platelet clumps; Pseudothrombocytopenia.

Correspondencia: Juan Gonzalo Santos Garcia. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario de Valladolid. Avda Ramón y Cajal, 3. 47005 Valladolid. E-mail: jgonzalosantos@terra.es

Recibido: Septiembre 2002. Aceptado: Septiembre 2002

INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia puede ser un diagnóstico de sospecha en pacientes con signos y/o síntomas de hemorragia o ser un hallazgo casual. Si no se encuentra clínica hemorrágica ni alteraciones en la hemostasia primaria, se debe confirmar el recuento anómalo. Las causas de falsa trombocitopenia, trombocitopenia espúrea o pseudotrombocitopenia pueden ser la formación de agregados plaquetarios en el tubo de extracción o la aglutinación *in vitro* por anticuerpos dependientes de anticoagulantes (el más frecuente el EDTA o ácido etilendiamino tetraacético)⁽¹⁻⁵⁾.

El diagnóstico de pseudotrombocitopenia se confirma con el estudio de una extensión de sangre periférica, donde se observarán los agregados plaquetarios, y con la normalización de las cifras de plaquetas cuando se analizan muestras tratadas con otros anticoagulantes, como citrato, heparina u oxalato^(1-3,5,6).

El diagnóstico correcto y precoz de esta entidad evitará la realización de otros procedimientos diagnósticos y el inicio de tratamientos potencialmente peligrosos para el paciente.

La incidencia en la literatura se sitúa entre el 0,09 y el 0,11% de la población general, y entre el 7 y el 17% de los casos de trombocitopenia estudiados⁽²⁻⁵⁾; de entre las causas de falsa trombocitopenia la más frecuente es la dependiente de EDTA⁽³⁾. Es muy poco frecuente en la población pediátrica⁽¹⁾.

CASO CLÍNICO

Niña de trece años enviada a la Consulta de Hematología de nuestro Hospital por su pediatra con el diagnóstico de trombocitopenia, con cifras de 34 y 67x10⁹/L plaquetas en dos determinaciones consecutivas, sin haber presentado en ningún momento clínica hemorrágica. No presentaba antecedentes familiares ni personales de interés.

En el análisis realizado al ingreso mediante autoanalyzer electrónico (ADVIA 120 Hematology System, Bayer) presenta un recuento de 77x10⁹/L plaquetas con normalidad en las series roja y blanca. Otras exploraciones complementarias realizadas, como bioquímica hemática, hemostasia y estudios inmunológicos fueron normales, con negatividad de serologías a virus habituales.

En la extensión de sangre periférica se observó normalidad en la morfología de las tres series hemáticas con abundantes agregados plaquetarios. En la determinación de anticuerpos antiplaquetarios se hallaron anticuerpos tipo IgG unidos a las plaquetas, no hallándose libres ni anticuerpos tipo IgM.

Ante la sospecha de una pseudotrombocitopenia ligada a EDTA se realizó nuevo recuento plaquetario de una muestra única en sangre anticoagulada con EDTA (108x10⁹/L plaquetas) y sangre citrada (187x10⁹/L), lo que permitió confirmar el diagnóstico.

DISCUSIÓN

La pseudotrombocitopenia dependiente de EDTA fue descrita en 1969 por Gowland⁽⁷⁾ como una falsa trombocitopenia en autoanalizadores, debida a la formación de agregados plaquetarios, siendo más frecuente en sangre anticoagulada con EDTA. Cuando se realiza el recuento en una extensión de sangre tras punción o en tubos que utilicen otros anticoagulantes el número de plaquetas es normal.

La fisiopatología del proceso no está del todo aclarada, pero se produciría por la presencia de anticuerpos antiplaquetarios de las clases IgG (los más frecuentes), IgM e IgA que reaccionarían contra antígenos de superficie plaquetarios y que actuarían fundamentalmente en presencia del anticoagulante EDTA^(3,5,6,8). La concentración de EDTA necesaria para producir esta pseudotrombocitopenia es muy inferior (0,3 mmol/L) a la que se precisa para anticoagular^(8,9).

El antígeno de superficie que parece estar en relación con este proceso es la glicoproteína IIb/IIIa (receptor plaquetar del fibrinógeno), dado que en pacientes afectos de tromboastenia de Glanzman (donde esta glicoproteína está ausente) no se producen los agregados cuando se añaden los anticuerpos responsables aislados en sueros de pacientes^(2,4,8). Parece ser que el fragmento sobre el que interactúan más directamente estos anticuerpos es el IIb⁽⁹⁾.

La reacción de agregación se produce más fácilmente por debajo de los 37°C, sobre todo entre los 4 y 20°C, y en algunos casos es posible disociar los complejos tras incubar la muestra a 37°C^(3,5,8). La agregación plaquetaria no ocurre inmediatamente tras la mezcla de la muestra de sangre con

el EDTA, ya que el número de plaquetas a tiempo cero tras la extracción es normal, con una mayor reducción en el recuento a mayor intervalo entre la extracción y el recuento, especialmente evidente por encima de los 60 minutos⁽³⁾.

La explicación a la formación de agregados sería el cambio en la estructura de la glicoproteína, con la expresión de nuevos antígenos de superficie sobre los que actuarían estos anticuerpos; y ese cambio en la conformación de la proteína es producido por el efecto quelante del calcio ejercido por el EDTA, dado que es necesario la presencia de calcio para mantener la estructura de la glicoproteína^(2,4).

Además de un descenso en las cifras de plaquetas en el autoanizador se pueden presentar otras alteraciones de laboratorio, como son la pseudoleucocitosis y el fenómeno de "satelitismo"⁽⁴⁾. La pseudoleucocitosis es un falso incremento en el número de leucocitos en el recuento del autoanizador al contar como leucocitos los agregados plaquetarios. Los "satelitismos" son la adherencia de plaquetas a la periferia de los neutrófilos que se observan en la extensión de sangre periférica.

Una aproximación novedosa a este tema es la realizada por Sakurai y cols. estudiando la respuesta de muestras de sangre de estos pacientes a la adición de diversos aminoglicósidos, obteniendo una ausencia de agregación estadísticamente significativa o la disociación de dichos agregados⁽⁷⁾.

Aunque se ha planteado su asociación a diversas enfermedades, la mayor frecuencia en el sexo femenino, su asociación con diversos fármacos⁽⁶⁾, estos datos no se han podido confirmar^(5,7,10).

No suelen presentar ningún tipo de clínica, y no se han descrito alteraciones en la función de las plaquetas⁽⁸⁾. Es muy importante sospechar este proceso para evitar realizar procedimientos diagnósticos y terapéuticos innecesarios.

El diagnóstico definitivo se hace realizando una extensión de sangre periférica en aquellos pacientes con recuento bajo de plaquetas, y una vez demostrada la formación de

agregados, realizando los siguientes controles analíticos en sangre tratada con otros anticoagulantes, como por ejemplo el citrato.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schultz Bearsdsley D, Nathan DG. Platelet abnormalities in infancy and childhood. En: Nathan DG, Orkin SH, Eds. Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood. 5ª ed. Saunders Company; 1998. p. 1585-1630.
2. Fuster Soler JL, Bermúdez Cortés M, Gutiérrez Macías A, Ibáñez García JM y Martínez López JL. Seudotrombocitopenia dependiente de EDTA. *Acta Pediatr Esp* 2002; **60**: 275-277.
3. Silvestre F, Virgolini L, Savignano C, Zaja F, Velisig M, Baccarani M. Incidence and diagnosis of EDTA-dependent pseudothrombocytopenia in a consecutive outpatient population referred for isolated thrombocytopenia. *Vox Sang* 1995; **68**: 35-39.
4. Savage RA. Pseudoleukocytosis due to EDTA-induced platelet clumping. *Am J Clin Pathol* 1984; **81**: 317-322.
5. Bizarro N. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: a clinical and epidemiological study of 112 cases, with 10 years follow up. *Am J Haematol* 1991; **50**: 103-109.
6. Berkman N, Michaeli Y, Or R, Eldor A. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: a clinical study of 18 patients and a review of the literature. *Am J Haematol* 1991; **36**: 195-201.
7. Sakurai S, Shiojima I, Tanigawa T, Nakahara K. Aminoglycosides prevent and dissociate the aggregation of platelets in patients with EDTA-dependent pseudothrombocytopenia. *Br J Haematol* 1997; **99**: 817-823.
8. Casonato A, Bertomoro A, Pontara E, Dannhauser D, Lazzaro AR, Girolami A. EDTA dependent pseudothrombocytopenia caused by antibodies against the cytoadhesive receptor of platelet gp IIb/IIIa. *J Clin Pathol* 1994; **47**: 625-630.
9. Fiorin F, Steffan A, Pradella P, Bizarro N, Potenza R, De Angelis V. IgG platelet antibodies in EDTA- dependent pseudothrombocytopenia bind to platelet membrane glycoprotein IIb. *Am J Clin Pathol* 1998; **110**: 178-183.
10. Christopoulos CG, Machin SJ. A new type of pseudothrombocytopenia EDTA-mediated agglutination of platelets bearing Fab fragments of a chimaeric antibody. *Br J Haematol* 1994; **87**: 650-652.

Caso Clínico

Torsión testicular en el recién nacido

H. MARCOS ANDRÉS, A. BLANCO DEL VAL, M.I. CARRASCAL ARRANZ, M. PARDO ROMERO, E. JIMÉNEZ MENA.

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario del Río Hortega. Valladolid.

RESUMEN

Se exponen dos casos de torsión testicular intraútero, llamando la atención sobre la escasa sintomatología clínica y la importancia de una cuidadosa exploración del recién nacido en la sala de partos.

La torsión testicular perinatal es una patología infrecuente. La viabilidad del testículo es baja, sin embargo existen casos que tras un diagnóstico precoz la orquiectomía no ha sido necesaria después de la detorsión. La exploración quirúrgica debe ser lo más rápido posible, ya que si existe alguna posibilidad de viabilidad, ésta disminuye a las pocas horas de haberse producido la torsión. La exploración quirúrgica es necesaria en el diagnóstico diferencial y siempre estará dirigida a reducir las posibles complicaciones perioperatorias por las características propias del neonato, prefiriéndose en algunos casos una intervención programada pero precoz.

No se han observado complicaciones operatorias relacionadas con la intervención quirúrgica.

Palabras clave: Torsión testicular perinatal; Torsión extravaginal; Orquiectomía; Recién nacido.

ABSTRACT

Two cases of testicular torsion in útero are reported, insisting in the poor clinical and the importance of the careful exploration of the newly born in the childbirth-room.

Testicular torsion in the perinatal period is an uncommon finding. Testis viability is very low, however there are cases that after an early diagnosis and detorsion, orchiectomy was not necessary. We believe that it should carry out a surgical exploration as quick as possible because if any possibility of viability exist, although is extremely remote, this decrease a few hours after testicular torsion has been produced. Surgical exploration is necessary for differential diagnosis and will always try to reduce the possible perioperative complications due to specific neonate characteristic, preferring in some cases a programmed but early intervention.

In general, it seems that has not been observed complications related with surgical operation.

Key words: Perinatal testicular torsion; Extravaginal torsion; Orchiectomy; Newborn.

INTRODUCCIÓN

La torsión testicular neonatal es una patología infrecuente, pero el diagnóstico precoz tiene gran importancia por los daños irreversibles que se pueden producir. El estudio de casos de torsión testicular en el periodo neonatal, lleva a recordar la importancia que tiene un meticuloso examen del recién nacido en la sala de partos, para un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno^(1,2).

Correspondencia: Dra. H. Marcos Andrés. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario del Río Hortega. C/ Cardenal Torquemada, s/n. 47010 Valladolid.

Recibido: Octubre 2002. *Aceptado:* Octubre 2002



Figura 1. Testículo izquierdo del caso I: aumentado de tamaño, edematoso e indurado.

Normalmente se manifiesta dicha torsión en el neonato silenciosamente^(1,3,4) como una masa escrotal dura y asintomática, por lo que su diagnóstico queda completamente bajo el criterio del pediatra en la primera exploración del recién nacido.

CASUÍSTICA

Caso I

Recién nacido a término, embarazo normal, madre multipara, parto con estimulación oxitócica, presentación cefálica, líquido meconial, Apgar 9/10, peso al nacimiento 4.000 g.

Durante la exploración clínica en la sala de partos se aprecia testículo izquierdo tumefacto, aumentado de tamaño, duro, violáceo, piel adherida al teste, transiluminación negativa, no doloroso (Fig. 1). Tras interconsulta con el Servicio de Urología, se decide traslado a centro de referencia de cirugía pediátrica para exploración quirúrgica por sospecha de torsión testicular. La exploración quirúrgica se realiza a las 4 horas de vida, comprobándose una torsión testicular y con aspecto necrótico del testículo, precisando orquiectomía (Fig. 2). El postoperatorio cursó sin incidencias siendo remitido a nuestro Hospital al día siguiente de la operación, dándose el alta al tercer día de vida.

Anatomía patológica: testículo infartado hemorrágico.

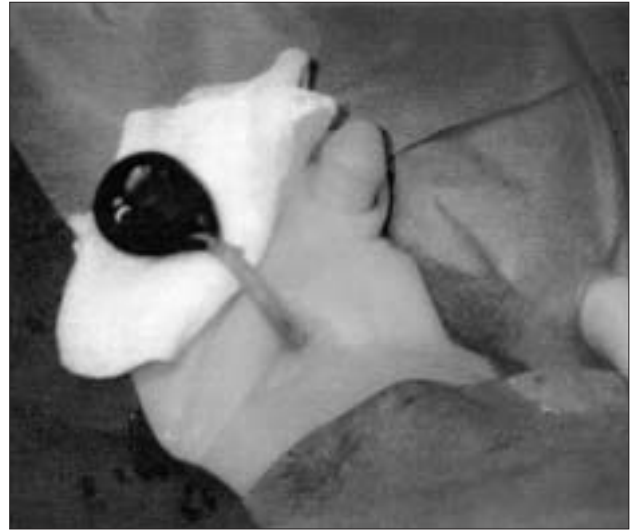


Figura 2. Imagen intraoperatoria del caso I: testículo necrosado.

Caso II

Recién nacido a término de embarazo normal, madre primípara, parto vaginal espontáneo, presentación cefálica, bandedera de cordón. Apgar 9/9. Peso al nacimiento 2.690 g.

A las pocas horas de vida presenta teste izquierdo aumentado de tamaño, duro, violáceo, no doloroso y transiluminación negativa. Tras interconsulta con el Servicio de Urología y ecografía Doppler testicular, que no fue concluyente, se decide traslado a centro de referencia de cirugía pediátrica para exploración quirúrgica.

Se realiza desrotación del cordón espermático no recuperándose la vascularización testicular, decidiéndose orquiectomía. El postoperatorio cursa sin complicaciones.

Anatomía patológica: infarto hemorrágico masivo del testículo izquierdo.

DISCUSIÓN

La mayoría de los autores sitúan la edad de la torsión testicular entre los 4 y 25 años con máxima incidencia en la edad pre y puberal. Dentro de la edad infantil, la máxima incidencia se sitúa entre el año y los 3 años, siendo la modalidad intrauterina y en el recién nacido infrecuente; representa el 5-6% de las torsiones testiculares⁽⁴⁾.

La torsión testicular neonatal se describió por primera vez por Taylor en 1897, como patología rara del periodo neo-

natal. Desde entonces se han descrito cerca de 100 casos confirmados quirúrgicamente, el 72% corresponderían a torsiones intraútero^(5,7). La forma bilateral es muy rara, hay unos 30 casos descritos en la literatura⁽⁵⁾.

Algunas de las series más largas de casos estudiados son la de Peterson en 1961, que recopiló 56 casos de torsión testicular en el recién nacido de las que 22 corresponden a la modalidad intrauterina^(4,6). La serie española de P. Olivares y J.A. Tovar en 1976 recoge 46 pacientes a lo largo de 12 años, de ellos, 27 casos se produjeron en el periodo neonatal y de estos 27, 16 eran menores de 1 día; en 2 casos se conservaron los testes⁽⁷⁾. Brandt y cols. en 1992 con 23 pacientes a lo largo de 14 años en la que todos los pacientes tienen un examen patológico al momento de nacer⁽⁸⁾. La revisión de Konya y cols. en 1996, analiza 69 casos en el recién nacido con 47 presentes en el nacimiento⁽¹⁵⁾.

En el periodo perinatal la torsión testicular puede dividirse en prenatal (72%) y postnatal (28%); por anatomía en extravaginal (92%) típica prenatal^(1,5) y la intravaginal (8%) que se asocia al periodo postnatal⁽¹⁾. Según algunas series la torsión testicular perinatal se da con más frecuencia en el lado izquierdo⁽⁸⁾, pero en otras se da más en el derecho⁽¹³⁾. En los dos casos expuestos la torsión testicular acontece en el testículo izquierdo.

Se citan como factores favorecedores: la multiparidad^{5,8}, el estrés del parto y parto, también se invoca a una herencia autosómica recesiva o ligada al sexo, ya que se han descrito casos de hermanos o miembros de una misma familia^(1,4). No parece influir el tipo de parto, ya que se han descrito en partos cefálicos, nalgas y cesárea^(1,4). La edad gestacional y el bajo peso al nacer no parecen afectar^(8,9). Se ha descrito asociación con el exceso de peso al nacimiento^(5,9). Cuando son unilaterales se asocian a recién nacidos a término de 4.000 g y madre múltipara⁽⁵⁾, características que coinciden en el caso I presentado. Cuando son bilaterales, en algunas series se recogen una mayoría de madre primípara⁽¹³⁾.

En el periodo perinatal la torsión testicular generalmente es asintomática⁽¹⁻⁴⁾, sólo un 5% presentan reacción dolorosa⁽³⁾. Al examen físico puede no manifestarse por algunas horas y puede estar acompañado de hidrocele ipsilateral, como en el caso II presentado. Los primeros cambios observados son "aumento de volumen e induración escrotal" que puede llegar hasta un escroto violáceo, edematoso y difícil de diferenciar de otras patologías del recién nacido. Por el

contrario, en la torsión testicular intrauterina "antigua" la atrofia es el hallazgo invariable⁽²⁾.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, que se complementa con exámenes de imagen y se confirma en la exploración quirúrgica.

La exploración quirúrgica precoz sigue siendo la indicación^(4,9) con el fin de:

- 1) Establecer el diagnóstico diferencial con orqui-epididimitis, hidrocele, peritonitis meconial, hernia, hematocele, torsión de apéndices testiculares o de epidídimo, bazo o glándula adrenal ectópicas, neoformaciones benignas y la posibilidad de neoplasia testicular neonatal.
- 2) Salvar el testículo, aunque la posibilidad sea baja: en general después de 6 horas de isquemia se ha perdido la capacidad espermatogénica y después de 10 horas la función endocrina^(2,4,5,7,16), por lo tanto una torsión después de 10 horas se considera inviable. Klinger comunica en 1954 varios casos de torsión testicular de más de 12 horas de evolución en los cuales los testículos fueron viables en el momento del acto quirúrgico⁽¹⁰⁾, por el contrario Kaplang y King en 1970 comunican un caso con necrosis testicular con sólo dos horas de evolución⁽¹¹⁾, aunque la mayoría de los autores creen que la necrosis es completa transcurridas 6 horas⁽¹⁾. Se ha visto que provocando experimentalmente en animales una torsión testicular a las dos horas no se han producido cambios irreversibles en el tejido testicular, en cambio a las seis horas la necrosis es completa⁽¹⁾. Cumming y cols. en 1979 consideran que la torsión testicular neonatal no es una urgencia quirúrgica, a menos que ésta sea muy reciente⁽²⁾; y en una serie de 10 neonatos revisados por Arnbjornsson en 1986 la orquitectomía no fue precisa después de la detorsión tras un diagnóstico precoz⁽¹⁶⁾.
- 3) Minimizar los potenciales efectos inmunológicos sobre el testículo contralateral es para algunos autores^(2,5,9) otro motivo que también apoya la exploración quirúrgica precoz.

En la revisión retrospectiva de 27 casos realizada por Pinto (1997)⁽¹⁴⁾ no se encontró ninguna complicación asociada a la emergencia quirúrgica.

En las torsiones bilaterales hay autores que opinan que uno o los dos testes deben ser dejados en el escroto, con la esperanza de recuperar alguna actividad hormonal, aunque los datos publicados revelan que en la mayoría de los

casos, la atrofia total ha sido el resultado final⁽²⁾, aunque algunos testes son de tamaño y consistencia muy cerca de lo normal.

El testículo contralateral tiene las mismas probabilidades que un testículo sano de sufrir una torsión, pero sería muy grave perder los dos testículos, por eso algunos grupos apoyan la protección del testículo contralateral con la pexia de éste, aunque otros opinan que sólo debe hacerse la pexia en caso de movilidad anormal del contenido escrotal⁽⁴⁾ u otra patología inguinoescrotal⁽⁷⁾.

AGRADECIMIENTOS

Un agradecimiento especial al Servicio de Cirugía pediátrica del Hospital General Yagüe de Burgos, por la colaboración prestada en la elaboración de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

- Fayos Soler FL, Solsona Narbón E, Domenech Clemente A, Zaragoza Orts J, Alvarez Angel V. Torsión testicular intrauterina. *Rev Esp Pediatr* 1980; **33**: 353-355.
- Moro Serrano M, Garcia Casillas J, Loza M y Ajero R. Torsión testicular en el neonato. *Acta Pediatr Esp* 1989; **47**: 379-381.
- Engert J. y Zimmermann F.A. "Nil nocere" Torsion testicular en el recién nacido. *Practica pediatrica* 1976 ; **12**: 525-527.
- Maldonado Lozano J, Narbona Lopez E, Gutierrez Villarias J, Lozano Arranz E, Muñoz Jimenez M^aA, Molina Font JA. Torsión testicular en el recién nacido. *Acta Pediatr Esp* 1981; **454** : 306-309.
- Driver, C.P, Losty, P.D. Neonatal testicular torsion. *Br Urol* 1998; **82**: 855-858.
- Peterson CG. Testicular torsion and Infracction in the newborn. *J Urol* 1961; **85**: 65
- Olivares P y Tovar J.A. Torsión Testicular Neonatal. *An Esp Pediatr* 1976; **9**: 489-492.
- Brandt MT, Sheldon CA, Wacsman J, Matthews P. Prenatal testicular torsion: Principles of management. *J Urol* 1992; **147**: 670-672.
- Timon Garcia A, Lopez Lopez JA, Blasco Beltran B, Ambroj Navarro C, Murillo Perez C, Lario Muñoz. Prenatal torsion of de spermatic cord. *Arch Esp Urol* 1995; **48**: 85-87.
- Klinger ME. Viable testis five day after an unreduced torsion of the spermatic cord. *N Y State J Med* 1954; 1951-1954
- Kaplan GW, King LR. Acute scrotal swelling in children. *J Urol* 1970; **104**:219
- Cumming DC, Hyndman CW, Deacon JSR. Intrauterine testicular torsion: not an emergency. *Urology* 1979; **14**: 603-604
- Cooper CS, Synder OB, Hawtrey CE. Bilateral Neonatal Testicular Torsion. *J Urol* 1998; **159**(4): 1313-1314.
- Pinto KirK J, Noel H. Norman, Jerkins, Gerald R. Management of Neonatal Testicular Torsion. *J Urol* 1997;**158**(3): 1196-1197.
- Konya E, Shimada K, Hosokawa S,Matsumoto F. A case of bilateral testicular torsion in neonate. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1996; **87**(7): 1004-1010.
- Baptist EC, Amin PV. Perinatal testicular torsion and the hard testicle. *J Perinatol* 1996 ; **16**: 67-68.
- Arnbjornnnnnnsson E. Testicular survival after neonatal torsion. *Z Kinderchir* 1986; **41**: 293-294.

In Memoriam

Dr. Luis Fernández Picón

POR EL DR. JUAN JOSÉ DEL RIEGO FERNÁNDEZ

Pediatra retirado del Área Sanitaria de León.

Resulta muy difícil trazar en pocas líneas una semblanza del Dr. Luis Fernández Picón, sobre todo cuando la desaparición del compañero y amigo entrañable anega el espíritu de dolor.

El fallecimiento del Dr. Picón el día 1 de abril de 2002, deja un tremendo vacío por sus cualidades humanas, culturales y profesionales, y el alma se marchita y no acierta a plasmar fielmente los merecimientos que adornaron su personalidad.

Nos abandonó el Dr. Picón, pero solamente para lo terreno, porque su humanidad singular continúa viviendo en nuestro corazón.

El último año de su vida decayó velozmente, y en sus días postreros no fue sino una débil pavesa que infundía lástima a quienes tuvimos el triste privilegio de verle, mientras iba apagándose aquella vida tan preciosa, tan próspera y tan bien empleada.

Era un gran conversador, y sus frecuentes viajes al extranjero constituían un feliz motivo para escuchar sus vivencias, sus experiencias plagadas de anécdotas amenísimas, contadas con una gracia inimitable.

Fue Luis Picón un orador correcto y elegante. Sus magistrales discursos desde el estrado de la Real Academia de Medicina de Asturias y León (de la que era académico destacado), siempre despertaban inusitada atención. Nadie le aventajó en el difícil arte de decir las cosas pronto y bien, sin un solo rípiq que ensombreciera su correcta oratoria.

Jamás en sus discursos sobraba o faltaba el adjetivo adecuado o la palabra precisa, y en ocasiones, sin evadir el concepto, rozaba los límites de auténtica poesía en su lenguaje siempre florido y elegante. Las pinceladas de su maestría se incrustaban felices en la retórica más refinada; y de los asuntos más variados, en todo momento resultaba una pieza oratoria singular, calando en el tema hasta redondear un capítulo didáctico o una tesis metafísica que brotaba en cascada del manantial inagotable de su sabiduría.

Su amplio trato social (que en algunas gentes alberga la infecundidad que conlleva lo mundano, como decía Cajal), en el Dr. Picón significaba su personal felicidad, sin menoscabo del acopio del tesoro inapreciable de las enseñanzas de la escuela de la vida; el hilo precioso y sutil con que se teje la tela del pensamiento y de la acción.

Sus intervenciones fueron siempre lógicas y metódicas, correctas y eruditas; y su forma y estilo, fácil, brillante, armonioso y fundamentalmente analítico para llegar a la aplicación de su sistema, elevando una abstracción hasta el infinito sin la menor liviandad que empañara su retórica. Porque su erudición no era, por cierto, una postiza alhaja robada la noche anterior a una enciclopedia, ya que por su vasta cultura, sabía profundamente cuanto decía. Y de ello pueden dar fe los compañeros de la Orden del Santo Sepulcro de Jerusalén (de la que fue Comendador destacado), en cuyas asambleas se escuchaban sus intervenciones con extraordinario interés.

Correspondencia: Dr. Juan José del Riego Fernández. Gran Vía de San Marcos, 32. León.

El Dr. Luis Fernández Picón fue en León Pediatra-pedriador del Estado y profesor de la Escuela de Enfermeras, Medalla de Oro de la Cruz Roja Española, Socio Honorario de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León, y un largo etcétera que habla por sí solo de su calidad y prestigio profesional.

¿Y qué decir de sus cualidades humanas?. Parca resultaría cualquier ponderación. Basta decir que desinteresadamente se dedicó en cuerpo y alma a las tareas de la UNICEF, de la que en León fue Presidente; y su generosidad le condujo a fundar una entidad filantrópica que lleva su nombre.

Persona de trato exquisito, jamás salió de su boca el menor exabrupto, y su vida próspera y ejemplar estuvo jalada con los adornos de su natural bondad.

Hemos perdido un gran amigo, un gran pediatra, y sobre todo un hombre bueno que pasó por la vida sembrando el bien a raudales, sin el menor atisbo de interés personal. Siempre ocupará un lugar preferente en el corazón de quienes tuvimos la dicha de conocerle.

Descanse en paz el Dr. Luis Fernández Picón.

León, septiembre de 2002

Noticario

CURSO DE FORMACIÓN CONTINUADA

- **Fecha de celebración:** 7 y 8 de noviembre de 2002.
- **Lugar de celebración:** aula de docencia de la Gerencia de Atención Primaria de Oviedo.
- **Horario:** jueves de 16:00 a 20:30 horas, viernes de 9:30 a 14:00 horas y de 16:00 a 20:30 horas.

Módulos docentes:

Módulo I: Lactancia materna

- **Ponentes:**
 - Dra. Isolina Riaño Galán. Pediatra. Servicio de Pediatría. Hospital Carmen y Severo Ochoa de Cangas del Narcea.
 - Dr. Andrés Meana Meana. Pediatra. Centro de Salud de La Calzada.
 - Dña. Zulima Palencia González. Matrona. Hospital Carmen y Severo Ochoa de Cangas del Narcea.
- **Temas:** 1) Recomendaciones para una lactancia materna satisfactoria. 2) Problemas habituales durante el desarrollo de la lactancia materna. 3) Técnicas de apoyo y confianza a la madre lactante.

Módulo II: Taller práctico de interpretación de la literatura científica

- **Ponente:**
 - Dr. Carlos Ochoa Sangrador. Pediatra. Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora.

Módulo III: Gastroenterología pediátrica

- **Ponentes:**
 - Dr. Carlos Bousoño García. Pediatra. Unidad de Gastroenterología Pediátrica. Hospital Central de Asturias.
 - Dr. Eduardo Ramos Polo. Pediatra. Unidad de Gastroenterología Pediátrica. Hospital Central de Asturias.
- **Temas:** 1) Fallo de medro. 2) Reflujo gastroesofágico. 3) Diarrea prolongada. 4) Dolor abdominal recurrente.

PROGRAMA DEL CURSO DE FORMACIÓN CONTINUADA PARA PEDIATRAS

- **Organiza:** Gerencia de Atención Primaria de León. Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla-León.
- **Fecha de celebración:** 7, 8 y 9 de noviembre de 2002:
- **Lugar de celebración:** Ambulatorio José Aguado.

Jueves 7 de noviembre

Sesión de mañana

1^{er} Módulo: Pediatría social

- 9:00-12:00: Cómo enfocar la entrevista en la consulta de atención primaria para el despistaje de los problemas de conducta más frecuentes en pediatría.
- 12:00-14:00: Manejo ambulatorio de los trastornos psicosociales más frecuentes en el niño. El adolescente desde el punto de vista del pediatra.
- **Ponentes:** Dra. Soraya Otero. Psiquiatra infantil. Centro de Salud Mental Infanto-Juvenil de Santander. Mar Aparicio. Psicóloga Clínica. Centro de Salud Mental Infanto- Juvenil. Santander.
- Comida de trabajo

Sesión de tarde

2^o Módulo: Pediatría basada en la evidencia

- 16:00-19:00: Taller de interpretación de la literatura científica.
- **Ponente:** Dr. Carlos Ochoa. Pediatra del Hospital Virgen de la Concha de Zamora.

Viernes 8 de noviembre

Sesión de mañana:

3^{er} módulo: Endocrinología infantil

- 9:00-11:00: Obesidad. Seguimiento del paciente desde Atención Primaria.

- 12:00-14:00: Pubertad precoz. Diagnóstico y manejo. Talla baja en el niño. Valoración desde Atención Primaria
- **Ponentes:** Dra. M^a José Martínez Sopena, Dra. Florinda Hermoso López. Unidad de Endocrinología infantil. Hospital Clínico de Valladolid.
- Comida de trabajo.

Sesión de tarde

4º Módulo: Alergia alimentaria

- 16:00-19:00: Sospecha clínica y orientación diagnóstica de la alergia alimentaria en el niño.
- **Ponente:** Dr. Santiago Lapeña. Unidad de Alergia Infantil del Hospital de León.

Sábado 9 de noviembre

5º Módulo: Taller de radiología

- 10:00-14:00: Valoración de la radiología de tórax y vías respiratorias altas.
Rx simple de abdomen.
Interpretación práctica.
- **Ponentes:** Dr. Vitorino Valderrábano, Dra. Inmaculada Herráez. Unidad de Radiología del Hospital de León.

CURSO DE FORMACIÓN CONTINUADA
EN PEDIATRÍA

- **Organiza:** Áreas Sanitarias de Valladolid Este y Oeste y de Palencia.
- **Fecha de celebración:** 21, 22 y 23 de noviembre de 2002.
- **Lugar de celebración:** Salón de Actos de la Gerencia de Atención Primaria de Valladolid Oeste.

Jueves 21

Sesión de tarde

- 17:00-17:30. Presentación del Curso. Entrega de documentación.

1º Módulo: Actualización en tratamientos

- 17:30-19:00. Nuevos tratamientos en la diabetes mellitus infantojuvenil.

- 19:30-21:00. Tratamiento de la epilepsia infantojuvenil. Nuevos antiepilépticos.
- **Ponentes:** Dra. Florinda Hermoso López. Endocrinología pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
Dr. Rafael Palencia Luaces. Neurología pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Viernes 22

Sesión de mañana

2º Módulo: Gastroenterología y nutrición

- 10:15-14:15. El pediatra ante el fallo de medro. Tratamiento del estreñimiento en Atención Primaria. Actualización en enfermedad celíaca. Nutrición enteral en Atención Primaria.
- **Ponentes:** Dra. Margarita Alonso Franch. Gastroenterología pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
Carmen Calvo Romero. Gastroenterología pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Sesión de tarde

3º Módulo: Pediatría psicosocial

- 17:00-21:00. El ciclo vital familiar y sus repercusiones en la salud infantil.
- **Ponente:** Dra. Ana Martínez Rubio. Pediatra de Atención Primaria. Sevilla.

Sábado 23

Sesión de mañana

4º Módulo: Educación para la salud.

- 10:00-14:00. Educación para la salud en el asma en la infancia.
- **Ponente:** Dra. Begoña Domínguez Aurrecochea. Pediatra de Atención Primaria. Centro de Salud Otero de Oviedo. Miembro del grupo de Vías Respiratorias de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria.



SOCIEDAD DE PEDIATRÍA DE ASTURIAS,
CANTABRIA, CASTILLA Y LEÓN

XV MEMORIAL GUILLERMO ARCE
Y ERNESTO SÁNCHEZ-VILLARES

Salamanca 29 y 30 de noviembre de 2002

Viernes 29 de noviembre

- 15:30 Entrega de documentación.
- 16:00 **Comunicaciones libres.**
- 17:30 **Inauguración y bienvenida. Conferencia:**
Dr. L. Castaño: "Importancia de la genética en Pediatría: A propósito de la diabetes".
- 18:30 MESA REDONDA: **Diabetes mellitus**
Moderador: *Dr. J. Prieto*
Panelistas: Dr. F. Rivas Crespo (Oviedo), Dra. C. Luzuriaga (Santander), Dra. F. Hermoso (Valladolid), Dr. J. Prieto (Salamanca).
- 21:30 **Cena de confraternidad.** Casino de Salamanca. Palacio de Figueroa, Salamanca.

Sábado 30 de noviembre

- 09:00 **Comunicaciones libres.**
- 10:30 Presentación y entrega del Premio Nestlé de Nutrición Infantil 2002 "**Guillermo Arce y Ernesto Sánchez Villares**".

Premios a las mejores **Comunicaciones del Memorial.**

- 11:00 Pausa-café.
- 11:30 - **Memorial** "Arce-Sánchez Villares":
Presentación: Dr. V. Salazar.
D. Alberto Estella Goytre: "D. Guillermo, D. Ernesto y la Salamanca de aquel entonces".
- **Entrega de la medalla del XV Memorial:** Lectura del Acta de Concesión.
- **Conferencia de Clausura:**
Presentación: Dr. M. García Fuentes.
Dr. J. Rodríguez Soriano: "Nacimiento y desarrollo de la Nefrología Pediátrica: una historia vivida".
- **Clausura del Memorial.**

Información:

- **Sede:**
Facultad de Medicina
Sesiones plenarias: Salón de Actos
Comunicaciones: Aulas 6 y 7.
Campo Universitario "M. Unamuno" Salamanca.
- **Secretaría Científica:**
Hospital Clínico Universitario. Departamento de Pediatría. Paseo de S. Vicente, 58-182. 37007 Salamanca.
Tel. 923 291 423. Fax 923 291 131. salazar@usal.es
- **Secretaría Técnica:**
Ergon Time, S.A. C/ Arboleda, 1. 28220 Majadahonda (MADRID). Tel. 91 636 29 30. Fax 91 636 29 31.
ergontime@ergon.es

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 o 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

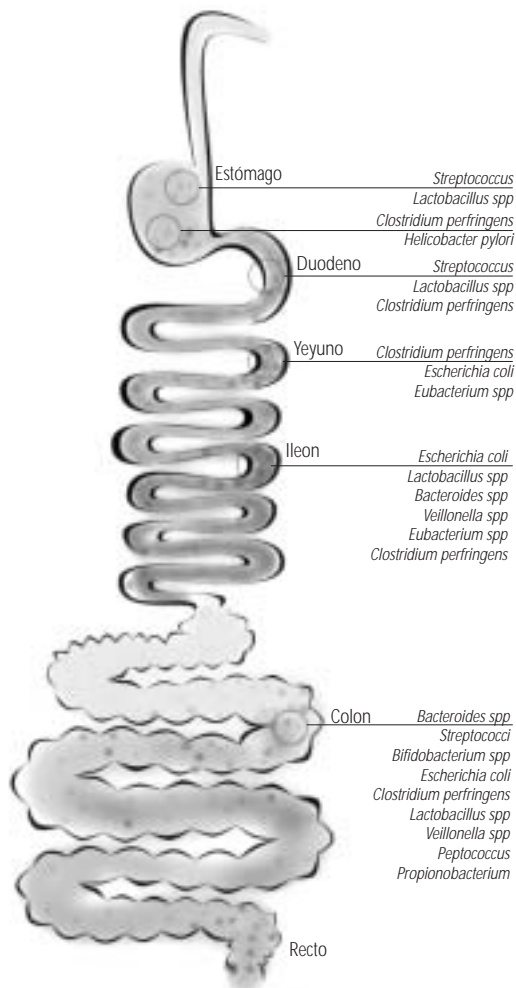
LA MICROFLORA BACTERIANA

M.J. Martínez Gómez

Sección de Gastroenterología. Hospital Universitario de Niño Jesús. Madrid

Introducción

El tracto gastrointestinal del lactante sano se coloniza desde el momento del nacimiento, durante las primeras semanas de vida, y desde la primera toma de alimento, de bacterias intestinales, que van a constituir la flora intestinal normal, generalmente de predominio anaerobio. Inicialmente se produce el contacto con la flora intestinal de la madre y a los pocos días de nacer, la totalidad de niños amamantados al pecho están colonizados por bacterias anaeróbicas. A los 5 días de vida ya están colonizados por bifidobacterias y a los 10 días por una microflora heterogénea.



Se han cultivado más de 400 especies diferentes, pero aunque existen variaciones de la composición de la microflora entre unos individuos y otros, éstas solamente afectan a un pequeño número de especies bacterianas y un mismo individuo tiende a mantener una composición estable a lo largo de su vida.

La colonización por microorganismos no es imprescindible para la vida, pero es cierto que la microflora del tracto gastrointestinal del hombre juega un papel clave en la nutrición y en la salud: completa la digestión mediante un proceso fermentativo, protege frente a bacterias patógenas y estimula el desarrollo del sistema inmune.

La guerra contra las bacterias patógenas ha tenido como principal arma el desarrollo de antibióticos y la administración de una alimentación cada vez más estéril bacteriológicamente, lo que ha conducido a la pérdida del equilibrio entre bacterias patógenas y beneficiosas. Las funciones benéficas de la flora intestinal incluyen el mantener en contacto al organismo con gran número de células procarióticas, mayor que el número de células eucariotas que conforman cada ser humano. La necesidad de mantener una simbiosis con el ambiente microbiano, además de un beneficio es probablemente imprescindible para la supervivencia humana.

Composición de la flora bacteriana en el ser humano

El tipo de dieta, particularmente la alimentación con leche materna, influye en el tipo de microflora que coloniza el intestino, sin embargo una vez que la composición de la flora madura se ha establecido es marcadamente resistente a los cambios dietéticos.

En los niños alimentados con lactancia materna predominan las bifidobacterias y los lactobacilos, mientras en los alimentados con fórmulas artificiales la microflora es muy diversa.

A partir del momento del destete la introducción de alimentación complementaria con todo tipo de alimentos condiciona el perfil de la microflora intestinal que progresivamente va adquiriendo el perfil de los adultos.

Las bacterias que habitan el tracto gastrointestinal humano constituyen un verdadero ecosistema que va variando en cada tramo del intestino, tanto en número como en la composición de las especies bacterianas.

Desde la boca en la que existen gran cantidad de bacterias, éstas pasan al esófago con la saliva y los alimentos y desde allí al estómago donde la acidez gástrica constituye la primera

barrera antibacteriana, destruyéndose la mayoría de ellas. La microflora del estómago está formada fundamentalmente por gérmenes Gram positivos en escasa cantidad. En los tramos altos intestinales persiste un pH relativamente ácido por lo que la colonización es similar a la del estómago. Según se avanza en el intestino delgado disminuye la acidez, estableciéndose un medio alcalino, debido a la dilución de los ácidos y sales biliares, lo que facilita la colonización bacteriana, que aumenta claramente en el colon una vez traspasada la válvula ileocecal, dando lugar a que más de la tercera parte del contenido de la materia seca de las heces sean bacterias.

En el colon existe una flora dominante constituida por: bacterioides, eubacterias, bifidobacterias y peptoestreptococos y una flora satélite formada por: enterobacterias, estreptococos y lactobacilos. El desarrollo de una flora residual constituida por gérmenes oportunistas que pueden causar enfermedad si disminuyen los mecanismos de defensa intestinal o por determinados gérmenes patógenos, dan lugar a un desequilibrio en el ecosistema y a la aparición de enfermedad.

Aproximadamente el 50% de las personas sanas tienen una población de lactobacilos estable que no suele alcanzar el 1%. Las bifidobacterias constituyen entre el 6-11% de la flora bacteriana de un adulto.

El desarrollo de una flora bacteriana normal influye en todos los mecanismos de defensa del organismo humano tanto de tipo inmunológico como no inmunológico y en particular en el desarrollo de la barrera intestinal.

Desarrollo de la barrera intestinal

Existen una serie de factores de protección inespecíficos entre los que se incluyen la acidez gástrica, moco que recubre la pared intestinal, enzimas digestivos y peristaltismo intestinal

La primera línea de protección del tracto gastrointestinal está formada por las células epiteliales y el mucus que las recubre. El epitelio forma una barrera física al paso de los gérmenes mientras se mantenga la integridad de la mucosa.

El tracto intestinal normal se mantiene en un estado de *inflamación fisiológica* inducido por la flora intestinal. La presencia de bacterias en el tramo gastrointestinal induce la activación, proliferación y el desarrollo completo del sistema inmunológico, que se caracteriza por la presencia en la lámina propia de Inmunoglobulina IgA, producida por las células B y secretada en la superficie de la mucosa por las células del epitelio, lo que da lugar a una barrera protectora frente a antígenos extraños. En su forma polimérica la IgA aglutina antígenos extraños en la luz intestinal, impide la adhesión de las bacterias y la posibilidad de colonización.

Inicialmente se pensaba que estos mecanismos inespecíficos de defensa, eran independientes del desarrollo de las funciones inmunológicas. Sin embargo, se ha demostrado que todos estos factores trabajan sinérgicamente en el intestino delgado para obtener una protección óptima frente a antígenos extraños.

Por otra parte el epitelio intestinal participa activamente en la inmunorespuesta de la mucosa a través de la interacción entre los *microvilli* y las bacterias y antígenos extraños dando lugar a la producción de citoquinas e IL-8, que estimula la migración de polimorfonucleares neutrófilos.

El papel que la colonización bacteriana juega en la función de barrera intestinal es un área de gran interés en el estudio de la inmunología de la mucosa.

Funciones nutricionales de la microflora intestinal

La influencia de la enorme población de microorganismos que coloniza la luz intestinal es importante no solamente como barrera de protección, sino también porque cumplen una serie de funciones nutricionales.

Durante los procesos metabólicos de las bacterias se producen diversas sustancias que son aprovechadas por el organismo hospedador.

1. Síntesis de vitaminas: el ejemplo más claro es la síntesis de vitamina K por las bacterias colónicas que puede ser anulada por el uso de antibióticos que destruyen las mismas.
2. Producción de enzimas: como es el caso de lactasa producida por bacterias acidolácticas y que suple en el caso de los individuos con mal absorción de lactosa, la producción de la misma en la pared del intestino delgado.
3. Transformación de sales biliares: a través de la circulación enterohepática más del 90% de los ácidos y sales biliares son reabsorbidos a la circulación. El 10% restante llega al colon donde se desconjugan perdiendo la glicina y la taurina, precipitando y eliminándose por las heces.
4. Digestión y absorción de nutrientes: existen bacterias fermentadoras que actúan sobre los hidratos de carbono de la dieta para formar ácidos grasos orgánicos (láctico, acético, oxálico, butírico).
5. Nutrición del epitelio intestinal: algunos ácidos grasos de cadena corta producidos por la fermentación difunden pasivamente al interior de las células epiteliales del colon donde son metabolizados. Entre el 40-50% de la energía requerida por los enterocitos es suministrada por la flora intestinal del colon. Además estos ácidos grasos estimulan el desarrollo de las vellosidades intestinales.

Bibliografía

1. Boedeker E, Latimer J. Flora of the gut and protective function. En: Pediatric Gastrointestinal Disease. Walker A, Durie P (eds). BC Decker Inc Philadelphia 1991; 1: 281-99.
2. Pérez-Llamas F, Zamora S, Mataix J. Alimentos funcionales. En: Tratado de Nutrición Pediátrica. Tojo R. (ed). Barcelona: Doyma, 2001. p. 275-83.
3. Walter A. Development of the intestinal mucosal barrier. Jour Ped Gastroenterol Nutr 2002; 34: 533-9.
4. Vanderhoof J. Probiotics in Pediatrics. Pediatrics 2002.
5. Saavedra JM. Agentes probióticos y sus aplicaciones clínicas. En: Tratado de Nutrición Pediátrica. Tojo R. (ed). Barcelona: Doyma, 2001. p. 285-8.