

VOL. XLII • Nº 179 • 1/2002

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 179 • 1/2002

<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:

Angel Sesma del Caño

SEGOVIA:

M^a Angeles García Fernández

VALLADOLID:

M^a Dolores Sánchez Díaz

ZAMORA:

Carlos Ochoa Sangrador

RESIDENTES:

ASTURIAS:

David Pérez Solis

CANTABRIA:

Elena Pérez Belmonte

CASTILLA-LEÓN:

Ignacio Díez López

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

DIRECTOR FUNDADOR:

Ernesto Sánchez Villares[†]

DIRECTOR:

José Luis Herranz Fernández

SECRETARIOS DE REDACCIÓN:

Carlos Ochoa Sangrador

Carlos Díaz Vázquez

(Internet y Pediatría)

Ernesto de Diego García

(Cirugía Pediátrica)

CONSEJO DE REDACCIÓN:

Rafael Palencia Luaces

Ana Argumosa Gutiérrez

Ignacio Carvajal Uruña

SECRETARÍA DE REDACCIÓN

Dpto. de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

(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

- 1 Reconocimiento al Boletín de Pediatría
J.L. Herranz

ORIGINALES

- 2 Tratamiento conservador de la displasia renal multiquistica durante la infancia
R. Pardo, I. Málaga, B. Amil, F. Angel Ordóñez, V. Martínez, F. Santos, S. Málaga
- 7 Seguimiento a largo plazo del fracaso renal agudo neonatal
B. Curros Novo, S. Málaga Guerrero, A. Ramos Aparicio, F. Santos Rodríguez, J. Rodríguez Suárez
- 14 Los Maestros en la Red
I. Díez López

REVISIONES

- 20 Canalopatías: un nuevo concepto en la etiología de las epilepsias
J.L. Herranz

- 31 Síndromes convulsivos en el periodo neonatal
R. Palencia

CASO CLÍNICO

- 40 Síndrome de Angelman. Una causa de retraso mental de origen genético
R. Palencia
- 46 Síndrome opercular y trastorno del lenguaje en la infancia. Aportación de dos casos
R. Palencia, R. Nieto, M. Sánchez Jacob

SESIÓN CIENTÍFICA

- 50 In Memoriam del Doctor Fernando Fernández de las Heras
M. Crespo

PEDIATRÍA E INTERNET (N° 6)

- 53 Buscar en Internet (1): buscar páginas web. Calidad de la información
C.A. Díez Vázquez

V CONVOCATORIA DE AYUDAS A LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGÍA EN PEDIATRÍA

- 57 Proyectos de investigación clínico-epidemiológicos sobre promoción de la salud y enfermedades prevalentes de la infancia

- 59 NOTICIARIO

- 63 CRÍTICA DE LIBROS

Summary

EDITORIAL

- 1 Recognition of the Pediatrics Bulletin.
J.L. Herranz

ORIGINAL ARTICLES

- 2 Conservative treatment of multicystic renal dysplasia during childhood.
R. Pardo, I. Málaga, B. Amil, F. Angel Ordóñez, V. Martínez, F. Santos, S. Málaga
- 7 Long term follow-up of neonatal acute renal failure.
B. Curros Novo, S. Málaga Guerrero, A. Ramos Aparicio, F. Santos Rodríguez, J. Rodríguez Suárez
- 14 Teachers in the Network.
I. Díez López

REVIEWS

- 20 Channelopathies: a new concept in the etiology of epilepsies.
J.L. Herranz
- 31 Convulsive syndromes in the neonatal period.
R. Palencia

CLINICAL CASES

- 40 Angelman syndrome. A cause of mental retardation having a genetic origin.
R. Palencia
- 46 Opercular syndrome and speech disorder in young childhood. Based on two cases.
R. Palencia, R. Nieto, M. Sánchez Jacob

SCIENTIFIC SESSION

- 50 In Memorial of Doctor Fernando Fernández de las Heras
M. Crespo

PEDIATRICS AND INTERNET (N° 6)

- 53 Search in Internet (1): search of web pages. Quality of the information
C.A. Díez Vázquez

V COMPETITION FOR CLINICAL AND EPIDEMIOLOGY RESEARCH GRANTS IN PEDIATRICS

- 57 Clinical-epidemiological investigation projects on health promotion and diseases prevalent in childhood

- 59 NEWS

- 63 BOOKS

Editorial

Reconocimiento al Boletín de Pediatría

J.L. HERRANZ

El 16 de enero del año en curso hemos recibido el certificado adjunto en el que el Director de la Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud del Instituto de Salud Carlos III, Jorge Veiga de Cabo, nos comunica que el BOLETÍN DE PEDIATRÍA ha sido incluido en la base de datos del Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS).

Esta distinción avala la calidad del BOLETÍN DE PEDIATRÍA y reconoce de algún modo el esfuerzo de todos los Directores del Boletín a lo largo de los años. De manera más concreta, este reconocimiento subraya la progresiva calidad de los trabajos científicos del Boletín, distinción que debe potenciar el envío de manuscritos por parte de todos los miembros de nuestra Sociedad científica.



Original

Tratamiento conservador de la displasia renal multiquística durante la infancia*

R. PARDO, I. MÁLAGA, B. AMIL, F. ÁNGEL ORDÓÑEZ, V. MARTÍNEZ, F. SANTOS, S. MÁLAGA

Sección de Nefrología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital Central de Asturias. Universidad de Oviedo.

**Premio a la mejor comunicación oral en la Reunión de Primavera de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla-León, celebrada en Zamora los días 8 y 9 de junio de 2001.*

RESUMEN

La displasia renal multiquística (DRM) continúa generando interrogantes por su relación potencial con complicaciones evolutivas, tales como hipertensión arterial, aumento en la incidencia de infecciones urinarias y potencial degeneración maligna. Nos planteamos este estudio con el fin de conocer la evolución natural de la DRM tratada de forma conservadora en una Unidad de Nefrología Pediátrica.

Métodos: Se diagnosticaron 35 pacientes (13 mujeres) de DRM. De ellos, 26 fueron tratados conservadoramente durante un período medio de 9 años y 7 meses (rango: 1 mes-14 años). El protocolo de trabajo consistió en controles clínico-analíticos y realización de ecografía renal semestral durante los dos primeros años de vida y posteriormente anual, hasta la completa involución del riñón displásico.

Resultados: El 69% de las DRM fueron detectadas precozmente en ecografías prenatales (24/35 pacientes). Doce pacientes (34%) presentaron anomalías urológicas asociadas, siendo la ureterohidronefrosis y el reflujo vesicoureteral las malformaciones más frecuentes. Un total de 13 nefrectomías se efectuaron durante el período de seguimiento, nueve de ellas durante la época neonatal y lactancia. En el resto de pacientes, un 82% (14/17) presentaban involución renal a los 6 años de seguimiento. En 5 enfermos no pudo completarse el seguimiento. Exceptuando a los pacientes con uropatías asociadas que presentaron infec-

ciones urinarias (5 casos) o insuficiencia renal crónica (3 pacientes), no se registraron otros casos de hipertensión arterial o malignización atribuibles a la DRM.

Conclusiones: El seguimiento de la DRM indica que una considerable proporción de los pacientes presentan una involución espontánea, por lo que el manejo conservador debe ser, en nuestra opinión, la modalidad terapéutica de elección inicial en estos pacientes. En nuestra serie, el riesgo de complicaciones de la DRM es bajo, en especial si no se asocia a otras malformaciones urológicas.

Palabras clave: Displasia renal multiquística; Diagnóstico prenatal; Tratamiento conservador.

ABSTRACT

The natural history and management of multicystic dysplastic kidney (MDK) is still controversial, and its relationship with potential complications as hypertension, higher incidence of urinary tract infections or neoplastic degeneration is not well defined. We aimed at knowing the evolution of our patients with MDK under conservative treatment in a Pediatric Nephrology Unit.

Patients and methods: Thirty five patients (13 girls) were diagnosed of MDK. Twenty-six of them were treated conservatively and followed for 9 years and 7 months (rank: 1 month-14 years). Follow-up included physical examination

Correspondencia: Rafael Pardo de la Vega

Departamento de Pediatría. Hospital Central de Asturias. Oviedo (Asturias). Correo electrónico: rpardo@hcas.insalud.es

Recibido: Septiembre 2001. *Aceptado:* Noviembre 2001

and serial ultrasound (at 6 months to 1 year intervals). They were controlled until complete involution of the lesion.

Results: MDK was suspected by antenatal ultrasound examination in 69% of patients (24/35). Twelve patients (34%) presented urological malformations, namely hydronephrosis and vesicoureteral reflux. Thirteen nephrectomies were performed (nine in patients under 1 year of age). We were not able to make an adequate follow-up in five cases. Eighty-two per cent (14/17) of patients presented involution of the dysplastic kidney after 6 years. Neither hypertension nor malignant degeneration were reported.

Conclusions: The natural history of MDK shows that great part of patients present involution, thus conservative management is recommended. The risk of complications in MDK is low, particularly if urological malformations are not associated.

Key words: multicystic dysplastic kidney, antenatal diagnosis, conservative treatment.

INTRODUCCIÓN

Se define la displasia renal multiquistica (DRM) como la existencia de un riñón deformado y agrandado por la presencia de quistes de diferente tamaño, asociado a displasia córtico-medular severa. Su incidencia se estima en aproximadamente 1/4.300 recién nacidos vivos⁽¹⁾ y ligeramente más frecuente en varones. La DRM constituye la segunda causa más frecuente de masa renal en el recién nacido tras la hidronefrosis⁽²⁾ y su identificación se realiza cada vez con mayor frecuencia en el período prenatal debido al gran avance de los diagnósticos por imagen, en especial la ecografía. Se trata de un riñón generalmente aumentado de tamaño y no funcional (ya que no posee tejido renal), con una superficie irregular. En muchos casos permanece asintomático; sin embargo, es preciso conocer las principales complicaciones asociadas a la DRM, como son la hipertensión arterial, las infecciones del tracto urinario, la presencia de dolor abdominal y una posible degeneración maligna.

Presentamos la experiencia de nuestra Sección en el diagnóstico y seguimiento de 35 pacientes con DRM durante los últimos 25 años.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo de 35 pacientes diagnosticados de DRM entre los años 1974 y 2000 que fueron tratados y controlados periódicamente en la Sección de Nefrología Pediátrica. De los 35 pacientes, el 37% (13 casos) eran mujeres. La edad media de los 26 casos tratados conservadoramente fue de $10,6 \pm 6$ años en el momento del estudio. El tiempo medio de seguimiento fue de $6,2 \pm 5$ años (rango 1 mes-15 años). De ellos, el 68% de pacientes fueron seguidos durante al menos 3 años. El diagnóstico se realizó mediante ecografía renal y confirmado por gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccínico marcado con tecnecio^{99m} (DMSA), desde que esta técnica se incorporó a nuestro Centro.

Las revisiones consistieron en examen físico (determinación de peso, talla y presión arterial), analítica básica de orina, urocultivo y ecografía renal (semestral durante los dos primeros años de vida y posteriormente anuales).

Los datos fueron almacenados en hoja de cálculo Excel 97 y procesados estadísticamente mediante el programa informático SPSS 8.0.

RESULTADOS

La sospecha de malformación renal mediante ecografía prenatal fue el motivo de diagnóstico en el 69% de los casos (24/35). El riñón afectado fue el izquierdo en el 56,3% de las ocasiones, registrándose un caso de afectación bilateral, que evolucionó rápidamente a insuficiencia renal terminal.

Doce pacientes (34%) presentaron anomalías urológicas asociadas, siendo la ureterohidronefrosis (6 casos) y el reflujo vesicoureteral (6 casos) las malformaciones halladas.

A 13 pacientes (37%) se les practicó nefrectomía: 9 casos fueron intervenidos durante el período neonatal y la lactancia, mientras que durante el seguimiento se realizaron 4 nefrectomías por persistencia del riñón displásico no involucionado. No se encontró relación estadísticamente significativa entre la edad de intervención y sexo, riñón afectado o edad al diagnóstico. En 5 casos, no fue posible el seguimiento de los pacientes por diversos motivos (cambio de lugar de residencia, falta de asistencia a revisiones, etc.). En el 82% de los niños restantes (14/17) se apreció una involución total de la displasia multiquistica, en un tiempo

TABLA I. EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON DISPLASIA RENAL MULTIQUÍSTICA CONTROLADOS DE FORMA CONSERVADORA

Seguimiento (años)	Tamaño renal sin cambios (%)	Menor tamaño renal (%)	Casos involución	Involución acumulada (%)
<1	11/22 (50)	10/22 (45)	1	1/22 (5)
1-2	4/22 (18)	13/22 (59)	4	5/22 (23)
2-4	4/22 (18)	9/22 (41)	4	9/22 (41)
4-6	3/17 (18)*	2/17 (12)	3	12/17 (70)
>6	3/17 (18)	-	2	14/17 (82)

*Cinco pacientes no acuden a las revisiones programadas.

medio estimado de 3,5 años desde el momento del diagnóstico (Tabla I).

Exceptuando a los pacientes con uropatías asociadas que presentaron infecciones urinarias (5 casos) o insuficiencia renal crónica (3 pacientes), no se registraron otras complicaciones, como hipertensión arterial o malignización, atribuibles a la DRM.

DISCUSIÓN

La DRM es una enfermedad relativamente común, pues afecta a uno de cada 4.300 recién nacidos vivos, y constituye la segunda causa de masa abdominal en el neonato tras la hidronefrosis. Su patogenia aún no está totalmente aclarada, si bien parece estar relacionada con una deficiente integración de la yema ureteral en el metanefros durante el desarrollo embrionario, constituyendo de esta forma la expresión más grave de las denominadas disgenesias infundibulopélvicas⁽³⁾. En su examen histológico, se puede apreciar que el parénquima renal ha sido sustituido por múltiples cavidades quísticas (Fig. 1). Pueden asociarse otras alteraciones, como atrofia o ausencia de los uréteres.

Con las técnicas radiológicas actuales, especialmente los avances en ecografía prenatal, la mayoría de los casos son detectados durante el embarazo, lo que implica un control del paciente ya desde el nacimiento, si bien el diagnóstico definitivo exige la práctica postnatal de una gammagrafía renal con tecnecio ^{99m}Tc-DMSA.

El curso de esta enfermedad es habitualmente benigno si se trata de formas unilaterales, con una tendencia a la

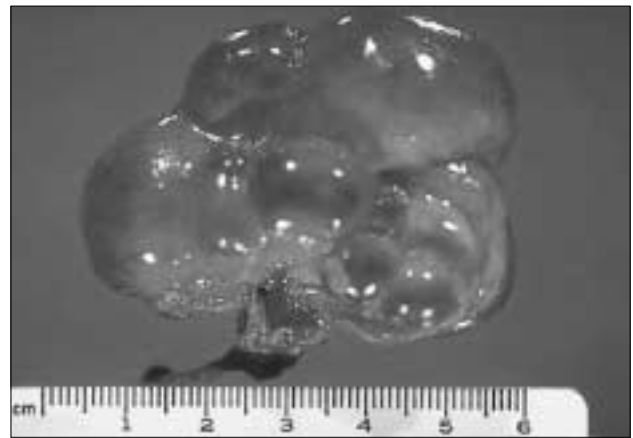


Figura 1. Riñón multiquistico.

involución del riñón multiquistico en un período variable de tiempo en aproximadamente la mitad de los casos⁽⁴⁾. El riñón sano contralateral presenta habitualmente hipertrofia compensadora, lo que garantiza una función renal adecuada.

Es bien conocida la asociación de la DRM con otras malformaciones genitourinarias, siendo la anomalía más frecuentemente detectada la presencia de reflujo vesicoureteral (11-37%) en el riñón sano contralateral⁽⁵⁾, por lo que es preceptivo realizar cistouretrografías en estos pacientes de forma sistemática.

Como complicaciones que pueden aparecer durante la evolución de la DRM se han descrito:

Hipertensión arterial (HTA), cuya fisiopatología no está suficientemente aclarada, si bien se postulan como mecanismos principales tanto la secreción aumentada de renina por parte de grupos aislados de células diferenciadas pre-

sentes en el riñón multiquístico, como la hiperfiltración mantenida en el riñón contralateral, que provoca daño hipertensivo arteriolar⁽⁶⁾. Su frecuencia varía entre 0-8%, según las series, y estudios recientes indican que es una complicación infradiagnosticada como consecuencia de cortos seguimientos, por lo que se postula un control de la presión arterial de por vida en estos pacientes⁽⁷⁾, e incluso la nefrectomía electiva. En este sentido, se han iniciado varios estudios de monitorización ambulatoria de la presión arterial en pacientes con DRM, que muestran una mayor incidencia de HTA en niños con anomalías en el riñón contralateral⁽⁸⁾. En nuestro estudio no hemos encontrado ningún caso de HTA atribuible a la DRM.

Malignización: dada la frecuencia de esta enfermedad, la degeneración neoplásica puede considerarse un hecho excepcional; hasta el año 2000 se han descrito nueve casos en la literatura⁽⁹⁾, sobre todo en la edad adulta (2 tumores de Wilms en niños, 5 adenocarcinomas, un mesotelioma y un carcinoma de células transicionales).

Infecciones del tracto urinario (ITU): son infrecuentes en la DRM unilateral no complicada, ya que la atrofia ureteral que presentan estos pacientes no permite la colonización bacteriana por vía ascendente, que es el mecanismo patógeno principal de las ITU. En nuestra serie, 5 pacientes presentaron episodios de ITU, favorecida por la presencia de anomalías genitourinarias acompañantes (RVU y ureterohidronefrosis), lo que apoya la hipótesis de Feldenberg et al⁽¹⁰⁾, que afirman que las DRM bilaterales y/o asociadas a alteraciones genitourinarias presentan mayor riesgo de ITU.

Tres de nuestros pacientes presentaron mala evolución, llegando a diferentes grados de insuficiencia renal crónica. Sin embargo, gran parte de los enfermos evolucionaron a una total involución, en un porcentaje similar a otras publicaciones⁽¹¹⁾ (Tabla II).

El tratamiento de la DRM continúa siendo controvertido. Clásicamente, la opción terapéutica más utilizada ha sido la realización de nefrectomías en edades tempranas a todos los pacientes para evitar las posibles complicaciones antes mencionadas. Con la realización de amplios estudios que han permitido conocer mejor la historia natural de la enfermedad y la escasa incidencia de complicaciones, el manejo conservador se ha convertido en muchos centros en la primera opción terapéutica. Las indicaciones quirúrgicas actua-

TABLA II. RESULTADOS COMPARATIVOS DE MANEJO CONSERVADOR DE LA DISPLASIA RENAL MULTIQUÍSTICA

	Suthankar ⁽¹⁰⁾ 2000	Serie propia, 2001
Involución a los 2 años	11/46 (24%)	5/22 (23%)
Involución a los 5 años	14/21 (66%)	12/17 (70%)

les para la DRM son, sin duda alguna, la presencia de alguna de las complicaciones comentadas anteriormente y la ausencia de involución en "un tiempo adecuado" que no está definitivamente consensuado. Algunos autores, sin embargo, prefieren la nefrectomía laparoscópica como tratamiento de elección a todos los pacientes, refiriendo en su casuística, un menor número de complicaciones⁽¹²⁾ y sin olvidar una mejor relación coste-beneficio. En nuestra serie, 9 pacientes fueron nefrectomizados durante el período neonatal y de lactancia (se trataba preferentemente de pacientes de épocas más antiguas, en las que se prefería el tratamiento quirúrgico de forma electiva); otros cuatro pacientes precisaron intervención quirúrgica durante el seguimiento.

De acuerdo con nuestra experiencia, el seguimiento de la DRM indica una considerable tasa de involución espontánea, por lo que el manejo conservador debe ser, a nuestro juicio, la modalidad terapéutica de elección en estos pacientes, reservando la opción quirúrgica para los casos en los que se presente mala evolución, como se ha comentado anteriormente. El riesgo de complicaciones de la DRM es bajo, en especial si no se asocia a otras malformaciones urológicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Gordon AC, Thomas DFM, Arthur RJ, Irving HC. Multicystic dysplastic kidney: Is nephrectomy still appropriate? *J Urol* 1988; **140**: 1231-4.
- Hartman GE, Shochat SJ. Abdominal mass lesions in the newborn: Diagnosis and treatment. *Clin Perinatol* 1989; **16**: 123-35.
- Uhlenhuth E, Amin M, Harty JL, Howerton LW. Infundibulopelvic dysgenesis: A spectrum of obstructive renal disease. *Urology* 1990; **35**: 334-7.

4. John U, Rudnik-Schoneborn S, Zerres K, Missilwitz J. Kidney growth and renal function in unilateral multicystic dysplastic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 1998; **12**: 567-71.
5. Selzmann AA, Elder JS. Contralateral vesicoureteral reflux in children with multicystic kidney. *J Urol* 1995; **76**: 244-8.
6. Orejas G, Málaga S, Santos F, Rey C, López MV, Merten A. Multicystic dysplastic kidney absence of complications in patients treated conservatively. *Child Nephrol Urol* 1992; **12**: 35-39.
7. Webb NJ, Lewis MA, Bruce J, Gough DCS, Ladusans EJ, Thomson API, Postlethwaite RJ. Unilateral multicystic dysplastic: the case for nephrectomy. *Arc Dis Child* 1997; **76**: 31-4.
8. Seeman T, John U, Blahova K, Vondrichova H, Janda J, Misselwitz J. Ambulatory blood pressure monitoring in children with unilateral multicystic dysplastic kidney. *Eur J Pediatr* 2001; **160**: 78-83.
9. Mingin G, Gilhooly P, Sadeghi-nejad H. Transitional cell carcinoma in a multicystic dysplastic kidney. *J Urol* 2000; **163**: 544.
10. Feldenberg R, Siegle N. Clinical course and outcome for children with multicystic dysplastic kidneys. *Pediatr Nephrol* 2000; **14**: 1098-1101.
11. Sukthandar S, Watson AR. Unilateral multicystic dysplastic kidney disease: defining the natural history. *Acta Paediatr* 2000; **89**: 811-3.
12. Kaneko K, Kun W, Yamataka A, Ohtomo Y, Yamashiro Y, Miyano T. Is nephrectomy for neonatal multicystic dysplastic kidneys still inappropriate? *Nephron* 2000; **86**: 376-7.

Original

Seguimiento a largo plazo del fracaso renal agudo neonatal

B. CURROS NOVO, S. MÁLAGA GUERRERO, A. RAMOS APARICIO, F. SANTOS RODRÍGUEZ,
J. RODRÍGUEZ SUÁREZ

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

RESUMEN

Introducción y objetivos: Como posibles secuelas del fracaso renal agudo (FRA) neonatal figuran reducción en el filtrado glomerular, disminución de la capacidad de concentración de orina o aparición de hipertensión arterial. El propósito de este estudio ha sido detectar secuelas desde el punto de vista nefrológico en pacientes que sufrieron FRA en el período neonatal.

Pacientes y métodos: Se estudiaron de forma prospectiva 37 neonatos que sufrieron un episodio de FRA entre diciembre 1990 y junio 2000. El seguimiento a largo plazo se completó en 22 niños. Las edades en el momento del estudio oscilaron entre 12 meses y 10 años y 4 meses. Se realizó un estudio básico de función renal, que comprendió recogida de datos somatométricos, registro de tensión arterial, analítica sanguínea, uroanálisis y realización de ecografía renal.

Resultados: La somatometría no presentó alteraciones. La tensión arterial, tanto sistólica como diastólica, se mantuvo dentro de valores normales, sin correlación con la existencia previa de hipoxia perinatal o sepsis. La osmolaridad (en sangre y orina), la creatinina plasmática y su aclaramiento, fueron normales, sin correlación con la duración del episodio agudo. La ecografía renal no presentó alteraciones en 18 niños. Una niña presentó hiperecogenicidad renal, ya detectada en la etapa neonatal; en otro paciente se halló una

mínima prominencia piélica. Dos niños presentaban riñones únicos, con normalidad ecográfica.

Conclusiones: No se han constatado las principales secuelas descritas en el seguimiento del FRA neonatal. Sin embargo, es importante conocerlas, ya que la superación del cuadro agudo no implica ausencia de daño renal a largo plazo.

Palabras clave: Filtrado glomerular; Fracaso renal agudo; Hipoxia perinatal; Neonato; Seguimiento.

ABSTRACT

Background and objectives: Reduced glomerular filtration rate, reduced urinary concentrating ability and hypertension were described as possible long-term consequences of neonatal acute renal failure (ARF). The purpose of this study was the detection of possible renal consequences of neonatal ARF.

Patients and methods: 37 newborns who suffered neonatal AFR between December 1990 and June 2000 were prospectively studied. The follow-up was possible in 22 children. The ages at the moment of the study ranged from 12 months to 10 years and 4 months. A basal study of renal function was performed, including collection of anthropometric values, blood pressure, blood analysis, uroanalysis and renal ultrasonography.

Correspondencia: Belén Curros Novo. Sección de Nefrología Pediátrica y Servicio de Neonatología. Hospital Central de Asturias. Universidad de Oviedo. *Correo electrónico:* belen_santiago@hotmail.es

Recibido: Octubre 2001. *Aceptado:* Noviembre 2001

Results. Growth and development were normal. Arterial pressure, both systolic and diastolic, was in range, without relation with previous existence of perinatal hypoxia or sepsis. Blood and urine osmolalities, plasmatic creatinine and its clearance, were normal, without relation with the duration of ARF. Renal ultrasonography did not show abnormalities in 18 children. A girl had renal hiperecogenicity, which had been detected at the neonatal period. Another patient had a minimum pielic prominence. Two children had unique kidneys, but a normal renal ultrasonography.

Conclusions: There is no evidence of the main consequences described in the follow-up of neonatal ARF. However, it is important to know that it is possible a long-term residual renal damage despite the initial recover.

Key word: Glomerular filtration rate; Acute renal failure; Perinatal hypoxia; Newborn; Follow-up.

INTRODUCCIÓN

La mejor calidad asistencial en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales en los últimos años ha permitido un aumento de la supervivencia en recién nacidos (RN) críticamente enfermos⁽¹⁻⁴⁾.

Este hecho ha provocado, sin embargo, un incremento en la incidencia del fracaso renal agudo (FRA) en el período neonatal, estimándose en un 8% de los neonatos que precisan vigilancia intensiva^(1,5).

Las principales causas de dicho fallo en este período son la isquemia renal secundaria a hipoxia perinatal, la coagulación vascular diseminada secundaria a sepsis y la trombosis vascular renal^(1,4-6).

Son escasos los estudios de seguimiento de FRA neonatal, ya que presentan importantes limitaciones en su realización.

Entre las posibles secuelas que se han descrito figuran la reducción en el filtrado glomerular, la disminución de la capacidad de concentración de orina o la aparición de hipertensión arterial^(4,3-5,7).

El objetivo de este estudio ha sido realizar un seguimiento a largo plazo de niños que sufrieron un episodio de FRA en el período neonatal, con el fin de detectar secuelas desde el punto de vista nefrológico.

PACIENTES Y MÉTODOS

El estudio ha sido realizado de forma prospectiva sobre un total de 37 niños que sufrieron un episodio de FRA durante la etapa neonatal, en un período comprendido entre diciembre de 1990 y junio de 2000.

De los 37 pacientes, no ha sido posible el seguimiento de 7 de ellos por falta de colaboración. Además, en dicho período se registraron 8 casos de *exitus*, todos en la etapa neonatal. En los 22 casos restantes se ha podido realizar un control evolutivo a partir del primer año del alta hospitalaria. Las edades de los pacientes en el momento del estudio oscilaban entre 12 meses y 10 años y 4 meses.

Se consideró FRA la presencia de una creatinina en plasma igual o superior a 1,5 mg/dL, y/o una elevación de la misma por encima de 0,3 mg/dL en 24 horas. Los pacientes en oliguria presentaron un flujo urinario menor de 1 mL/kg/h durante 24 horas al menos.

Los datos recogidos durante el episodio agudo hacían referencia al momento de presentación, edad gestacional, detección de alteraciones ecográficas renales prenatales, tipo de FRA, administración de fármacos nefrotóxicos, datos de FRA en su fase florida, existencia de hipertensión arterial, tratamiento realizado, duración de FRA, así como presencia de alteraciones en la ecografía renal del RN.

Previa explicación del protocolo de estudio y obtenido el permiso de los padres, los pacientes fueron citados para un estudio básico de su función renal, que comprendió la recogida de datos somatométricos, registro de cifra de tensión arterial, analítica sanguínea, recogida de orina de 24 horas o en su defecto de micción aislada (en el caso de pacientes sin control voluntario de esfínteres) y realización de una ecografía renal, como único estudio de imagen.

El aclaramiento de creatinina se obtuvo mediante la aplicación de la fórmula de Schwartz^(5, 8, 10), que estima dicho parámetro en función de la talla del niño (FRE):

$$FRE = K \cdot \text{talla (cm)} / \text{Creatinina p (mg/dL)}$$

Para lactantes se utilizó el valor de K de 0,45, para niños y niñas de 2 a 12 años de 0,55, y 0,7 para adolescentes varones.

Los parámetros somatométricos, peso y talla, están expresados en Zscore:

$$X1 - X2 / SD$$

$$X1 = \text{valor medido.}$$

X^2 = valor medio para un grupo de población de iguales sexo y edad.

SD = desviación estándar.

Las cifras de tensión arterial fueron registradas de acuerdo al percentil correspondiente para la edad y sexo de los pacientes.

El análisis estadístico de los datos, almacenados en hoja de cálculo de Microsoft Access y procesados mediante el programa informático SPSS, se ha realizado utilizando los test de Chi-cuadrado y T-student fundamentalmente, considerando como significativos valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Características del FRA durante el período neonatal

Descripción de la muestra

El sexo predominante fue el masculino, con un total de 25 varones y 12 mujeres. De ellos, 21 (56,7%) eran prematuros y 16 (43,2%) RN a término. La edad gestacional osciló desde 24 hasta 41 semanas (mediana 35 semanas).

Ecografía prenatal

Únicamente 2 RN presentaban alteraciones renales, en concreto una dilatación pielocalicial bilateral y una sospecha de displasia renal multiquística con megavejiga.

Enfermedad de base

Se recoge en la Tabla I.

Tipo FRA: (Fig. 1).

El FRA renal incidió de forma predominante en el grupo de RN con hipoxia perinatal, así como entre los neonatos con sepsis, siendo las diferencias significativas ($p < 0,05$).

Fármacos nefrotóxicos

La mayoría de estos RN recibieron gentamicina (89%), habitualmente por factores de riesgo de infección. La asociación con otro fármaco nefrotóxico (vancomicina, indometacina) sucedió en 3 casos. El tiempo medio de administración fue de 5,4 días. No se encontró correlación entre el tiempo de administración y la duración del episodio de FRA.

Un neonato recibió indometacina (0,3 mg, 4 dosis) para cierre de ductus, siendo atribuido el FRA a la misma.

TABLA I. ENFERMEDADES DE BASE DEL FRACASO RENAL AGUDO NEONATAL

	Número	Porcentaje
Hipoxia	9	24,3
Distrés	4	10,8
Patología quirúrgica	7	18,9
Sepsis	4	10,8
Deshidratación	1	2,7
Cardiopatía congénita	1	2,7
Hipoxia + Distrés	3	8,1
Hipoxia + Sepsis	1	2,7
Hipoxia + P. quirúrgica	1	2,7
Hipoxia + CIR	1	2,7
Hipoxia + Distrés + CIR	1	2,7
Sepsis + Distrés	4	10,8
Total	37	100

*CIR: Crecimiento intrauterino retardado.

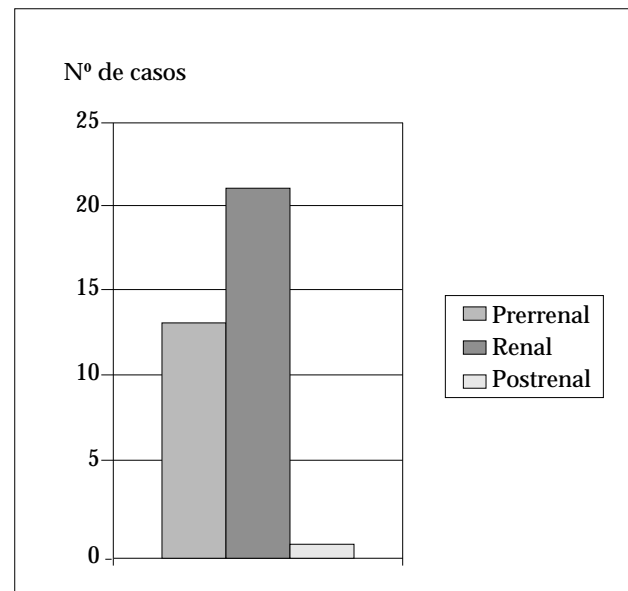


Figura 1. Tipos de fracaso renal agudo neonatal.

Duración del FRA

Varió entre 1 día y un máximo de 23 días, considerando como recuperación la normalización de las cifras de crea-

tinina, con una duración media de 6,78 días. En nuestro estudio no se hallaron diferencias significativas en relación a la enfermedad de base, tipo de FRA, existencia de oliguria o edad gestacional.

Edad al comienzo del FRA

El episodio tuvo lugar desde las pocas horas de vida hasta los 25 días. La mediana de la edad de inicio fue de 2 días (Fig. 2). Los neonatos con sepsis presentaron un comienzo más tardío, siendo la diferencia significativa.

Diuresis

La diuresis media fue de 1,9 mL/kg/h (DE= 2,2), observándose correlación significativa con la edad gestacional ($P < 0,05$). Así, en RN más prematuros se observó la tendencia a presentar mayor diuresis (Fig. 3).

La oliguria estuvo presente en 19 RN en la fase aguda de su FRA (51,3%), siendo 10 de ellos prematuros y 9 RN a término. Se observó mayor incidencia de FRA oligúrico en estos últimos, pero sin presentar diferencias significativas.

Las cifras elevadas de creatinina, el tipo de FRA o la patología de base parecen no condicionar el FRA oligúrico. Sin embargo los *exitus* cursaron con oliguria en su mayor parte (87,5%). Entre los supervivientes este porcentaje descendió al 41,4%, siendo esta diferencia significativa.

Hipertensión arterial (HTA)

La HTA, tanto sistólica como diastólica, considerada como tal la elevación por encima de 2 DS de los valores normales para la edad y sexo, tuvo lugar en el 40,5% de los neonatos (15 RN), sin relación con la creatinina plasmática o las alteraciones ecográficas. En 6 pacientes no se registraron sus cifras tensionales.

Datos analíticos

La cifra máxima de creatinina fue de 5,8 mg/dL (media 2 mg/dL). La de urea de 160 mg/dL (media 54,8 mg/dL). Se confirmó una correlación significativa entre ambas.

Los FRA renales presentaron cifras de creatinina más elevadas, aunque sin diferencias significativas.

Las cifras séricas de potasio se mantuvieron en general en límites normales (media 5,4 mmol/L), con alguna excepción. El valor máximo fue de 10,3 mmol/L.

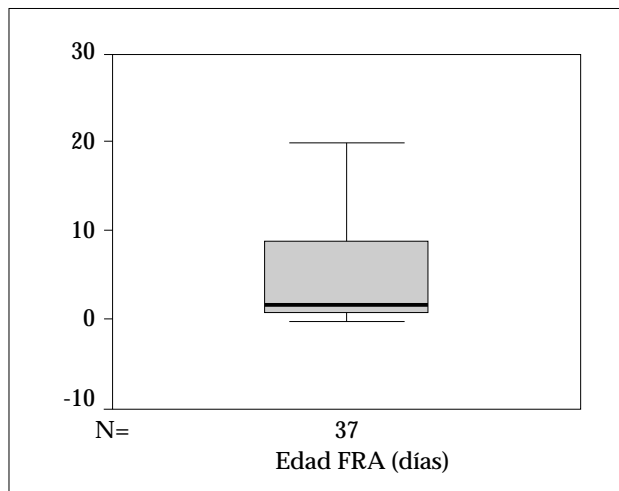


Figura 2. Edad de comienzo (días) del episodio de fracaso renal agudo

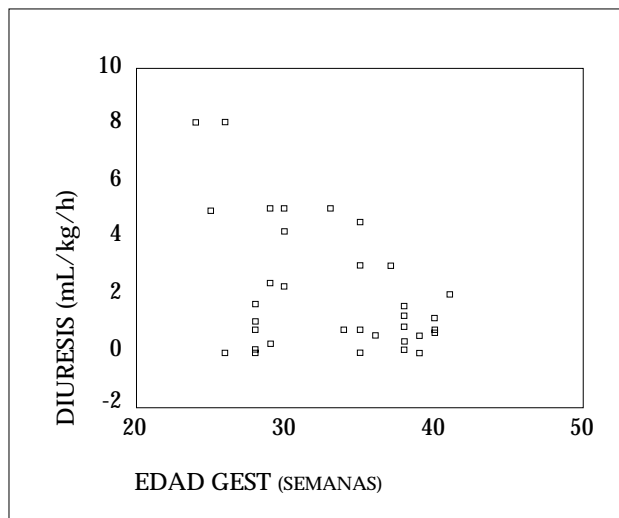


Figura 3. Correlación entre diuresis y edad gestacional

Tratamiento

- Además del ajuste de líquidos, recibieron tratamiento con furosemida 25 RN (67,6%) con una duración oscilante entre 1 y 18 días (media de 2,9). En 3 casos la administración se realizó mediante perfusión continua.
- La dopamina fue administrada a 15 neonatos (40,5%), como tratamiento de patología concomitante en la mayoría de los casos.

- La hiperpotasemia fue tratada con bolos de gluconato cálcico (0,5-1 mL/kg) en 2 pacientes, precisando además añadir salbutamol (0,4 mcg/kg). En dos RN se administraron resinas de intercambio iónico (Na, Ca), sin que presentasen complicaciones.
- Un RN precisó hidralazina para controlar las cifras de tensión arterial.
- En el caso de trombosis de vena renal se administró tratamiento antiagregante (Rheomacrodex) durante dos días.

Ecografía neonatal

Tras el episodio agudo presentaron alteración en la ecografía renal 17 RN (45,9%). De ellos solamente 2 presentaban alteración prenatal. No se encontraron diferencias significativas en relación al tipo de FRA.

En el caso de la dilatación pielocalicial bilateral no se confirmó en el estudio posnatal, presentando sólo una leve prominencia del sistema colector izquierdo, que al alta se normalizó.

La sospecha prenatal de displasia renal multiquística con megavejiga resultó ser una ureterohidronefrosis bilateral con megavejiga debida a la presencia de válvulas de uretra posterior.

La hiperecogenicidad renal estuvo presente en 13 RN.

Un RN sufrió un episodio de trombosis de vena renal izquierda presentando secundariamente atrofia renal izquierda. Otro con fallo renal parenquimatoso presentó además un hematoma de polo renal inferior asociada a hiperecogenicidad.

Exitus

- Se registraron 8 casos de *exitus* (5 varones; 3 mujeres).
- El *exitus* se produjo como media a los 11 días de vida.
- En ningún caso el *exitus* no fue consecuencia directa del FRA.

Seguimiento

El seguimiento a largo plazo fue posible en 22 de los 37 pacientes iniciales (59,4 %). Las edades de los niños en el momento del estudio oscilaron entre los 12 meses a los 10 años y 4 meses, con una mediana de 52 meses.

Peso y talla

Los parámetros somatométricos no presentaron alteraciones, sin hallarse correlación con la duración del episodio de FRA.

TABLA II. ENFERMEDADES DE BASE DEL FRACASO RENAL AGUDO NEONATAL. HALLAZGOS AL SEGUIMIENTO

Analítica	'X (DS)	Intervalo
Creatinina sérica (mg/dL)	0,6 (0,1)	0,4 - 0,9
CcE (mL/min/1,73 m ²)	91,3 (11,6)	70 - 112
Osmolaridad urinaria	787,3 (207,7)	441 - 1.096
Espontánea (mOsm/kg)		

*CcE= Aclaramiento de creatinina estimado.

El valor de Zscore medio para la talla fue de -0,29 (DS=1,48).

El valor de Zscore medio para el peso fue de -0,76 (DS=1,3).

Tensión arterial

Las cifras de tensión arterial, tanto sistólicas como diastólicas, se mantuvieron, en general, en valores normales. Siete pacientes presentaron valores de percentiles de tensión arterial > p =95.

No se encontraron diferencias significativas entre el antecedente de hipoxia perinatal y las cifras de tensión arterial, aunque sí se observó la tendencia a presentar percentiles altos. Los pacientes con sepsis neonatal presentaron una distribución homogénea en los percentiles de tensión arterial.

Analítica

Se detalla en la Tabla II.

La duración del episodio agudo no parece haber influido en las cifras de creatinina o en su aclaramiento.

Ecografía renal

Los controles de ecografía renal resultaron normales en el 82% de los pacientes (18 niños). Una niña de 12 meses presentaba hiperecogenicidad renal bilateral, ya presente en el período neonatal. Otro niño presentaba una mínima prominencia piélica izquierda. En dos niños que presentaban riñones únicos (funcional en un caso), el riñón funcionando presentaba una imagen ecográfica normal.

DISCUSIÓN

La incidencia del FRA neonatal suele estar infraestimada, ya que se suele asociar a oliguria, sin tener presente que existen formas con diuresis conservada. Por otro lado, en el período neonatal el riñón se encuentra en proceso de adaptación a la vida extrauterina, considerándose en estos primeros días como normales parámetros que no lo son en edades posteriores. La sospecha clínica viene dada por la disminución del flujo urinario, la elevación de las cifras de urea y creatinina, la alteración en el sedimento urinario y/o la excesiva ganancia ponderal o edema.

Además se trata de RN que, a menudo, presentan múltiples patologías asociadas, siendo difícil atribuir el FRA a una única causa. Otra consecuencia es que las familias se muestran menos receptivas a nuevas actuaciones médicas. Es fácil que se pierda el seguimiento de muchos de ellos, al tratarse de estudios a largo plazo.

La etiología del FRA neonatal ha variado en los últimos años. En la década de los años 1970 la causa más frecuente en España era la deshidratación hipernatrémica debida fundamentalmente a la alimentación de los RN con leches hiperconcentradas⁽⁶⁾. La mejoría de la calidad asistencial y de la educación sociosanitaria ha hecho que en la actualidad ocupe un segundo plano.

En este estudio la etiología predominante ha sido la hipoxia perinatal, en concordancia con la atribuida en la actualidad al período neonatal⁽¹⁻⁵⁾.

El riñón del RN es muy susceptible a desarrollar FRA, ya que el flujo sanguíneo que llega a él está disminuido. La hipoxia hace que disminuya aún más. Es muy importante el manejo inicial correcto para minimizar el daño renal debido a la hipoperfusión prolongada.

La incidencia es similar en RN pretérmino y a término, como era de esperar⁽⁵⁾.

Se ha descrito mayor incidencia de formas no oligúricas en hipoxia⁽⁵⁾. Sin embargo, no hemos encontrado dicha relación. Tampoco con menores valores de creatinina en plasma y el predominio de formas no oligúricas^(2, 5).

Ha sido relacionada la conservación de la diuresis con la normalidad de las pruebas de imagen⁽⁶⁾. Sin embargo, las alteraciones ecográficas no presentan diferencias significativas en relación con la diuresis. La normalidad ecográfica no implica ausencia de daño renal⁽⁵⁾.

En las primeras etapas del FRA se produce disminución en el filtrado glomerular y se altera la capacidad de concentración renal^(1,2,5,7). No obstante, el riñón neonatal presenta una importante capacidad de recuperación⁽²⁾. Normalmente la recuperación tiene lugar en pocas semanas, pero pueden darse alteraciones persistentes en la función glomerular y tubular, que suelen desaparecer a partir del primer año de vida^(1,5). El riñón completa la nefrogénesis en la semana 36^a de gestación, pero algunas nefronas de la corteza permanecen aún inmaduras hasta el primer año de vida y están menos afectadas por el daño hipóxico. Las nefronas no dañadas pueden sufrir además hipertrofia compensatoria. Pero al cabo de los años puede detectarse un daño renal que tuvo su origen en la etapa neonatal, sin relación con el tiempo de recuperación. Las secuelas también se observan en las formas no oligúricas⁽⁵⁾.

La administración de fármacos nefrotóxicos es una práctica habitual en el período neonatal. Es importante ajustar la dosis de aminoglucósidos a la función renal para evitar dañar al riñón. Los aminoglucósidos podrían asociarse a oliguria con mayor frecuencia⁽²⁾.

Han recibido tratamiento con furosemida la mayoría de los FRA, sin detectarse calcificaciones en ninguno de los pacientes estudiados.

La causa del *exitus* no fue consecuencia directa del FRA en los RN. La enfermedad de base en la actualidad es el factor condicionante del pronóstico vital.

La serie no es representativa de todos los grados de severidad, ya que ningún paciente ha sido sometido a diálisis.

Otra consecuencia descrita en el seguimiento del FRA neonatal es su relación con la aparición de HTA⁽⁵⁾. La incidencia de HTA en los niños estudiados es difícil de conocer, ya que la toma de tensión arterial implica en ellos en una situación de estrés y supone una determinación aislada. Sin embargo, podemos decir que no encontramos diferencias significativas entre las cifras de tensión arterial y la enfermedad de base, fundamentalmente con el antecedente de hipoxia perinatal y de sepsis ni con la elevación de las cifras de creatinina.

Los parámetros somatométricos se hallaban dentro de la normalidad en términos generales. Es posible un enlentecimiento de la velocidad de crecimiento en los primeros años, en relación con la disminución del filtrado glomerular, pero la talla final no suele alterarse⁽⁵⁾.

Es importante conocer las posibles secuelas renales derivadas del FRA neonatal para su detección y tratamiento de forma precoz, ya que el riñón neonatal posee una importante capacidad de recuperación. Sin embargo, aunque el FRA sea moderado puede ser suficiente para causar daño en el RN. La superación del cuadro agudo no implica ausencia de daño renal a largo plazo⁽⁶⁾.

BIBLIOGRAFÍA

- Zaramella P, Zorzi C, Pavanello L. The prognosis significance of acute neonatal renal failure. *Child Nephrol Urol* 1991; **11**: 15-9.
- Chevalier R, Campbell F, Norman A. Prognosis factors in neonatal acute renal failure. *Pediatrics* 1984; **74**: 265-72.
- Ricca M, Fede C. Medium and long term follow-up of newborn with renal insufficiency. *J Perinat Med* 1994; **22** (supl. 1): 150-5.
- Anand SK, Northway JD. Acute renal failure in newborn infants. *J Pediatric* 1978; **92**: 985-8.
- Polito C, Papale M. Long term prognosis of acute renal failure in the full term neonate. *Clin Pediatr* 1998; **37**: 381-6.
- Simon J, Mendizábal S, Zamora I. Morbilidad y mortalidad en la insuficiencia renal aguda del recién nacido. *An Esp Pediat* 1979; **12**: 283-96.
- Simon J, Mendizábal S, Zamora I. Función renal a largo plazo en la insuficiencia renal aguda del recién nacido. *An Esp Pediat* 1979; **12**: 667-80.
- Málaga Guerrero S. Métodos de estudio de la función glomerular. Avances diagnósticos en Nefrología Pediátrica. XI Curso Internacional de Avances en Nefrología Pediátrica. Oviedo, mayo 2001.
- García Fuentes M, González-Lamuño-Leguina D. Evaluación básica de la función renal en Pediatría. En Protocolos diagnósticos y terapéuticos. Nefro-Urología Pediátrica. Delgado A y Málaga S. Madrid: AEP; 2001. p. 81-90.
- Santos F, García Nieto V. Exploración basal de la función renal. En Nefrología Pediátrica. García Nieto V y Santos F, editores. Madrid: Grupo Aula Médica SA; 2000. p. 3-14.
- Guignard JP, Drukker A. Clinical Neonatal Nephrology. *Pediatrics* 1999; 1051-66.
- Drukker A., Guignard JP. Valoración de la función renal en RN y lactantes sanos y con enfermedad renal. Aspectos prácticos y teóricos. En Nefrología Pediátrica. García Nieto V y Santos F, editores. Madrid: Grupo Aula Médica SA; 2000. p. 395-402.
- Hernández R, Fons Moreno J. Patología renal más frecuente en el recién nacido. En Nefrología Pediátrica. García Nieto V y Santos F, editores. Madrid: Grupo Aula Médica SA; 2000. p. 403-418.
- Gouyon JB, Guignard JP. Management of acute renal failure in newborns. *Pediatr Nephrol* 2000, **14**: 1037-44.
- Tóth-Heyn P, Drukker A, Guignard J. The stressed neonatal Kidney: from pathophysiology to clinical management of neonatal vasomotor nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2000, **14**: 227-39.

Original

Los maestros en la Red

I. DÍEZ LÓPEZ

Residente de Pediatría. Hospital Universitario de Valladolid

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de tecnologías en los últimos 150 años, entre las que destaca la difusión de la prensa escrita, el teléfono, el radio y la TV y, por último, la informática, han permitido alcanzar una integración entre la difusión de información y los individuos, que no tiene precedentes. La **Red** ha supuesto el colofón de esta “carrera informativa”.

El origen de esta revolución se remonta a principios de los años 1960 del pasado siglo. J.C.R. Licklider, del *Massachusetts Institute of Technology*, escribe una serie de artículos referentes a la posibilidad de interconectar procesadores de datos, especulando sobre las posibilidades de intercambio de información que esto podría llegar a tener. Esta idea se vio materializada rápidamente por la ARPA (Agencia de Proyectos Avanzados del Departamento de Defensa de los EE.UU.), como un conjunto de nodos de comunicación ente distintas bases de defensa, paralelo a la red convencional y resistente a los ataques. La red se denominó ARPANET, teniendo su primer nodo en la Universidad de los Ángeles, ampliándose rápidamente en tres nodos más (Stanford, Santa Bárbara y Utah). El gran número de posibilidades de intercambio de datos permitió que alcanzara a principios de los 1970 hasta los 15 nodos. El incremento progresivo de la complejidad del sistema desembocó en el desarrollo del

Internet Protocol (TCP/IP). Hasta el inicio de los años 1980, la Red se encontraba bajo el estrecho dominio de las estructuras militares que promovieron su desarrollo, pero sustentado por la Comunidad Universitaria y Científica, lo cual facilitó su expansión y perfeccionamiento. La presión de esta última, vislumbradora de sus amplias posibilidades, permitió la escisión entre ambas partes, militar y civil, liberando definitivamente la Red para su rápido crecimiento. En 1987 encontramos 1.000 servidores, en 1993 llega a dos millones y a los cuatro millones tan sólo un año después. Actualmente la Red sigue creciendo, presentando billones de páginas de datos de toda índole, manteniendo parte de las estructuras que la vieron nacer y sirvieron de desarrollo inicial.

Justificación del trabajo

El uso de la Red en el ámbito científico, y más concretamente en el médico, es hoy en día rutinario. En ella, facultativos y legos pueden encontrar múltiple información de cualquier tema que se desee con tan sólo “un click de ratón”, siendo una importante herramienta de intercambio de datos, búsqueda de publicaciones o trabajos científicos.

En este contexto: ¿es posible, que dos figuras de la Pediatría Española, como los Profs. G. Arce y E. Sánchez Villares, desaparecidos antes del “gran boom” de esta revolución informativa, tengan cabida en la Red?

Correspondencia: I. Díez López. c/ Juan Membrillo, 12. 47003. Valladolid

Correo electrónico: idlcorreo@hotmail.com

Recibido: Noviembre 2001. *Aceptado:* Diciembre 2001

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos utilizado distintos buscadores^(*) y *links*^(**), para facilitar el aprovechamiento de este trabajo por parte del lector. Pare ello, hemos intentado que sean de los más conocidos y manejados por el usuario medio de la Red.

Entre los programas de búsqueda, encontramos unos de uso generalista como pueden ser Google, Yahoo, Terra, Ya o el buscador de Microsoft. Y otros de uso más científico, como el NCBI y sus buscadores secundarios (Medline/Pubmed), la biblioteca Cochrane, y los buscadores específicos asociados a las páginas Web del Diario Médico, sociedades pediátricas, universidades y periódicos locales.

RESULTADOS

Encontramos con la metodología previamente detallada, 23 referencias alusitas a la figura del Prof. G. Arce, 188 del Prof. E. Sánchez Villares y 125 referentes a ambos.

No es nuestro afán exponer exhaustivamente todas y cada una de ellas, sino presentar una visión global de las posibilidades que nos ofrece la Red, para profundizar en el conocimiento de ambos personajes de la historia reciente de la pediatría española.

Una vez analizadas cada una de estas referencias, las hemos distribuido para su análisis en tres apartados:

1. Semblanza histórica, su vida y repercusión en la pediatría.
2. Obra intelectual, su producción científica.
3. Repercusión social, anecdotario.

Semblanza histórica

En el *Diario Médico* del 26 de enero del 2.000, encontramos una referencia en la que el profesor M. Díaz-Rubio nos muestra su libro "**Cien ilustres de la medicina científica española del siglo XX**", donde el profesor G. Arce aparece como una figura destacable y uno de los 100 mejores investigadores españoles del último siglo.

El perfil humano de Don Guillermo se nos muestra en diferentes páginas Web, siendo una de las más extensas que

podemos descubrir a partir de una búsqueda en los archivos electrónicos del Boletín de nuestra Sociedad.

A lo largo de los últimos años de su vida, su discípulo y amigo, Don Ernesto, profundo conocedor de Don Guillermo, le honra con una serie de artículos publicados de forma periódica en el *Boletín Pediátrico*, haciendo referencia a aspectos relevantes, y en algunos casos del todo desconocidos, de la trayectoria humana y científica del Maestro. Destaco entre otros "**Pioneros de la Escuela de Don Guillermo**" (núm. 141, pág. 273), "**Don Guillermo y la generación de los ph**" (núm. 145, pág. 329) o "**La etapa salmantina**" (núm. 149, pág. 235).

En el 1^{er} número de la *Revista de Pediatría de Atención Primaria*, en el artículo de B. Taracena del Piñal encontramos también amplias noticias al respecto.

Las diferentes conferencias de clausura de los *Memoriales G. Arce y Sánchez Villares*, han servido para darnos a conocer diferentes aspectos de la vida de ambos personajes. Éstos suelen encontrarse recogidos en las diversas páginas conmemorativas de las reuniones o dentro del propio Boletín. Destaco entre otras muchas, la del X Memorial, por el Profesor F. Callado Otero, de la cual disponemos en su totalidad en la Red.

De esta forma los *memoriales* sirven de herramienta para mostrar y dejar constancia periódica de problemas y cuestiones del mundo de la pediatría, que quedan bajo el epígrafe de los nombres de los maestros. La prensa local, haciéndose eco de estas reuniones, tal y como podemos ver en sus hemerotecas electrónicas, contribuye a su difusión y conocimiento.

Otras múltiples fuentes en la Red nos permiten adentrarnos en diferentes aspectos relevantes de su trayectoria humana y científica.

Así, en las páginas centrales de los sitios Web de diferentes asociaciones médicas y pediátricas encontramos diversas reseñas a sus personas. Son constantes respecto al Profesor E. Sánchez Villares en la Web de la A.E.P, tanto como autor de artículos, como personaje fundamental de su desarrollo y funcionamiento.

Así aparece, en la actualidad, en la página Web de mayor importancia como medio de difusión de la A.E.P. Dentro del

* Buscador: herramienta de la Red que permite seleccionar información a partir de una serie de parámetros establecidos.

** Links: elementos que nos permiten saltar de una página de Internet a otra.

TABLA I. BUSCADORES UNIVERSALES

-
- <http://www.google.com>
 - <http://www.yahoo.es>
 - <http://www.terra.es>
 - <http://www.ya.com>
 - <http://www.microsoftnet.com>
 - <http://www.search.msn.com>
-

TABLA III. DIRECCIONES WEB. SEMBLANZA HISTÓRICA

-
- <http://www.sscalp.org/boletin>
 - <http://www.dinarte.es/pap/num01/colabor1.pdf>
 - <http://www.sscalp.org/boletin/1997/161/162.pdf>
 - <http://www.aep.com>
 - <http://www.aep/anales.com>
 - <http://www.comtf.es/pediatria/congreso AEP 2000.htm>
 - <http://www.se-neonatal.es/se-neonatal/reshisto.htm>
 - <http://www.se-neonatal.es/se-neonatal/capacit.htm>
 - <http://www.sscalp.org>
 - <http://www.sscalp/fundacion.htm>
-

organigrama editorial de *Anales Españoles de Pediatría*, como director honorario, figura D. Ernesto fruto del merecido reconocimiento en el desarrollo de esta organización y publicación pediátrica.

Además de estos sitios Web, las figuras de Don Guillermo y Don Ernesto son aludidas de forma relevante en múltiples congresos.

Destaca la participación del Profesor M. Crespo en el Congreso Nacional de Pediatría del año 2000, recogida en su totalidad en la Red, donde nos presenta a Don Ernesto en su faceta más pura como docente, proporcionando una serie de consejos sobre cómo debería ser la formación moderna del especialista en pediatría general.

Del mismo modo, la inquietud de Don Ernesto por el desarrollo de la especialidad pediátrica en nuestro país se recoge en otra página Web, la cual forma parte de la Web de la Sociedad Española de Pediatría, correspondiente a la X Reunión anual de la AEP celebrada en Granada en noviembre de 1973. En ella, bajo la dirección de Don Ernesto, se establecen las bases para la creación de la Sección de Medicina Perinatal, que sirven de impulso para el reconocimiento

TABLA II. BUSCADORES MÉDICOS/CIENTÍFICOS

-
- <http://www.ncbi.com>
 - <http://www.cochrane.org>
 - <http://www.diariomedico.com>
 - <http://www.mcu.es/TESEO/>
-

TABLA IV. DIRECCIONES WEB. PERIÓDICOS LOCALES

-
- <http://www.nortecastilla.es>
 - <http://www.diariomontañes.es>
 - <http://www.eladelanto.es>
 - <http://www.elmundo.es>
 - <http://www.wlcomerciodigital.es>
-

de la misma como subespecialidad pediátrica con categoría plena.

De modo que profundizando en esta página Web se llegan a encontrar los argumentos que en aquella reunión se recogieron, los cuales permiten desarrollar hasta un total de 8 requisitos para acreditar una unidad capacitada para la formación en neonatología.

No podemos olvidar un amargo momento, el de la desaparición de los Maestros. Estos hechos han sido ampliamente recogidos y plasmados en diferentes sitios de la Red, en forma de artículos, *In Memoriam*, editoriales y reseñas de múltiples acontecimientos y publicaciones. Destaco por la amplitud de la documentación, la recogida en el Boletín (num. 155 y sucesivos) y en los editoriales y artículos de los diferentes periódicos locales de las ciudades que más importancia tuvieron para la trayectoria humana y científica de los Maestros y sus numerosos discípulos: El Norte de Castilla, El Adelanto, El Diario Montañés, Tribuna, etcétera.

Buscando en sus hemerotecas electrónicas la reseña del 17 de mayo de 1995, día posterior al fallecimiento de Don Ernesto en Valladolid, así como en días posteriores, encontramos múltiples editoriales y artículos que ensalzan la vida y obra del Maestro y lamentan su pérdida. En menor medida, podemos encontrar reseñas en otras publicaciones, referentes a su fallecimiento, muchas de ellas firmadas por discípulos directos de Don Ernesto, pediatras en distintas ciudades del entorno.

TABLA V. DIRECCIONES WEB. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA CIENTÍFICA

-
- <http://www.google.com>
 - <http://www.yahoo.es>
 - <http://www.terra.es>
 - <http://www.ya.com>
 - <http://www.microsoftnet.com>
 - <http://www.search.msn.com>
-

TABLA VII. DIRECCIONES WEB. OTRAS RESEÑAS DOCUMENTALES

-
- <http://www.comtf.es/pediatria>
 - <http://www.ugr.es/~pwmedia/parte1.htm>
 - <http://www.dinarte.es/pap/num02/pdfs/mcrespo.pdf>
 - <http://www.ctv.es/eyp/moderno/medicina.htm>
 - <http://www.comtf.es/pediatria/congreso>
-

No podemos olvidar dos entidades que contribuyen a manifestar su proyección personal:

- La Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León, en cuya Web se encuentran constantes referencias y *links* de Don Guillermo y Don Ernesto.
- La Fundación E. Sánchez Villares, que tiene como uno de sus principales objetivos fomentar el desarrollo de la especialidad y promover la investigación en el ámbito de la sociedad.

La convocatoria anual de los **Premios Dr. G. Arce y Dr. E. Sánchez Villares**, permite dar a conocer sus figuras dentro y fuera de las fronteras geográficas de nuestra sociedad.

A su vez, las reuniones semestrales (Reunión de Primavera y *Memorial*) permiten mantener vivo su espíritu científico y servir como marco para dar a conocer diversos aspectos de su vida y producción científica. Encontramos amplia información en diferentes páginas Web que habilita la propia Sociedad, o en enlaces de otras sociedades pediátricas, tanto regionales, como nacionales.

Producción científica

La magnitud y amplitud de su actividad científica, en forma de artículos, publicaciones, libros, así como su papel como directores de tesis son indiscutibles. Sin embargo, su reflejo en la red es más bien desigual.

TABLA VI. DIRECCIONES WEB. FACULTADES Y BIBLIOTECAS UNIVERSITARIAS

-
- <http://www3.usal.es/~sabus/bibliotecas.htm>
 - <http://www.universidadsalamanca/biblioteca>
 - <http://www.buscador.unican.es>
 - <http://www.biblioteca-uva.es>
 - <http://www.centros.unican.es/medicina/>
 - <http://www.medicina/salamanca>
 - <http://www.med.uva.es>
-

TABLA VIII. DIRECCIONES WEB. REPERCUSIÓN SOCIAL - ANECDOTARIO

-
- <http://www.sccalp.org/boletin/1997/161/162.pdf>
 - <http://www.tribuna.net/27-7-2001/opinion2.asp>
 - <http://www.cigales.cpd.uva.es/biblioteca/estadis/maspres9899/enfermer.htm>
 - <http://www.santander/turismo.es>
 - <http://www.servicios.eldiariomontanes.es/pg010522/noticias/opinin10.htm>
 - <http://www.cantabriajuven.com/santander/callejero/callejero.html>
-

Podemos comprobar que la mayor parte de los trabajos publicados, en forma de artículo de impacto, en revistas de diferentes campos del mundo de la medicina, corresponden a Don Ernesto. Como ejemplo, realizando una búsqueda en **Medline** bajo la denominación de Guillermo Arce Alonso, no encontramos referencias, frente a más de 40 de Ernesto Sánchez Villares. Tal vez se debe a la limitación de la propia base de datos de la NCBI, debido al año de inicio del registro, ya que la actividad científica de Don Guillermo es anterior. Así como a la propia limitación del número de publicaciones que llegan a ser revisadas en esta base de datos.

Respecto a los artículos de Don Ernesto, aparece como el más antiguo "**Hemocromatosis infantil familiar**" en *Bull Inst Med Res* de la Universidad de Madrid, Octubre de 1964. Posteriormente, durante su estancia en la Universidad de Valladolid, aparece un gran número de artículos como "**Niveles normales de inmunoglobulinas en la infancia**" en *Anales Españoles de Pediatría*, Julio de 1974. Los últimos artículos recogidos antes de su desaparición aparecen en *Anales Espa-*

TABLA VII. DIRECCIONES WEB. OTRAS RESEÑAS DOCUMENTALES

-
- <http://www.comtf.es/pediatria>
 - <http://www.ugr.es/~pwmedia/parte1.htm>
 - <http://www.dinarte.es/pap/num02/pdfs/mcrespo.pdf>
 - <http://www.ctv.es/eyp/moderno/medicina.htm>
 - <http://www.comtf.es/pediatria/congreso>
-

ños, como “**Reflujo gastroesofágico**”, del año 1992 y “**CreCIMIENTO y peso final en la juventud**”, del año 1993.

Pero no es sólo en esta base de datos de publicaciones, donde encontramos referencias a Don Ernesto; con la nueva metodología de la Medicina Basada en la Evidencia, siendo una de sus bases fundamentales la Cochrane Library, aparecen referencias a algunos de sus artículos en amplias y diversas revisiones.

Sin embargo, si queremos realizar una búsqueda algo más detallada, debemos indagar en otras muchas fuentes.

En la Base Española de Tesis Doctorales perteneciente al Ministerio de Cultura, donde encontramos a ambos como directores de múltiples trabajos de investigación que sirvieron de base para el desarrollo de tesis doctorales.

La realización de una búsqueda, detallada y minuciosa, en el conjunto de catálogos y bases de datos electrónicas de las diferentes universidades y facultades, en la que dejaron profunda huella de sus años de docencia y dedicación a la Universidad nos muestra múltiples hallazgos.

Son a destacar, los Servicios de Bibliotecas de la Universidad de Salamanca, Cantabria y de Valladolid.

En estas direcciones y con un poco de atención, podemos llegar a encontrar diversas publicaciones o trabajos, algunos inéditos, ya que éstas tan sólo presentaban una proyección inicialmente restringida a esa Comunidad Universitaria (charlas, conferencias o lecciones inagurales/clausura).

Pero si deseamos indagar un poco más, podemos acceder a las direcciones de las facultades de medicina donde realizaron su labor docente, o donde años después de su desaparición, aparecen con mayor relevancia, en gran medida, debido a su gran número de discípulos en estas facultades de medicina. En algunos casos, se hace referencia a su papel como docentes de la pediatría, bien dentro del cuadro de profesores históricos de la facultad o como participantes de diversos acontecimientos científicos.

TABLA VIII. DIRECCIONES WEB. REPERCUSIÓN SOCIAL - ANECDOTARIO

-
- <http://www.sccalp.org/boletin/1997/161/162.pdf>
 - <http://www.tribuna.net/27-7-2001/opinion2.asp>
 - <http://www.cigales.cpd.uva.es/biblioteca/estadis/maspres9899/enfermer.htm>
 - <http://www.santander/turismo.es>
 - <http://www.servicios.eldiariomontanes.es/pg010522/noticias/opinin10.htm>
 - <http://www.cantabrijoven.com/santander/callejero/callejero.html>
-

No podemos olvidar en esta búsqueda, su papel en el mundo de la docencia pediátrica, con una importante lista de libros científicos, en los que aparece Don Ernesto, bien como primer autor del mismo o como participe en algún capítulo relevante.

Destacamos entre otros muchos, la colaboración en “**Logros de la Pediatría Española**” de M. Cruz, con el artículo “Reflexiones en la frontera de medio siglo de Pediatría”. Su colaboración en el *Tratado de Pediatría* del Profesor M. Hernández con la “Fisiología del Crecimiento y Desarrollo Somático”, o bien su artículo “**Las especialidades pediátricas**”.

Del mismo modo, encontramos libros de otros autores que recogen como figura destacable la de Don Ernesto, como el referente a “**Estudios de pediatría homenaje al profesor Sánchez Villares**”, de la Universidad de Valladolid.

También existen múltiples comparencias del propio Don Ernesto que son ampliamente recogidas en la Red o se recogen particularidades referentes a su trayectoria humana y científica, en congresos de toda índole, los cuales pueden ser consultados.

Repercusión social-Anecdótico

La gran repercusión que tuvieron ambas figuras, cada una en su época, ámbito geográfico y momento histórico en los cuales desarrollaron su actividad sobre el mundo de la pediatría española, y más concretamente a la Escuela que llegaron a desarrollar, es indiscutible. En este apartado presentamos una serie de peculiaridades que el lector se puede encontrar navegando por la Red.

El conjunto de discípulos que conformaron su Escuela es sin duda muy amplia. Podemos encontrar algunos de los más representativos de cada una de las diferentes etapas históricas, tanto de Don Guillermo, como de Don Ernesto recogidas en la Red.

En otras ocasiones en diversos foros y en cuanto a contenido científico, en algunas ocasiones alejados del mundo de la pediatría, encontramos ecos a sus personas. De esta forma, es recogida en un medio de comunicación la necesidad de establecer la práctica de cirugía del transplante Pulmonar en Salamanca, basándose en el prestigio de la medicina de esta región, avalada por figuras como la de don Ernesto.

Una de las obras de Don Ernesto, "*Pediatría Básica*", tal y como podemos encontrar en una página Web, aparece como uno de los documentos más prestados en una biblioteca universitaria.

Desde la Red, el usuario puede descubrir, sorprendentemente, a los maestros en los más bellos lugares de las ciudades que los acogieron, como es el caso del busto de Don Guillermo en los Jardines de Pereda de la ciudad de Santander.

Aunque, por desgracia, en otros momentos, hayan sido protagonistas de tristes noticias, como la crítica al "vandalismo antipediátrico" que se recoge en un periódico local el pasado Mayo de 2001.

También podemos comprobar, más felizmente, como los maestros han sido merecidamente galardonados con pre-

mios, no tan sólo científicos, sino también de reconocimiento público y social, como el nombramiento en su persona de algunas calles, tanto en la ciudad de Santander, como en la de Valladolid.

COMENTARIOS Y CONCLUSIONES

Como hemos expuesto en la introducción de este trabajo, nos planteamos la pregunta: ¿es posible encontrar información en la Red sobre los Profesores G. Arce y E. Sánchez Villares?

La respuesta puede ser contestada de forma categórica y afirmativa.

La Red permite acercarnos a estas dos figuras de la pediatría española, sobre todo, aquellos médicos más jóvenes, que no tuvieron la oportunidad de conocerlos en persona. De esta forma, dicha generación de "nuevos pediatras", más familiarizados con las nuevas tecnologías, disponen de una herramienta con gran capacidad para obtener información, de forma amplia y rápida.

Este trabajo no pretende presentar de forma exhaustiva el gran número de páginas Web relacionadas con Don Guillermo y Don Ernesto que se pueden llegar a encontrar, sino que, presentando las más significativas, realizarse un recorrido sobre sus figuras y despertar en el lector la curiosidad, para que sea él mismo el que descubra manifestaciones conocidas o no, de estos Maestros de la pediatría.

Revisión

Canalopatías: un nuevo concepto en la etiología de las epilepsias

J.L. HERRANZ

Profesor Titular de Pediatría. Universidad de Cantabria. Servicio de Neuropediatría. Hospital Universitario M. Valdecilla. Santander

RESUMEN

Hasta hace pocos años, las epilepsias se clasificaban en idiopáticas, criptogénicas y sintomáticas atendiendo, respectivamente, a su carácter presuntamente genético, al desconocimiento de su etiología o a su ligazón con una causa demostrada. En los últimos años se han demostrado entre las primeras que algunas mutaciones en las secuencias de los aminoácidos que conforman los canales iónicos constituyen el sustrato de diversos síndromes epilépticos. Estos descubrimientos subrayan el carácter genético de algunos síndromes epilépticos, al mismo tiempo que están siendo aprovechados para el desarrollo de fármacos cuyo efecto antiepiléptico deriva de las acciones que ejercen a nivel de los canales iónicos.

Palabras clave: Canalopatías; Canales iónicos; Epilepsia; Antiepilépticos.

ABSTRACT

Until a few years ago, epilepsies were classified in idiopathic, cryptogenic and symptomatic, in relationship, respectively, with their presumably genetic character, to the lack of knowledge of their etiology or to the link with a demonstrated cause. In recent years, it has been demonstrated among the former that some mutations in the amino

acid sequences that conform the ionic channels constitute the substrate of several epileptic syndromes. These discoveries stress the genetic characteristic of some epileptic syndromes and are simultaneously being used for the development of drugs whose anti-epileptic effect arises from the actions that they have in the ionic channels.

Key words. Channolopathies; Ionic channels; Epileps; Antiepileptics.

INTRODUCCIÓN

Después de orientarse la investigación en la epilepsia de manera preferente hacia los neurotransmisores, durante los últimos años se está conociendo cada vez más sobre la función de los canales iónicos, al haberse podido identificar mutaciones de los aminoácidos que constituyen las proteínas de los canales iónicos, mutaciones que constituyen el sustrato de diversas epilepsias. Estos hallazgos son de extraordinario interés, porque van a influir de una manera sustancial en el conocimiento y en la clasificación de las epilepsias, modificándose la diferenciación clásica entre epilepsias generalizadas y focales por la de epilepsias idiopáticas y adquiridas. Además, los conocimientos sobre canales iónicos van a abrir nuevas perspectivas para un tratamiento más específico de las epilepsias, así como para efectuar un consejo genético e incluso para llevar a cabo una terapia génica⁽¹⁾.

Correspondencia: Prof. J.L. Herranz. Neuropediatría. Hospital Universitario Valdecilla. Santander

Correo electrónico: pedhfj@humv.es

Recibido: Octubre 2001. *Aceptado:* Noviembre 2001

Los **canales iónicos** son una clase heterogénea de complejos proteicos, responsables de la generación y de la mediación de señales entre las membranas celulares excitables. Se denominan en función de la permeabilidad y selectividad para los iones (canales de Na⁺, Cl⁻, Ca⁺⁺, K⁺) y responden a cambios en el potencial de membrana, a ligandos extracelulares o a segundos mensajeros (Tabla I)^(2,3).

Los canales iónicos tienen un papel fundamental en la epilepsia. Las **canalopatías**, es decir, las mutaciones en la estructura y en la función de los canales iónicos, pueden ser causa o sustrato, tanto de las epilepsias idiopáticas como de las adquiridas, aunque actualmente sólo se han podido confirmar en 3 síndromes epilépticos: convulsiones neonatales familiares benignas, epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus, epilepsia frontal nocturna autosómica dominante⁽⁴⁾. La incidencia de estos síndrome epilépticos es muy escasa, aunque probablemente no se han identificado en muchos casos por desconocimiento de su existencia. Por otra parte, los canales iónicos tienen un papel relevante en la sincronización y en la propagación de las descargas que producen las crisis, independientemente de las causas que las provoquen⁽³⁾.

El término "canalopatía" fue utilizado, por vez primera, por Hoffman en 1995⁽⁵⁾, al estudiar enfermedades musculares con sintomatología paroxística, como la paramiotonía periódica y las mionías. Las canalopatías están implicadas en entidades clínicas muy variadas, como las miopatías hereditarias, las ataxias episódicas, la epilepsia frontal nocturna autosómica dominante, el síndrome del QT largo y la migraña hemipléjica familiar, teniendo como denominador común el carácter paroxístico, episódico e impredecible de sus síntomas, que emergen de una situación basal intercrisis aparentemente normal^(2,3,6).

No sabe por qué una mutación en un canal iónico produce la sintomatología clínica, pero los estudios experimentales con ratones transgénicos en los que se ha mutado un único gen señalan que el fenotipo no puede reproducirse exactamente, lo que orienta a la intervención de otros genes. Por otra parte, distintas mutaciones de una de las proteínas de un canal o de diferentes canales pueden dar lugar al mismo fenotipo, lo que subraya la heterogeneidad de estos cuadros clínicos^(2,3,6,7). A continuación se refieren las principales mutaciones de los canales iónicos y las entidades clínicas condicionadas por las mismas, con especial énfasis en las canalopatías epilépticas.

TABLA I. TIPOS DE CANALES IÓNICOS

-
1. **Canales iónicos dependientes de voltaje**, que responden a cambios en el potencial de membrana:
 - Canal de Ca⁺⁺ dependiente de voltaje
 - Canal de Na⁺ dependiente de voltaje
 - Canal de K⁺ dependiente de voltaje
 2. **Canales iónicos relacionados con ligandos extracelulares**:
 - Con el receptor nicotínico colinérgico: canal de Na⁺
 - Con receptores gabaérgicos: canal de Cl⁻ del receptor GABA-A
 - Con receptores glutamérgicos: canal de Na⁺ del receptor AMPA, canal de Na⁺ del receptor KA, canal de Ca⁺⁺ del receptor NMDA
 3. **Canales iónicos ligados a segundos mensajeros**:
 - Canal de Ca⁺⁺ ligado a inositol.trifosfato
 - Canal de K⁺ del receptor GABA-B ligado a proteínas G
-

CANAL DE CALCIO DEPENDIENTE DE VOLTAJE

Su activación induce el aumento de Ca⁺⁺ intracelular y la disminución de Ca⁺⁺ extracelular. La entrada de Ca⁺⁺ en las neuronas presinápticas facilita la liberación de neurotransmisores, mientras que a nivel postsináptico produce la despolarización mantenida. Se han descrito al menos 5 tipos de canales de Ca⁺⁺: L, N, T, P y Q, que se diferencian por su conductancia, por la duración de la corriente y por la velocidad de inactivación. Están formados por subunidades α_1 , α_2 , β , γ y δ , teniendo la subunidad α_1 4 dominios que se cierran sobre sí mismos para formar el canal. Cada dominio tiene 6 segmentos transmembrana y el cuarto dominio es el que tiene el sensor de voltaje, constandingo de las isoformas A, B, C, D, E y S^(2,3).

La isoforma S de la subunidad α_1 se localiza en el gen CACLN1A3 del locus 1q31-32, que se expresa en los músculos, y sus mutaciones condicionan la **parálisis periódica hipokaliémica** –sustitución de arginina por histidina o por glicina– y la **hipertermia maligna** –sustitución de histidina por arginina–. La isoforma A de esta misma subunidad, localizada en el gen CACLN1A4 del locus 19p13.1, se expresa en córtex, cerebelo e hipotálamo, y sus mutaciones son responsables de la migraña hemipléjica familiar –sustitución

de arginina por glutamina-, de la ataxia episódica tipo 2 -rotura de la proteína- y de la ataxia espinocerebelosa tipo 6 -exceso de glutamina^(2,3).

CANAL DE SODIO DEPENDIENTE DEL VOLTAJE

Produce potenciales de acción en respuesta a la despolarización parcial de la membrana y es el lugar de acción de la mayor parte de los antiepilepticos que, al inhibir este canal, estabilizan la membrana⁽³⁾. Está formado por una subunidad α , una subunidad β_1 y una subunidad β_2 . La subunidad α tiene 4 dominios que conforman el poro de Na^+ . Cada dominio está formado por 6 segmentos transmembrana, de los cuales el cuarto segmento actúa como sensor de voltaje, y los segmentos 5 y 6 de los 4 dominios forman el poro del canal⁽²⁾.

La subunidad α_4 se localiza en el gen SCN4A del locus 17q23-q25, que se expresa en el músculo esquelético (Tabla II), y sus mutaciones son responsables de la **parálisis periódica hiperpotasémica**, de la **paramiotonía congénita** y de la **miotonía agravada por potasio**⁽³⁾.

En las subunidades α_1 -localizada en el gen SCN1A del locus 2q24- y β_1 -localizada en el gen SCN1B del locus 19q13.1- se han objetivado mutaciones que son el sustrato de la **epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus** (Tabla II), concretamente en el gen SCN1A se han descrito las sustituciones Asp188Val, Val1353Leu, Iso1656Met, señalándose recientemente mutaciones combinadas de SCN1A y de SCN1B en el 17% de las personas con esta entidad epileptica⁽⁸⁻¹²⁾.

La epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus fue descrita por Scheffer y Berkovic en 1997⁽¹³⁾, al detectar una concentración singular de convulsiones febriles y de epilepsias generalizadas en 25 personas de 4 generaciones de una misma familia originaria del Reino Unido, considerando con convulsiones febriles plus (FS+) a los individuos con convulsiones febriles acaecidas fuera de la edad habitual de las mismas, es decir, antes de los 3 meses y después de los 6 años de edad, o que habían padecido también convulsiones afebriles tónico-clónicas generalizadas. Describieron varios fenotipos: FS+ y ausencias, FS+ y crisis mioclónicas, FS+ y crisis atónicas, en pacientes con ausencias, mioclonías y crisis atónicas, respectivamente, asociadas a FS+. La descripción de esta heterogénea entidad clínica fue completada por el mismo grupo en 1999⁽¹⁴⁾, al reunir a 63

TABLA II. GENES EN LOS CANALES DE SODIO DEPENDIENTES DEL VOLTAJE

Gen	Subunidad	Locus	Expresión
SCN1A*	Alfa-1	2q24	Cerebro y médula
SCN2A	Alfa-2	2q23-q24.3	Cerebro y médula
SCN3A	Alfa-3	2q24-q31	Cerebro y médula
SCN4A***	Alfa-4	17q23-q25	Músculo
SCN5A	Alfa-5	3p21	Corazón
SCN6A	Alfa-6	2q21-q23	Corazón y útero
SCN7A	Alfa-7		Glia
SCN8A	Alfa-8	12q13	Cerebro y médula
SCN1B**	Beta-1	19q13.1	Cerebro

* Mutaciones del gen condicionan la epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus tipo 2 (GEFS2).

** Mutaciones del gen condicionan la epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus tipo 1 (GEFS1).

*** Mutaciones del gen del canal de Na^+ del músculo condicionan la parálisis periódica hiperpotasémica, la paramiotonía congénita y la miotonía agravada por potasio.

individuos de 9 familias, con lo que pudieron deducir para este síndrome epileptico una herencia autosómica dominante con aproximadamente 60% de penetrancia.

CANAL DE POTASIO DEPENDIENTE DE VOLTAJE

Participa en la repolarización y en la hiperpolarización de la membrana y sus alteraciones pueden inducir una hiperexcitabilidad que facilita las crisis epilepticas⁽³⁾. Se han descrito más de 20 canales de K^+ , que se agrupan en 4 superfamilias. La superfamilia S4 incluye los canales de K^+ dependientes de voltaje y los activados por Ca^{++} , y tiene una subunidad α con 6 dominios transmembrana⁽²⁾. El cuarto de esos dominios es el que actúa como sensor de voltaje. El poro de canal de K^+ se forma mediante la unión de 4 subunidades. Mutaciones en los genes KCNA1 (locus 12p13) conducen a la **ataxia episódica tipo 1, con o sin miokimia**⁽²⁾ (Tabla III).

La subunidad del canal de K^+ dependiente del voltaje tipo shaker se localiza en los genes KCNQ1 (locus 11p15.5), KCNQ2 (locus 20q13.3), KCNQ3 (locus 8q24) y KCNQ4 (locus 1p34). Las mutaciones en el gen KCNQ1 producen un canal de K^+ inoperante, que da lugar al **síndrome QT**

TABLA III. CANALOPATÍAS EN LOS CANALES DE POTASIO DEPENDIENTES DEL VOLTAJE

Gen	Locus	Expresión	Enfermedad
KCNA1	12p13	Cerebro	Ataxia episódica tipo 1 (con o sin miokimia)
KCNQ1	11p15.5	Corazón, páncreas, pulmón, oído	Síndrome QT largo tipo 1
KCNQ2	20q13.3	Cerebro	Convulsiones neonatales familiares benignas tipo 1 (BFNC1)
KCNQ3*	8q24	Cerebro	Convulsiones neonatales familiares benignas tipo 2 (BFNC2)
KCNQ4	1p34	Oído	Sordera progresiva

* Una mutación del gen *KCNQ3* podría ser el sustrato de epilepsias idiopáticas con ausencias y convulsiones tónico-clónicas generalizadas.

largo tipo 1, que puede condicionar arritmias ventriculares, síncope y muerte súbita⁽²⁾. Las mutaciones en el gen *KCNQ4*, que se expresa en el oído, condicionan un síndrome de **sordera progresiva**⁽²⁾ (Tabla III).

Mutaciones en el gen *KCNQ2* producen las **convulsiones neonatales familiares benignas tipo 1** (BFNC1), habiéndose identificado la sustitución de cisteína por treonina –Cis686Tre– en una familia italiana con este síndrome epiléptico⁽¹⁵⁾. Mutaciones en el gen *KCNQ3* producen las **convulsiones neonatales familiares benignas tipo 2** (BFNC2), habiéndose identificado las sustituciones Gli263Val en una familia mejicana⁽¹⁶⁾ y Cis925Tre en una familia japonesa (17) (Tabla III). Una mutación del gen *KCNQ3* podría ser también el sustrato de **epilepsias generalizadas idiopáticas con ausencias y convulsiones tónico-clónicas generalizadas**⁽¹⁾ (Tabla III).

Las convulsiones neonatales familiares benignas fueron descritas clínicamente por Rett y Teubel en 1964⁽¹⁸⁾, pero hasta 1989 no se identificó la responsabilidad del cromosoma 20q⁽¹⁹⁾, objetivándose en 1991 el segundo gen de la enfermedad en el cromosoma 8⁽²⁰⁾ y describiéndose posteriormente otras familias sin ligazón a ninguno de los dos cromosomas, lo que subraya la heterogeneidad genética del síndrome, que tuvimos la oportunidad de identificar personalmente en 1979, en 13 miembros de 5 generaciones de una familia cántabra⁽²¹⁾.

La sintomatología comienza entre los días 2º y 4º de vida, en el 43% de casos durante el tercer día, aunque se han referido casos de comienzo intrauterino y pacientes con inicio al mes de vida, que eran con frecuencia recién nacidos pretérmino.

Las crisis son análogas a las objetivadas habitualmente durante el período neonatal: crisis tónicas, apneas, gritos, síntomas oculares –mirada fija, parpadeos, nistagmo, desviación ocular–, clonías, ocurriendo 3 a 6 veces al día, con una duración de segundos a máximo 1-2 minutos, sin sintomatología post-crítica⁽²²⁻²⁴⁾. Las crisis ocurren en vigilia y durante el sueño y suelen desaparecer durante las 6 primeras semanas en el 68% de casos, y en las primeras 15 semanas en el resto.

El EEG objetiva alteraciones críticas de tipo generalizado, en forma de aplanamiento bilateral simétrico o asimétrico, seguido de paroxismos generalizados⁽²⁵⁾, aunque también se han referido alteraciones focales con o sin generalización secundaria^(26,27), que sustentan la polémica de si este síndrome epiléptico debe clasificarse entre los generalizados o los focales.

La evolución de los pacientes es buena, siendo niños con normalidad en su desarrollo psicomotor. Sin embargo, el 16% padecen posteriormente otros tipos de epilepsia, en forma de crisis tónico-clónicas generalizadas y crisis reflejas a diversos tipos de factores desencadenantes. La benignidad del cuadro clínico desaconseja el tratamiento farmacológico.

CANAL DE SODIO DEL RECEPTOR COLINÉRGICO NICOTÍNICO

La transmisión sináptica colinérgica se realiza mediante dos tipos de receptores, que se denominan en función de sus respectivos agonistas: receptor nicotínico y receptor mus-

carínico. Los receptores nicotínicos tienen un papel modulador y generan un potencial local que, cuando es de suficiente intensidad, desencadena la apertura de los canales de Na⁺ dependientes del voltaje. Tienen una parte extracelular que reconoce al ligando, una parte transmembrana que constituye el poro y una parte intracelular con el lugar de fosforilación que enlaza con la célula^(2,3).

Se han identificado 9 subunidades α , cuatro β , 1 γ , 1 δ , y 1 ϵ . El canal está formado por 5 subunidades (Fig. 1) por ejemplo 2 subunidades α + 1 β + 1 γ + 1 δ , pero pueden variar el tipo de subunidades y su ubicación, lo que permite muy variadas configuraciones. La acetilcolina se fija a la subunidad α . Cada subunidad tiene 4 segmentos M1, M2, M3 y M4. Los segmentos M2 de las 5 subunidades forman el poro del canal^(2,3) (Fig. 1).

Han sido descritos los genes de 5 subunidades α (α_2 , α_3 , α_4 , α_5 y α_7) y los de 3 subunidades β (β_2 , β_3 y β_4). La subunidad α_7 , a diferencia de las otras, facilita la permeabilidad al Ca⁺⁺, habiéndose sugerido que una mutación en el gen CHNRA7 de esta subunidad podría constituir el sustrato de la susceptibilidad genética de la **epilepsia mioclónica juvenil**⁽²⁸⁾.

Mutaciones del gen CHRNA4 en el locus 20q13.2-q13.3 que afectan a la subunidad α_4 condicionan algunas formas de la **epilepsia frontal nocturna autosómica dominante tipo 1**, habiéndose descrito sustituciones de serina por fenilalanina en el codón 248 -Ser248Phe- en una familia australiana⁽²⁹⁾, inserción de una leucina adicional -776ins3- en una familia noruega⁽³⁰⁾, sustitución Ser252Phe en una familia española⁽³¹⁾ y de Cys755Thr en una familia japonesa⁽³²⁾. En otros pacientes se han objetivado alteraciones del gen CHRNA3 en el locus 15q24⁽³³⁾, sin que se haya descrito todavía ninguna mutación puntual en el mismo, identificándose estos pacientes como portadores de la **epilepsia frontal nocturna autosómica dominante tipo 2**. Por último, mutaciones del gen CHRNB2 en el locus 1p21.1-q21, que afectan a la subunidad β_2 , son las responsables de la **epilepsia frontal nocturna autosómica dominante tipo 3**, de la que se ha descrito recientemente la sustitución de valina por metionina en el codón 287^(34,35).

Desde el punto de vista clínico la epilepsia frontal nocturna autosómica dominante fue descrita por Scheffer y cols en 1995⁽³⁶⁾. Las crisis comienzan por término medio a los 11,7 años de edad (rango entre 2 meses y 52 años de edad), en el 53% de casos antes de los 10 años, en personas absolutamente norma-

les a nivel neurológico e intelectual, y con estudios neurorradiológicos normales. Las crisis ocurren casi exclusivamente durante el sueño, en el 58% poco después de conciliarlo, en el 48% a media noche, en el 30% también durante la siesta. La frecuencia media de crisis es de 7 cada noche, aunque el 9% padecen más de 20 y el 2% más de 50 por noche. Pueden existir intervalos libres de días o de semanas sin crisis. La duración media de las mismas es de 74 segundos (rango de 5 segundos a 5 minutos), en el 47% de casos menos de 1 minuto.

En el 70% de casos existe un aura de tipo somatosensorial (temblor generalizado, cefálico o de extremidades), sensorial (auditivo, visual, vértigo), psíquico (miedo, malestar, congoja, sensación de ya visto) o autonómico (respiración dificultosa). Las crisis propiamente dichas comienzan en el 76% de casos con un grito, gruñido o gemido, permaneciendo después con los ojos abiertos y fijos, con automatismos orales o manuales, mostrando una actividad motora imparables, rigidez, clonias, intentos de levantarse o sentarse en la cama y, en el 30% de casos, enuresis. La conciencia está conservada en el 80% de casos, aunque sin capacidad para contestar ni controlarse, pero pudiendo referir posteriormente lo que vivieron durante las crisis. Es excepcional la cefalea o la confusión postcríticas, así como los factores desencadenantes, entre los que se han descrito el estrés y el cansancio⁽³⁶⁻⁴¹⁾.

La gran variedad de mutaciones justifica la variabilidad interfamiliar e intrafamiliar de las manifestaciones clínicas. De hecho, aun ocurriendo las mutaciones en el mismo gen CHRNA4, en la familia australiana con sustitución Ser 248Phe⁽³⁵⁾ suele existir aura, las crisis son elementales y se prolongan con frecuencia hasta la edad adulta, mientras que en la familia noruega con inserción de leucina 776ins3⁽³⁰⁾ no existe aura previa a las crisis, que son de tipo complejo y pueden manifestarse exclusivamente durante la infancia. Por otra parte, algunos miembros de la familia japonesa con Cys755Thr⁽³²⁾ tienen retraso mental, no referido en los pacientes con esta epilepsia.

El EEG durante la vigilia sólo objetiva alteraciones paroxísticas intercríticas en el 12% de casos, que aumentan hasta el 50% en registros de sueño. Durante las crisis se detecta actividad lenta rítmica en áreas frontales en el 47% de casos, aplanamiento difuso en el 10% y alteraciones paroxísticas frontales solamente en el 32% de casos, lo cual dificulta la identificación neurofisiológica del síndrome epiléptico, tanto más porque en el 26% de casos reiterados registros EEG de sueño intercrí-

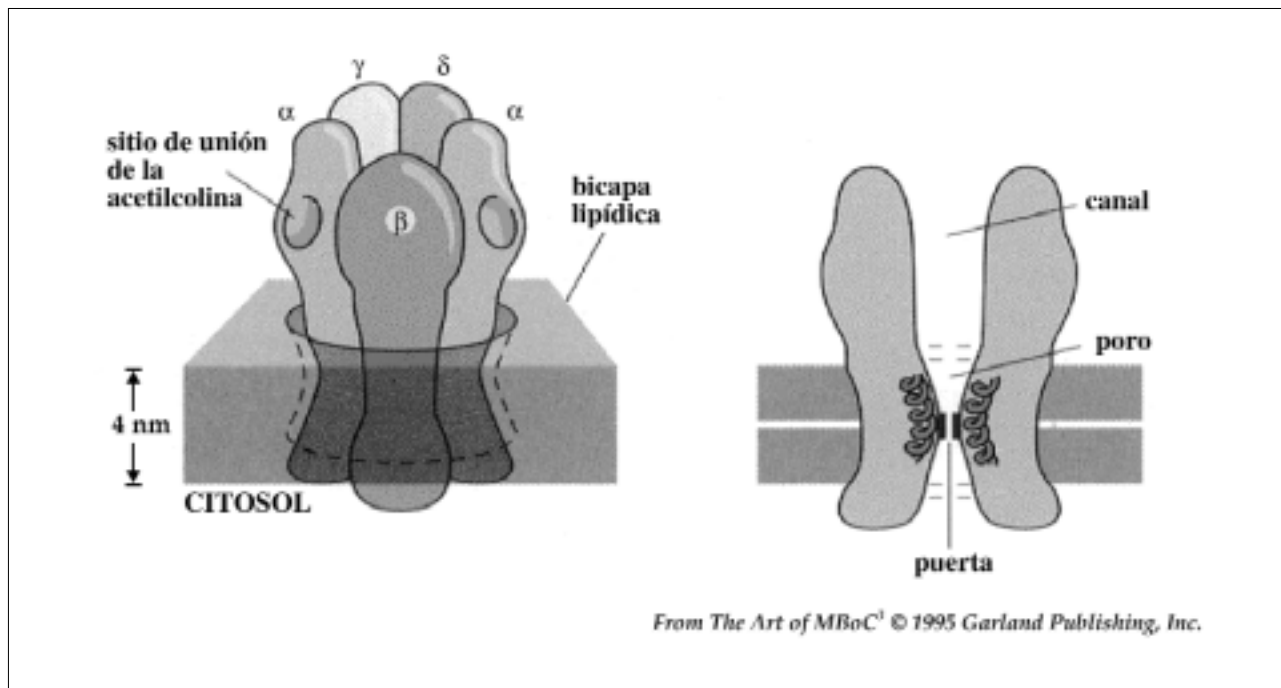


Figura 1. Canal de sodio del receptor colinérgico nicotínico, formado por cinco subunidades, cuyos segmentos M2 conforman el poro del canal

tics y críticos son absolutamente normales⁽³⁹⁾. Esto motiva muy frecuentes errores diagnósticos en estos pacientes, identificados previamente como despertarse en el 47%, terrores nocturnos en el 29%, trastornos psiquiátricos en el 16%, enuresis nocturna en el 8% y distonía paroxística nocturna en el 5% de casos⁽³⁹⁾. Ocasionalmente, estudios con SPECT o PET durante las crisis, e incluso en períodos intercríticos, pueden poner de manifiesto cambios focales en la perfusión a nivel frontal⁽³⁹⁾.

El control de las crisis se suele conseguir en el 75% de los pacientes, concretamente administrando carbamazepina (CBZ), habiéndose referido mejorías clínicas parciales con lamotrigina y clonazepam, y empeoramiento de las crisis con valproato y zonisamida. La eficacia de la CBZ está justificada por diversos estudios experimentales^(42,43), en los que dosis de CBZ equivalentes a las dosis terapéuticas empleadas en humanos potencian la síntesis y la eliminación de acetilcolina en hipocampo y estriado de la rata, mientras que dosis tóxicas de CBZ producen el efecto contrario. Este efecto bifásico dosis-dependiente de la CBZ sobre la acetilcolina explica la selectividad del fármaco en pacientes con epilepsia frontal nocturna autosómica dominante,

que tienen una alteración del receptor colinérgico nicotínico como sustrato. En consecuencia, podría considerarse el tratamiento con CBZ en pacientes con epilepsia nocturna autosómica dominante del lóbulo frontal como el primer ejemplo de tratamiento farmacológico etiológico a nivel molecular en las epilepsias, que debe servir de ejemplo y de guía para tratar de relacionar los mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos con sus efectos específicos, huyendo de tratamientos empíricos y sintomáticos, para llegar a tratamientos individualizados específicos "a la carta".

RECEPTORES GABAÉRGICOS

1. Canal de cloro del receptor GABA-A

Está formado, como el receptor nicotínico, por 5 subunidades con 4 segmentos transmembrana. La unión de los segmentos M2 de las 5 subunidades forman el poro del canal de Cl⁻, que tiene una gran relevancia en la fisiopatología de las epilepsias y en el desarrollo de antiepilépticos^(2,3). En este canal iónico **dependiente de voltaje** se han identificado

numerosas subunidades en muy diversos locus. Una mutación del gen GABRB3 localizada en el locus 15q11-q13 parece estar parcialmente involucrada en el **síndrome de Angelman**, síndrome con retraso mental y epilepsia. Este locus contiene los 3 locus genes que controlan la formación de las subunidades α_5/β_3 y γ_3 del receptor GABA-A, habiéndose sugerido que el síndrome de Angelman se relaciona con mutaciones en el gen GABRB3 que corresponde a la subunidad β_3 del receptor GABA-A⁽⁴⁴⁾. De hecho, la mutación de este gen en ratones transgénicos produce un cuadro similar al del síndrome de Angelman e incluye crisis epilépticas⁽⁴⁵⁾.

2. Canal de potasio del receptor GABA-B

El receptor GABA-B está acoplado a **segundos mensajeros**, concretamente a proteínas G, estando formado por 2 subunidades GABA-B-R1 y GABA-B-R2, con localización presináptica y postsináptica. El receptor presináptico produce el cierre de los canales de Ca^{++} de alto umbral (L, N, P) y reduce la liberación de GABA en la terminación gabaérgica y de glutamato en la terminación glutamérgica del hipocampo. Los receptores GABA-B postsinápticos abren canales de K^+ que permiten su salida e hiperpolarizan lentamente la neurona^(2,3).

Se ha sugerido que una mutación de los genes GABA-B-R1a y b, localizados en el locus 6p21, podría ser el sustrato de familias de Los Ángeles y Berlín con **epilepsia mioclónica juvenil y ausencias**⁽⁴⁶⁾. En el ratón tottering, que tiene una mutación en el gen CACNA correspondiente a la subunidad α de un canal de Ca^{++} dependiente de voltaje, se ha descrito un incremento de receptores GABA-B que podría explicar las puntas-onda de este modelo de ausencias⁽⁴⁷⁾. De hecho, los fármacos gabaérgicos pueden empeorar las ausencias, mientras que el CGP 35348, que es un antagonista del receptor GABA-B, suprime las puntas-onda en modelos de ausencias⁽⁴⁸⁾. Estaríamos en una situación similar a la referida en relación con la CBZ en pacientes con epilepsia frontal nocturna autosómica dominante.

RECEPTORES GLUTAMÉRGICOS

Existen varios tipos de receptores glutamérgicos^(2,3):

1. **Receptores metabotrópicos**, que son activados por segundos mensajeros.

2. **Receptores ionotrópicos**, dependientes del voltaje:

- **Receptores NMDA**: activados por N-metil-D-aspartato y por glutamato, permeables a Na^+ y K^+ , que son bloqueados por Mg^+
- **Receptores no-MDA**:
 - a) Receptores AMPA: activados por amino-hidroxil-5-metil-isoxazol-propionil y por glutamato, permeables a Na^+ y K^+ , y un poco permeables a Ca^{++}
 - b) Receptores KA: activados por kainato, domoato y glutamato, permeables a Na^+ , K^+ y un poco a Ca^{++} .

El canal de Ca^{++} del receptor NMDA está formado por 5 subunidades, cada una de ellas con 4 segmentos, formando el poro del canal los segundos segmentos de las 4 subunidades. Se han descrito 5 subunidades, una corta de 900 residuos (NR-1) en el gen GRIN1 del locus 9q34.4, y 4 largas de 1.300 residuos (NR2A en el gen GRIN2A del locus 16p13, NR2B en el gen GRIN2B del locus 12p12, y NR2C/2D en el gen GRIN2C del locus 17q25). El canal de Ca^{++} del receptor NMDA no se activa en la transmisión sináptica normal, por estar bloqueado por iones Mg^+ . El glutámico solo activa el canal de Ca^{++} cuando la neurona se ha despolarizado parcialmente desplazando los iones Mg^+ . El papel de este canal iónico en la búsqueda de fármacos antiepilépticos contrasta con el nulo papel en la genética de las epilepsias, hasta ahora, por lo que cabe pensar si una anomalía en este receptor es tan importante como para ser incompatible con la vida^(2,3).

El canal de Na^+ del receptor AMPA está formado por 5 subunidades peptídicas: GluR-1, GluR-3 y GluR-4 que permiten la entrada de Na^+ y de Ca^{++} , y la subunidad GluR-2 que sólo deja pasar Na^+ , lo que hace que el canal sea selectivo solamente para el Na^+ y no deje pasar el Ca^{++} ^(2,3). El gen GRIA3, que corresponde a la subunidad GluR3, se localiza en el locus Xq25-26 y sus mutaciones se han relacionado con el síndrome óculo-cerebro-renal de Lowe. La encefalitis de **Rasmussen** es una encefalopatía progresiva que se acompaña de epilepsia parcial continua y se ha atribuido a la presencia de anticuerpos contra esta subunidad GluR3⁽⁴⁹⁾.

El canal de Na^+ del receptor KA es semejante al AMPA, diferenciándose especialmente por su distribución cerebral. Se han descrito 5 subunidades –GluR5, GluR6, GluR7, KA1 y KA2– siendo las más importantes las dos primeras, gené-

TABLA IV. EPILEPSIAS CONFIRMADAS COMO CANALOPATÍAS

Epilepsia	Locus	Gen	Canal	Receptor
Convulsiones neonatales familiares benignas	20q13.3 8q24	KCNQ2 KCNQ3	K ⁺ K ⁺	Dependiente de voltaje Dependiente de voltaje
Epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus	19q13.1 2q24	SCN1B SCN1A	Na ⁺ Na ⁺	Dependiente de voltaje Dependiente de voltaje
Epilepsia frontal nocturna autosómica dominante	20q13.2 15q24 1p21.1-q21	CHRNA4 CHRNA3 CHRNA2	Na ⁺ Na ⁺ Na ⁺	Nicotínico Nicotínico Nicotínico

* Una mutación del gen *KCNQ3* podría ser el sustrato de epilepsias idiopáticas con ausencias y convulsiones tónico-clónicas generalizadas.

TABLA V. EPILEPSIAS Y SÍNDROMES CON EPILEPSIA MUY PROBABLEMENTE CONDICIONADAS POR CANALOPATÍAS

Epilepsia	Locus	Gen	Canal	Receptor
Epilepsia generalizada idiopática	6p21 8q24	GABA-B R1a/b KCNQ3	K ⁺ K ⁺	GABA-B Dependiente de voltaje
Epilepsia mioclónica juvenil	15q14	CHRNA7	Na ⁺	Nicotínico
Epilepsia ausencias juvenil	21q21.1	GRIK1	Na ⁺	KA glutamérgico
Síndrome de Angelman	15q11	GABRN3	Cl ⁻	GABA-A
Síndrome de Rasmussen	Xq25-26	GRIA3	Na ⁺	AMPA glutamérgico

TABLA VI. MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS EN RELACIÓN CON LOS CANALES IÓNICOS

Mecanismo de acción	Antiepilepticos
Inhibición de canales de Na ⁺ dependientes de voltaje	PB, PHT, CBZ, VPA, BZD, LTG, GBP, FBM, TPM, OXC, ZNS
Activación de canales de K ⁺ dependientes de voltaje	CBZ, VPA, OXC, TPM, LEV
Inhibición de canales de Ca ⁺⁺ L/N/P	PB, PHT, BZD, TPM
Inhibición de canales de Ca ⁺⁺ T talámicos	VPA, ESM
Inhibición glutamérgica del canal de Ca ⁺⁺ NMDA	FBM
Inhibición glutamérgica del canal de Na ⁺ AMPA	PB, TPM
Inhibición glutamérgica del canal de Na ⁺ KA	TPM
Facilitación gabérgica del canal de Cl ⁻ GABA-A	PB, BZD

BZD: benzodiazepinas; CBZ: carbamacepina; ESM: etosuximida; FBM: felbamato; GBP: gabapentina; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigina; OXC: oxcarbazepina; PB: fenobarbital; PHT: fenitoína; TPM: topiramato; VPA: valproato; ZNS: zonisamida.

ticamente controladas para dejar pasar o no Ca⁺⁺, influyendo así en la excitabilidad neuronal^(2, 3). El gen GRIK1 corresponde a la subunidad GluR5 del receptor KA y se localiza en el locus 21q21.1, cuyas mutaciones se sugieren respon-

sables en la **esclerosis lateral amiotrófica** y en la **epilepsia ausencias juvenil**⁽⁵⁰⁾.

Actualmente, por tanto, hay 2 síndromes epilépticos confirmados como canalopatías: 1) convulsiones neonatales fami-

liares benignas por mutaciones en el canal de K⁺ dependiente de voltaje; 2) epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus, por mutaciones en los canales de Na⁺ dependientes de voltaje; y 3) epilepsia frontal nocturna autosómica dominante, por mutaciones en el canal de Na⁺ del receptor nicotínico colinérgico (Tabla IV). Además, se ha sugerido que otros tres síndromes epilépticos –epilepsia generalizada idiopática, epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia ausencias juvenil– y dos síndrome neurológicos con epilepsia –síndrome de Angelman, síndrome de Rasmussen (Tabla V)– pueden estar condicionados posiblemente por una canalopatía. Relación que con toda seguridad será incrementada en los próximos años con la incorporación de otras entidades clínicas.

Estos descubrimientos podrían posibilitar, en un futuro no necesariamente lejano, que la selección de los fármacos antiepilépticos se pueda y se deba realizar de manera científica y racional, tomando como base el conocimiento de los factores que condicionan cada síndrome epiléptico y de los mecanismos de acción de los antiepilépticos. De hecho, en la tabla VI se describe una recopilación de los mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos en relación con los canales iónicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Delgado-Escueta AV, Wilson WA, Olsen RW, Porter RJ. New waves of research in the epilepsies: crossing into the third millenium. En: Delgado-Escueta AV, Wilson WA, Olsen RW, Porter RJ (Eds). Jasper's basic mechanisms of the epilepsies. Advances in neurology. Vol. 79. 3ª edición. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins; 1999. p. 3-58.
- Ashcroft FM. Ion channels and disease. San Diego: Academic Press; 2000. p. 481.
- Armijo JA, De las Cuevas I, Adín J. Canales iónicos y epilepsia. *Rev Neurol* 2000; **30** (supl. 1): S25-S41.
- Campos-Castelló J, Canelón de López M, García-Fernández M. Aspectos clínicos de las canalopatías epilépticas. *Rev Neurol* 2000; **30** (supl. 1): S41-S45.
- Hoffman EP. Voltage-gated ion channelopathies: inherited disorders caused by abnormal sodium, chloride and calcium regulation in skelet muscle. *Ann Rev Med* 1995; **46**: 431-441.
- Ryan SG. Ion channels and the genetic contribution to epilepsy. *J Child Neurol* 1999; **14**: 58-66.
- Hirose S, Okada M, Kaneko S, Mitsudome A. Are some idiopathic epilepsies disorders of ion channels?: A working hypothesis. *Epilepsy Res* 2000; **41**: 191-204.
- Baulac S, Gourfinkel-An I, Picard F, Rosenberg-Bourgin M, Prud'homme JF, Baulac M, Brice A, LeGuern E. A second locus for familial generalized epilepsy with febrile seizures plus maps to chromosome 2q21-q33. *Am J Hum Genet* 1999; **65**: 1078-1085.
- Moulard B, Guipponi M, Chaigne D, Mouthon D, Buresi C, Malafosse A. Identification of a new locus for generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+) on chromosome 2q24-q23. *Am J Hum Genet* 1999; **65**: 1396-1400.
- Lopes-Cendes I, Scheffer IE, Berkovic SF, Rousseau M, Andermann E, Rouleau GA. A new locus for generalized epilepsy with febrile seizures plus maps to chromosome 2. *A J Hum Genet* 2000; **66**: 698-701.
- Escayg A, Heils A, MacDonald BT, Haug K, Sander T, Meisler MH. A novel scn1a mutation associated with generalized epilepsy with febrile seizures plus and prevalence of variants in patients with epilepsy. *Am J Hum Genet* 2001; **68**: 866-873.
- Wallace RH, Sceffer IE, Barnett S, et al. Neuronal sodium-channel alpha1-subunit mutations in generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet* 2001; **68**: 859-865.
- Scheffer IE, Berjovik SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997; **120**: 479-490.
- Singh R, Scheffer IE, Crossland K, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a common childhood-onset genetic epilepsy syndrome. *Ann Neurol* 1999; **45**: 75-81.
- Giudice F, Coppola G, Scuccimarra G, Cirillo G, Bellini G, Pascotto A. Benign familial neonatal convulsions (BFNC) resulting from mutation of the KCNQ2 voltage sensor. *Eur J Hum Genet* 2000; **8**: 994-997.
- Charlier C, Singh NA, Ryan SG, Lewis TB, Reus BE, Leach RJ, Leppert M. A pore mutation in a novel KQT-like potassium channel gene in an idiopathic epilepsy family. *Natur Genet* 1998; **18**: 53-55.
- Hirose S, Zenri F, Akiyoshi H, Fukuma G et al. A novel mutation of KCNQ3 (c.925T-C) in a japanese family with benign familial neonatal convulsions. *Ann Neurol* 2000; **47**: 822-826.
- Rett A, Teubel R. Neugeborenenkrämpfe in Rahmen einer epileptisch belasteten Familie. *Wien Klin Wschr* 1964; **76**: 609-613.
- Leppert M, Anderson VE, Qattlebaun T, Stauffer D, O'Connell P, Nakamura Y, Lalouel JM, White R. Benign familial neonatal convulsions linked to genetic markers on chromosome 20. *Nature* 1989; **337**: 647-648.
- Lewis TB, Leach RJ, Ward K, O'Connell P, Ryan SG. Genetic heterogeneity in benign familial neonatal convulsions: identification of a new locus on chromosome 8q. *Am J Hum Genet* 1993; **53**: 670-675.
- Herranz JL, Arce JL. Convulsiones neonatales familiares benignas. *An Esp Pediatr* 1979; **12**: 457-462.
- Ronen GM, Rosales TO, Connolly M, Anderson VE, Leppert M. Seizure characteristics in chromosome 20 benign familial neonatal convulsions. *Neurology* 1993; **43**: 1355-1360.

23. Hirsch E, Velez A, Sellal F, Maton B, Grinspan A, Malafosse A, Marescaux C. Electroclinical signs of benign neonatal familial convulsions. *Ann Neurol* 1993; **34**: 835-841.
24. Berkovic SF, Kennerson ML, Howerr RA, Scheffer IE, Hwang PA, Nicholson GA. Phenotypic expression of benign familial neonatal convulsions linked to chromosome 20. *Arch Neurol* 1994; **51**: 1125-1128.
25. Andrews PI, Stafstrom CE. Ictal EEG findings in an infant with benign familial neonatal convulsions. *J Epilepsy* 1993; **6**: 174-179.
26. Aso K, Watanabe K. Benign familial neonatal convulsions. Generalized epilepsy? *Pediatr Neurol* 1992; **8**: 226-228.
27. Bye AME. Neonate with benign familial neonatal convulsions: recorded generalized and focal seizures. *Pediatr Neurol* 1994; **10**: 164-165.
28. Elmslie FV, Rees M, Williamson MP, Kerr M, y cols. Genetic mapping of a major susceptibility locus for juvenile myoclonic epilepsy on chromosome 15p. *Hum Mol Genet* 1997; **6**: 1329-1334.
29. Phillips HA, Scheffer IE, Berkovic SF, Hollway GE, Sutherland GR, Mulley JC. Localization of a gene for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy to chromosome 20q12.2. *Nat Genet* 1995; **10**: 117-118.
30. Weiland S, Witzemann V, Villarroel A, Propping P, Steinlein OK. An amino acid exchange in the second transmembrane segment of a neuronal nicotinic receptor causes partial epilepsy altering its desensitization kinetics. *FEBS Lett* 1996; **398**: 91-96.
31. Saenz A, Galán J, Caloustian C, Lorenzo F, Márquez C, Rodríguez N, Jiménez MD, Poza JJ, Cobo AM, Grid D, Prod'homme JF, López de Muniain A. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy in a spanish family with a Ser252Phe mutation in the CHRNA4 gene. *Arch Neurol* 1999; **56**: 1004-1009.
32. Hirose S, Iwata H, Akiyoshi H, Kobayashi K, Ito M, Wada K, Kaneko S, Mitsudome A. A novel mutation of CHRNA4 responsible for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Neurology* 1999; **53**: 1749-1753.
33. Phillips HA, Scheffer IE, Crossland KM, Bhatia KP et al. Autosomal dominant nocturnal frontal-lobe epilepsy: genetic heterogeneity and evidence for a second locus at 15q24. *Am J Hum Genet* 1998; **63**: 1108-1116.
34. Gambardella A, Annesi G, De Fusco M, Patrignani A, Aguglia U, Annesi F, Pasqua AA, Spadafora R, Oliveri RL, Valentino P, Zappia M, Ballabio A, Casari G, Quattrone A. A new locus for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy maps to chromosome 1. *Neurology* 2000; **55**: 1467-1471.
35. Phillips HA, Favre I, Kirkpatrick M, Zuberi SM, Goudie D, Heron SE, Scheffer IE, Sutherland GR, Berkovick SF, Bertrand D, Mulley JC. CHRN2 is the second acetylcholine receptor subunit associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Am J Hum Genet* 2001; **68**: 225-231.
36. Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, Fish DR et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A distinctive clinical disorder. *Brain* 1995; **118**: 61-73.
37. Oldani A, Zucconi M, Ferini-Strambi L, Bizzozero D, Smirne S. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: electroclinical picture. *Epilepsia* 1996; **37**: 964-976.
38. Hayman M, Scheffer IE, Chinvarun Y, Berlangieri SU, Berkovic SF. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: demonstration of focal frontal onset and intrafamilial variation. *Neurology* 1997; **49**: 969-975.
39. Oldani A, Zucconi M, Asselta R, Modugno M, Bonati MT, Dalprà L, Malcovati M, Tenchini ML, Smirne S, Ferini-Strambi L. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A video-poly-somnographic and genetic appraisal of 40 patients and delineation of the epileptic syndrome. *Brain* 1998; **121**: 205-223.
40. Nakken KO, Magnusson A, Steinlein OK. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: an electroclinical study of a norwegian family with ten affected members. *Epilepsia* 1999; **40**: 88-92.
41. Ito M, Kobayashi K, Fujii T, Okuno T, Hirose S, Iwata H, Mitsudome A, Kaneko S. Electroclinical picture of autosomal dominant nocturnal frontal epilepsy in a japanese family. *Epilepsia* 2000; **41**: 52-58.
42. Okada M, Hirano T, Mizurio K et al. Effects of carbamazepine on hippocampal serotonergic system. *Epilepsy Res* 1998; **31**: 187-198.
43. Mizuno K, Okada M, Murakami T, Kamata A, Zhu G, Kawata Y, Wada K, Kaneko S. Effects of carbamazepine on acetylcholine release and metabolism. *Epilepsy Res* 2000; **40**: 187-195.
44. Wagstaff J, Knoll JHM, Fleming J, y cols. Localization of the gene encoding the GABA(A) receptor beta-3 subunit to the Angelman/Prader-Willi region of human chromosome 15. *Am J Hum Genet* 1991; **49**: 330-337.
45. Olsen RW, DeLorey TM, Gordey M, Kang MH. GABA receptor function and epilepsy. En: Delgado-Escueta AV, Wilson WA, Olsen RW, Porter RJ (Eds). Jasper's basic mechanisms of the epilepsies. Advances in neurology. Vol. 79, 3ª edición. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins; 1999. p. 499-510.
46. Delgado-Escueta AV, Medina MT, Serratosa JM y cols. Mapping and positional cloning of common idiopathic generalized epilepsies: juvenile myoclonus epilepsy and childhood absence epilepsy. En: Delgado-Escueta AV, Wilson WA, Olsen RW, Porter RJ (Eds.). Jasper's basic mechanisms of the epilepsies. Advances in neurology. Vol. 79, 3ª edición. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins; 1999. p. 351-374.
47. Noebels JL. Single-gen models of epilepsy. En: Delgado-Escueta AV, Wilson WA, Olsen RW, Porter RJ (Eds). Jasper's basic mechanisms of the epilepsies. Advances in neurology. Vol. 79, 3ª edición. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins; 1999. p. 227-238.

48. Meldrum BS. Current strategies for designing and identifying new antiepileptic drugs. En: Engel J, Pedley TA (Eds). *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 1-9.
49. Rogers SW, Andrews I, Gharing LC, y cols. Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science* 1994; **265**: 648-651.
50. Sander T, Hildman T, Kretz R, Furst R, Sailer U y cols. Allelic association of juvenile absence epilepsy with a gluR5 kainate receptor gene (GRIK1) polymorphism. *Am J Med Genet* 1997; **74**: 416-422.

Addendum

Al remitir este manuscrito se puede añadir una nueva canalopatía, responsable de la epilepsia mioclónica severa de la infancia (epilepsia mioclónica polimorfa), producida por mutaciones en el canal de sodio. (Claes et al. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001; **68**: 1327-1332).

Revisión

Síndromes convulsivos en el período neonatal

R. PALENCIA

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

RESUMEN

Las convulsiones neonatales constituyen una patología que se presenta en alrededor del 1% de los nacidos a término, pudiendo afectar hasta el 20-25% de los prematuros. El objetivo del presente trabajo es revisar la situación actual de los síndromes que cursan con convulsiones en el período neonatal. Se distinguen dos entidades consideradas como benignas: las convulsiones neonatales familiares benignas y las convulsiones neonatales benignas idiopáticas -convulsiones del 5º día- y otras dos que asocian encefalopatía, con mal pronóstico, la encefalopatía epiléptica infantil precoz -síndrome de Ohtahara- y la encefalopatía mioclónica neonatal -síndrome de Aicardi-. En los últimos tiempos se han producido importantes avances en los aspectos genéticos de las convulsiones neonatales familiares benignas, de los que los más destacados se comentan en el presente trabajo. Asimismo, se abordan los aspectos clínicos y electroencefalográficos de las convulsiones neonatales benignas idiopáticas y de las dos entidades que cursan con encefalopatía (síndromes de Ohtahara y de Aicardi) cuyas identidades y diferencias se analizan.

Palabras clave: Convulsiones; Recién nacido; Síndrome de Ohtahara; Síndrome de Aicardi.

ABSTRACT

Neonatal seizures occur in approximately 1% of all full-term newborns and can affect up to 20-25% of pre-term infants.

The aim of this article is to do a state-of-the-art review of syndromes that present with seizures at the neonatal stage. We can distinguish two entities considered as benign: benign familial neonatal seizures and idiopathic benign neonatal seizures -also known as "5th day seizures". There exist two other conditions associated with encephalopathy that have a poor prognosis: early infantile epileptic encephalopathy -Ohtahara syndrome- and neonatal myoclonic encephalopathy -Aicardi syndrome. Lately, important advances have taken place in the genetic aspects of benign familial neonatal seizures; the most prominent of them are here discussed. Likewise, we deal with the clinical and electroencephalographic aspects of idiopathic benign neonatal seizures and the two entities that present with encephalopathy (Ohtahara syndrome and Aicardi syndrome) whose similarities and differences are analyzed.

Key words: Seizures; Newborn; Ohtahara syndrome; Aicardi syndrome.

INTRODUCCIÓN

Aunque los límites entre las convulsiones neonatales y las epilepsias no están bien definidos, bajo el término de epilepsias neonatales se puede incluir un grupo de trastornos convulsivos crónicos que comienzan en el período neonatal⁽¹⁻³⁾. Su origen y significado son muy diversos; en ocasiones se incluyen en el contexto de encefalopatías epilép-

Correspondencia: R. Palencia. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario. Facultad de Medicina. Valladolid

Correo electrónico: palenciar@usuarios.retecal.es

Recibido: Octubre 2001. *Aceptado:* Noviembre 2001

ticas de pronóstico desfavorable –como los síndromes de Ohtahara y de Aicardi– mientras que otras veces su evolución es favorable, incluso en ausencia de terapéutica.

En este trabajo se realiza una revisión de los principales síndromes con convulsiones neonatales benignas y de las encefalopatías epilépticas neonatales, situaciones sobre las que han realizado destacadas aportaciones en los últimos tiempos.

SÍNDROMES CONVULSIVOS NEONATALES BENIGNOS

Convulsiones neonatales familiares benignas (CNFB)

Este síndrome fue descrito inicialmente en 1964⁽⁴⁾ e individualizado en 1968⁽⁵⁾; desde entonces se han realizado numerosas aportaciones⁽⁶⁻¹⁰⁾, lo que ha contribuido a su delimitación. Aunque algunos autores⁽¹¹⁾ han señalado que sus crisis son generalizadas, suelen incluirse entre las crisis parciales.

Las CNFB constituyen una situación relativamente rara, que se transmite genéticamente de forma autosómica dominante⁽⁵⁾, con una penetrancia incompleta del 85%^(9, 12, 13); si bien, por ser de herencia autosómica, se afectan ambos sexos, existe un ligero predominio en varones.

El síndrome presenta una heterogeneidad clínica⁽¹⁴⁾ y genética⁽¹⁵⁾. Se ha localizado un gen en el brazo largo del cromosoma 20 (20q), en la vecindad de los marcadores D20 S19 y D 20 S20^(16,17), distinto al de las convulsiones familiares infantiles benignas; en otras familias, el gen se ha ubicado en el cromosoma 8 q^(18,19) y existen familias que no ligan con ninguno de los dos loci conocidos, lo que hace pensar en la existencia de, al menos, un tercer locus⁽²⁰⁾, del que todavía no se conoce su localización. La mayoría de las familias ligan con 20 q y sólo una familia mejicano-americana lo hace con 8 q. Así pues, mutaciones en dos genes distintos producen un fenotipo clínico similar, hecho que puede explicarse porque el producto de ambos genes es necesario para originar la expresión total de la función de los canales M relacionados con los canales de K⁺^(21,22).

En los loci de estas convulsiones se han aislado los correspondientes a los canales de potasio: KCNQ2 (en 20q13)^(23, 24) y KCNQ3 (en 8q24)⁽²⁵⁾. Ambos genes, Q2 y Q3, tienen 872 aminoácidos y su secuencia predice una de las más grandes

subunidades proteicas conocidas del canal K⁺ y se ha demostrado que los dos genes se expresan en el cerebro, donde esta expresión se solapa⁽²⁶⁾.

Las convulsiones se originan por una alteración del flujo de potasio, lo que afecta a la repolarización de la membrana neuronal, con lo cual se produce una hiperexcitabilidad de las neuronas cerebrales⁽²⁷⁾. Los citados genes son similares a los que originan, con sus mutaciones, una arritmia cardíaca (síndrome QT largo) (genes LQT, KCNQ1 o KVLQT1)⁽²⁸⁾. Un nuevo gen de los canales de potasio, KCNQ4, se ha localizado en 1q34, lugar donde asienta el gen de una sordera progresiva con herencia autosómica dominante, lo que hace pensar que este gen es candidato para esta enfermedad⁽²⁹⁾.

Las CNFB se inician hacia el 3^{er} día de vida en un 42%^(8,30-32) y puede haber diferencias en la edad de remisión, que acontece, en la mayoría de los casos, en la primera semana de vida, aunque en algunos pacientes tardan semanas en ceder y, si no se tratan, persisten hasta los 2-3 meses de edad⁽³⁰⁾ e incluso más tarde^(33,34). En los nacidos pretérmino, la edad de comienzo se retrasa tanto como el tiempo entre el nacimiento real y el previsto si hubiese sido a término, lo que sugiere que los genes implicados están bajo el control del desarrollo⁽³⁵⁾.

Son crisis breves, frecuentes (se repiten varias veces al día) y comienzan con postura tónica, síntomas oculares, apnea y otras manifestaciones autonómicas. En ocasiones, progresan a movimientos clónicos y automatismos motores (vocalizaciones, masticación)⁽¹⁶⁾; excepcionalmente, se ha comunicado algún caso que cursa con crisis tónicas⁽¹⁰⁾. El período postcrítico es breve y entre las crisis el neonato muestra una exploración normal; la neurorradiología también es normal.

El electroencefalograma (EEG) intercrítico es normal o presenta mínimas anomalías inespecíficas, mientras que el crítico⁽³⁶⁾ muestra, al principio, un trazado de supresión generalizada de la amplitud, seguido por ondas lentas simétricas o asimétricas, que evolucionan a descargas de polipuntas que llegan a ser intermitentes con períodos de supresión entre ellas; este patrón es prácticamente único y no se conoce registro crítico similar en el neonato⁽³⁰⁾, especialmente con actividad intercrítica normal. También se ha descrito⁽³⁷⁾ el patrón “tetha puntiagudo alternante”, más característico de las formas de convulsiones neonatales no familiares. La supresión simétrica al comienzo, asociada clínicamente con

manifestaciones tónicas, autonómicas y oculofaciales, sugiere un origen subcortical, posiblemente en el tronco.

Si bien muchos autores las consideran como crisis parciales, algunas observaciones clínico-EEG⁽¹¹⁾ permiten pensar que las CNFB son una forma de crisis tónico-clónica generalizada, cuya expresión puede ser asimétrica, probablemente por la inmadurez del cuerpo calloso o de otras estructuras que intervienen en la sincronización de la crisis.

Las CNFB remiten espontáneamente, con desaparición antes de los 16 meses⁽³³⁾ y sólo, de manera excepcional, persisten en edades posteriores⁽⁶⁾. Sin embargo, pese al presunto carácter de “benignas”, se ha visto que la incidencia de epilepsia en edades posteriores es mayor que en la población general, como se constata en algunas publicaciones^(38,39), y se ha calculado el riesgo de epilepsia en torno al 11-16 %^(30,40), mientras que las convulsiones febriles se presentan hasta en el 31% de los pacientes con CNFB⁽¹⁴⁾. El riesgo de epilepsia posterior es mayor en unas familias que en otras, lo que puede indicar que el síndrome es heterogéneo^(15,41). La mayoría de las epilepsias que aparecen en estos pacientes cursan con crisis generalizadas tónicas o tónico-clónicas, con edad de comienzo variable. También se han descrito epilepsias rolándicas, incluso en gemelos⁽⁴²⁾; algunas de las epilepsias posteriores se provocan por estímulos acústicos, lo que relacionarían las CNFB con una rara forma de epilepsia refleja.

El desarrollo psicomotor es normal en la mayoría de los pacientes, aunque en algunos se ha señalado la presencia de trastornos del aprendizaje y, ocasionalmente, retraso mental (de aparición en un 2,5%, lo que no es significativo con respecto a lo esperado en la población general)⁽³³⁾.

Su tratamiento es controvertido, pero, dado que a veces se repiten o su curso se prolonga, deben tratarse de forma convencional (fenobarbital, valproato sódico, difenilhidantoína), durante cortos períodos de tiempo (semanas o meses).

Convulsiones neonatales benignas idiopáticas (convulsiones del 5º día)

En esta situación, que ha sido identificada en 1977⁽⁴³⁾, las crisis se presentan en recién nacidos a término, sin antecedentes patológicos, con inicio en las proximidades del 5º día.

Son crisis clónicas, con frecuencia parciales o multifocales, acompañadas o no de apnea y rara vez son tónicas^(40,44). Su duración es breve (1-3 minutos) y el período de convulsiones es muy corto –alrededor de 20 horas, aunque a veces

se prolonga hasta mes y medio–, con crisis muy repetidas, incluso en forma de estado de mal. La normalidad intercrítica es la regla.

Su etiología no es bien conocida y se han propuesto diversas: vírica⁽⁴³⁾, tóxica, metabólica (descenso de cinc en líquido cefalorraquídeo –LCR–)⁽⁴⁵⁾; también se han relacionado con el tipo de alimentación⁽⁴⁶⁾.

El electroencefalograma (EEG) crítico muestra un foco paroxístico de puntas rítmicas u ondas lentas que se inicia en un hemisferio con cualquier localización, sobre todo en el área rolándica y se difunde al hemisferio contralateral. El EEG intercrítico más habitual muestra el característico aspecto de “onda theta puntiaguda alternante”, que consiste en una actividad theta que alterna con ondas agudas^(40,44,47), evidente en el 75% de los pacientes y que no es patognomónico de esta situación, ya que se aprecia también durante el sueño del recién nacido, en la hipocalcemia, meningitis, hemorragia meníngea e incluso en las formas de convulsiones neonatales familiares⁽³⁷⁾, y que indica un buen pronóstico⁽⁴⁸⁾; este patrón se presenta tanto en vigilia como en sueño, e incluso persiste días después del cese de las crisis. En el resto de los pacientes, el EEG puede mostrar anomalías focales o multifocales no específicas (25%), un patrón discontinuo (5%) o ser normal (10%).

Aunque su pronóstico suele ser bueno y desaparecen tras un tiempo de alrededor de una semana y el futuro parece satisfactorio⁽⁴⁹⁾, se han descrito casos que han desarrollado una epilepsia⁽⁴⁴⁾ o un retraso mental, por lo que hay que ser cautos a la hora de establecer el futuro de estos pacientes, dado que son muchos los aspectos hasta ahora desconocidos de esta entidad.

Suelen ser rebeldes a la terapéutica y se piensa que ceden espontáneamente por lo que algunos autores preconizan la abstención terapéutica, en tanto que otros recomiendan tratar de manera convencional cuando son frecuentes y no aparece el citado ritmo theta agudo alternante.

ENCEFALOPATIAS EPILÉPTICAS NEONATALES

Encefalopatía epiléptica infantil precoz (síndrome de Ohtahara)

Esta entidad⁽⁵⁰⁾, que afecta más a los varones, se incluye entre las denominadas encefalopatías edad-dependientes⁽⁵¹⁾,

como lo son, en otras edades, los síndromes de West y de Lennox-Gastaut, con los que presenta algunas características comunes.

Tras un nacimiento normal, los pacientes comienzan con crisis, en el período neonatal o en los primeros meses –habitualmente antes del día 20^o (52)– e incluso en la etapa intrauterina(53). El tipo de crisis es variado, siendo las más frecuentes en forma de espasmos tónicos en flexión o extensión, breves, con grito o llanto, en salvas, a veces asimétricos; otros tipos de crisis son clónicas parciales, hemiclónicas o mioclónicas erráticas (pero no mioclónicas masivos como en la encefalopatía mioclónica infantil precoz). En etapas más tardías pueden presentarse crisis tónico-clónicas generalizadas. Algunos fenómenos como hipersalivación, ruido respiratorio, taquipnea, crisis oculogiras y cambios de color, pueden acompañar a las crisis. Pronto aparece un deterioro neurológico y el 30% de los pacientes fallecen antes del segundo año de vida; otros evolucionan hacia un síndrome de West o de Lennox-Gastaut(52,54-56).

El EEG intercrítico muestra paroxismos bilaterales de puntas con fases de atenuación: “descarga-supresión” (*burst-suppression*), con desaparición de la actividad de base, mostrando un aspecto pseudoperiódico (Fig. 1). Estas anomalías pueden ser unilaterales o asíncronas en ambos hemisferios y persisten en vigilia y sueño; este trazado aparece también en la encefalopatía mioclónica precoz, hiperglicemia no cetósica, leucinosis, acidemia propiónica, aciduria D-glicérica, acidemia metilmalónica, acidosis láctica congénita, adrenoleucodistrofia neonatal, encefalopatía hipóxico-isquémica, infecciones del sistema nervioso central (SNC), en especial herpes, y tras el empleo de tiopental. El trazado crítico muestra un patrón en el que la descarga supresión es más frecuente, difusa y de mayor amplitud que en el intercrítico.

No existe una etiología concreta para este síndrome; en ocasiones se recoge el antecedente de asfixia neonatal y los estudios neurorradiológicos muestran, en algunos pacientes, anomalías como hemimegalencefalia, displasia del núcleo dentado(57), disgenesias corticales (micropoligiria, paquigiria)(53, 58-61). Asimismo, se ha encontrado en situaciones como la polioidistrofia, la hiperglicemia no cetósica, la encefalopatía glicínica(62), acidemia propiónica, deficiencia de citocromo oxidasa(63), esclerosis tuberosa. Para algunos autores(48) se debe descartar cualquier etiología con-

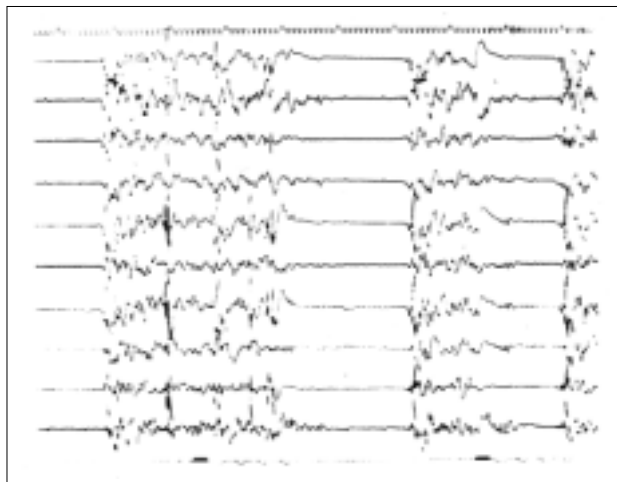


Figura 1. Trazado de descarga-supresión

creta para incluir a un paciente en esta situación, aunque podría hacerse una división en formas criptogénicas y otras secundarias.

Las crisis se muestran resistentes a las terapéuticas habituales (fenobarbital, valproato, nitrazepam, fenitoína, succinimida, cofactores, etc.). En algunos casos, se ha logrado cierta mejoría con el ACTH y también se ha descrito la utilidad de la vigabatrina(64). Si hay lesiones focales se aplicará la cirugía, como en el caso de los pacientes con hemimegalencefalia, en los que se efectúa hemisferectomía(65, 66), o en las displasias focales corticales, donde la intervención quirúrgica tiene un efecto beneficioso sobre el desarrollo psicomotor y la epilepsia(67). Como ya hemos señalado, su curso evolutivo es progresivo con aparición de signos piramidales y deterioro, pudiendo fallecer el paciente o sobrevivir en una situación de encefalopatía severa, evolucionando algunos a síndrome de West y más tarde a síndrome de Lennox-Gastaut.

Algunos autores(68) cuestionan el que se trate de una situación con entidad propia y la consideran como una variante de los espasmos infantiles y para otros es lo mismo que la encefalopatía mioclónica neonatal de Aicardi(69,70), aunque también se señalan diferencias con esta última entidad (Tabla I).

Encefalopatía mioclónica neonatal (síndrome de Aicardi)

Esta situación(71,72), también conocida como “encefalopatía mioclónica infantil precoz”(73) se inicia, antes del fin

TABLA I. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE LOS SÍNDROMES DE OAHARA Y AICARDI

	Encef. mioclónica precoz (Aicardi)	Enc. Epilépt. Infant. precoz (Otahara)
Herencia	¿? (AR)	—
Inicio precoz	< 7 días	Primeros días o semanas
Etiología	Criptogénica; metabólica	Variada; malformaciones
Tipo de crisis	Mioclónicas erráticas	Espasmos tónicos
EEG	Paroxismo-supresión sin diferencia sueño/vigilia	Paroxismo-supresión reforzado por el sueño
Evolución	Mala West	Fallecen 1/3 West Lennox
Afectación neurol precoz	+	+++

de la primera semana de vida, en neonatos sin antecedentes y cursa con mioclonías erráticas segmentarias y parciales. También pueden presentarse mioclonías masivas bilaterales, crisis parciales y, en ocasiones, espasmos tónicos. Las crisis se presentan tanto en vigilia como durante el sueño. En nuestro país, se ha calculado que la frecuencia de este síndrome es de 2/100.000 recién nacidos⁽⁷⁴⁾.

El EEG muestra una desaparición de la actividad de base con presencia de complejos de punta-onda y polipuntas así como ondas lentas irregulares, con períodos de inactividad, lo que da un aspecto de descarga-supresión. Este patrón suele permanecer inalterable durante las primeras semanas pero luego evoluciona hacia una hirsarritmia atípica, que se aprecia hacia el tercer mes (Fig. 2).

El paciente presenta una importante afectación neurológica con hipotonía global e hipertonía de extensores, desconexión, signos piramidales o distonias; al tiempo se va estableciendo una microcefalia progresiva.

La etiología del cuadro es desconocida y los estudios radiológicos evidencian una atrofia progresiva; se ha descrito su presencia en pacientes con estudios metabólicos normales pero con hermanos afectados de hiperglicemia no cetósica y agenesia de cuerpo calloso⁽⁷⁵⁾ y en otras metabolopatías.

Suelen fallecer antes de los 2 años de edad sin que los tratamientos empleados se muestren eficaces.

Dado que las diferencias entre las entidades descritas por Otahara y Aicardi-Goutières son prácticamente inapreciables (se señala que en el síndrome de Otahara las mioclonías no son destacables y dominan las crisis tónicas), se

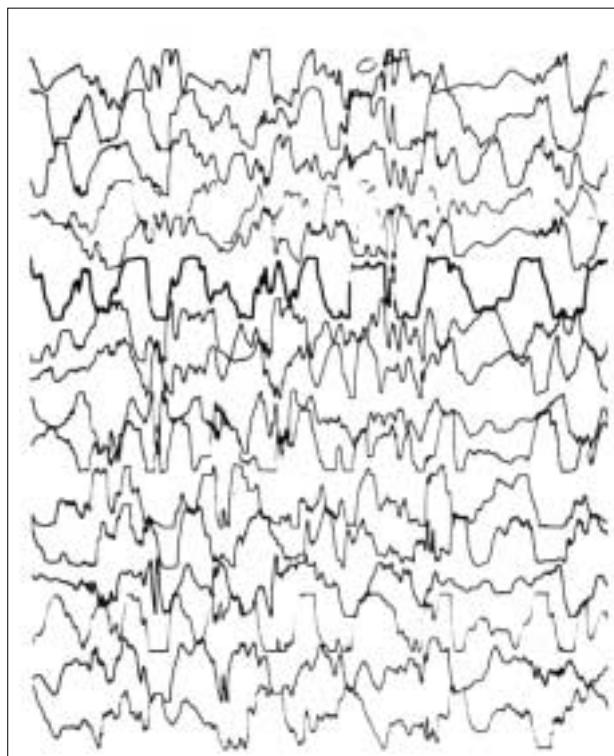


Figura 2. Hirsarritmia tras trazado previo de descarga-supresión

tiende a considerar a ambas como una misma situación⁽⁶⁹⁾, a la que se ha propuesto denominar como encefalopatía epiléptica neonatal⁽⁷⁶⁾ y cuyas características se recogen en la Tabla II⁽⁷⁷⁾.

Se han descrito⁽⁷⁸⁾ convulsiones neonatales idiopáticas que son rebeldes al tratamiento y cuya clínica recuerda la

TABLA II. CARACTERÍSTICAS DE LA ENCEFALOPATÍA EPILEPTICA NEONATAL

- Comienzo en el período neonatal
- Crisis en forma de mioclonías y/o espasmos y/o crisis tónicas
- EEG con trazado de descarga-supresión
- Encefalopatía severa
- Etiología diversa: desconocida, metabólica, malformación o disgenesia cerebral, encefalitis
- Pronóstico muy malo, con fallecimiento precoz o supervivencia con grave retraso y posible evolución a síndrome de West

de los síndromes de Aicardi y de Ohtahara, pero sin que presenten el patrón de descarga-supresión en el EEG; en algunos pacientes se recogen antecedentes familiares de epilepsia, pero en la actualidad se desconoce su mecanismo patogénico, si bien se ha sugerido que podría relacionarse con una alteración de los neurotransmisores.

ESTADO DE MAL CONVULSIVO NEONATAL

Algunos autores⁽⁴⁸⁾ incluyen los estados de mal convulsivo en el recién nacido como entidades con características peculiares por lo que se comentan a continuación las situaciones más destacadas.

Estado de mal convulsivo idiopático severo

En esta forma de epilepsia las crisis suelen comenzar antes del 5º día de vida en neonatos sin antecedentes familiares ni personales de interés, siendo su etiología desconocida. Aparecen crisis breves de 1-2 minutos, con una fase tónica seguida de clonías focales o generalizadas y crisis sutiles o apneas, que se repiten con mucha frecuencia. En el periodo intercrítico se aprecian anomalías neurológicas: hipotonía axial, temblores, afectación de la conciencia⁽⁴⁸⁾.

El EEG intercrítico muestra una desorganización con presencia de brotes de puntas y ondas lentas hipervoltadas con fases de hipoactividad, pero no se ve un patrón “descarga-supresión”.

No existe un tratamiento efectivo y las crisis persisten durante semanas, evolucionando algunos pacientes hacia

el síndrome de West; el VPA endovenoso⁽⁷⁹⁾ y los corticoides⁽⁸⁰⁾ se han mostrado eficaces en algunos pacientes.

Estado de mal convulsivo focal

Cursa con crisis focales repetidas que suelen traducir una lesión focal en pacientes con antecedentes de patología neurológica. Comienza hacia las 8-72 horas de vida con crisis parciales motoras, breves pero muy frecuentes, clónicas, que afectan a cara o miembros, con fenómenos vegetativos acompañantes (apnea, taquicardia); en la intercrisis el paciente presenta hipotonía y depresión del sensorio⁽⁴⁸⁾.

El EEG crítico evidencia la presencia de puntas lentas rítmicas en regiones rolándicas o frontales que difunden a todo el hemisferio o al contralateral; en la intercrisis aparecen ondas agudas en la misma localización. Los estudios radiológicos suelen mostrar áreas de lesión.

La evolución es hacia una parálisis cerebral con epilepsia rebelde y afectación, no constante, del desarrollo intelectual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Campistol J. Síndromes epilépticos idiopáticos del recién nacido. *Rev Neurol* 2001; **32**: 444-448.
2. Campistol J. Convulsiones y síndromes epilépticos del recién nacido. Formas de presentación, protocolo de estudio y tratamiento. *Rev Neurol* 2000; **31**: 624-631.
3. Mizrah EM. Neonatal seizures and neonatal epileptic syndromes. *Neurol Clin* 2001; **19**: 427-463.
4. Rett A, Teubel R. Neugeborenen-krapfe in rahmen einer epileptisch belasreten familie. *Wien Klin Wselvor* 1964; **76**: 609-613.
5. Bjerre L, Corelius E. Benign familial neonatal convulsions. *Acta Paediatr Scand* 1968; **57**: 557-561.
6. Herranz JL, Arce JL. Convulsiones familiares benignas. *An Esp Pediatr* 1979; **12**: 457-462.
7. Narbona J, Melián A. Convulsiones neonatales con carácter familiar y pronóstico benigno. Encuadre nosológico. A propósito de una observación. *Rev Med Univ Navarra* 1979; **23**: 214-216.
8. Quattlebaum TG. Benign familial convulsions in the neonatal period and early infancy. *J Pediatr* 1979; **95**: 257-259.
9. Tibbles JAR. Dominant benign neonatal seizures. *Dev Med Child Neurol* 1980; **22**: 664-667.
10. Petit RE, Fenichel GM. Benign familial neonatal seizures. *Arch Neurol* 1980; **37**: 47-48.

11. Hirsch E, Velez A, Sella F, Maton B, Grinspan A, Malafosse A, Marescaux C. Electroclinical signs of benign neonatal familial convulsions. *Ann Neurol* 1993; **34**: 835-841.
12. Cunniff C, Weindlin N, Jones KL. Autosomal dominant benign neonatal seizures. *Am J Med Genet* 1988; **4**: 963-966.
13. Giacoia GP. Benign neonatal familial convulsions. *South Med J* 1982; **75**: 629-630.
14. Berkovic SF, Kennerson ML, Howell RA, Scheffer IE, Hwang PA, Nicholson GA. Phenotypic expression of benign familial neonatal convulsions linked to chromosome 20. *Arch Neurol* 1994; **51**: 1125-1128.
15. Ryan SG, Wiznitzer M, Hollman C, Torres MC, Szekeresova M, Schneider S. Benign familial neonatal convulsions: evidence for clinical and genetic heterogeneity. *Ann Neurol* 1991; **29**: 469-473.
16. Leppert M, Anderson E, Quattlebaum T, Stauffer D, Nakamura Y, Lalouel JM, et al. Benign familial neonatal convulsions linked to genetic markers on chromosome 20. *Nature* 1989; **337**: 647-648.
17. Malafosse A, Leboyer M, Dulac O, Navelet Y, Plouin P, Beck C, et al. Confirmation of linkage of benign familial neonatal convulsions to D20S19 and D20S20. *Hum Genet* 1992; **89**: 54-58.
18. Lewis TB, Leach RJ, Ward K, O'Connell P, Ryan SG. Genetic heterogeneity in benign familial neonatal convulsions: identification of a new locus on chromosome 8q. *Am Hum Genetic* 1993; **53**: 670-675.
19. Steinlein OK, Schuster V, Fischer C, Häussler M. Benign familial neonatal convulsions: confirmation of genetic heterogeneity and further evidence for a second locus on chromosome 8q. *Hum Genet* 1995b; **95**: 411-415.
20. Lewis TB, Shevell MI, Andermann E, Ryan SG, Leach RJ. Evidence of a third locus for benign familial convulsions. *J Child Neurol* 1996; **11**: 211-214.
21. Wang HS, Pan Z, Shi W, Brown BS, Wymore RS, Cohen IS, et al. KCNQ2 and KCNQ3 potassium channel subunit: molecular correlates of the M-channel. *Science* 1998; **282**: 1890-1893.
22. McKinnow D. Molecular identity of the M-channel. *Epilepsia* 2000; **41**: 1070-1071.
23. Singh NA, Charlier C, Stauffer D, DuPont BR, Leach RJ, Melis R, et al. A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. *Nat Genet* 1998; **18**: 25-29.
24. Biervet C, Schroeder BC, Kubisch C, Berkovic SF, Propping P, Jentsch TJ, et al. A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy. *Science* 1998; **279**: 403-406.
25. Charlier C, Singh NA, Ryan SG, Lewis TB, Reus BE, Leach RJ, et al. A pore mutation in a novel KQT-like potassium channel gene in an idiopathic epilepsy family. *Nature Genet* 1998; **18**: 53-55.
26. Schroeder BC, Kubisch C, Stein V, Jentsch TJ. Moderate loss of function of cyclic-AMP- modulated KCNQ2/KCNQ3 K⁺ channels causes epilepsy. *Nature* 1998; **396**: 687-690.
27. Lerche H, Biervet C, Alekov AK, Scheithoff L, Lindner M, Klingler W, et al. A reduced K⁺ current due to novel mutation in KCNQ2 causes neonatal convulsions. *Ann Neurol* 1999; **46**: 305-312.
28. Wang Q, Curran ME, Splawski I, Burn TC, Millholland JM, Van Raay TJ, et al. Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat Genet* 1996; **12**: 17-23.
29. Kubisch C, Schroeder BC, Friedrich T, Lutjohann B, El-Amraoui A, Marlin S, et al. KCNQ4, a novel potassium channel expressed in sensory outer hair cells, is mutated in dominant deafness. *Cell* 1999; **96**: 437-446.
30. Ronen GM, Rosales TO, Connolly M, Anderson VE, Leppert M. Seizure characteristics in chromosome 20 benign familial neonatal convulsions. *Neurology* 1993; **43**: 1355-1360.
31. Dobrescu O, Larbrisseau A. Benign familial neonatal convulsions. *Can J Neurol Sci* 1982; **9**: 345-347.
32. Webb R, Bobele G. Benign neonatal convulsions. *J Child Neurol* 1990; **5**: 295-298.
33. Zonana J, Silvery K, Strimling B. Familial neonatal and infantile seizures: an autosomal-dominant disorder. *Am J Med Genet* 1984; **18**: 455-459.
34. Miles DK, Holmes GL. Benign neonatal seizures. *J Clin Neurophysiol* 1990; **3**: 369-379.
35. Leppert M. Novel K⁺ channel genes in benign familial neonatal convulsions. *Epilepsia* 2000; **41**: 1066-1067.
36. Camfield PR, Dooley J, Gordon K, Orlik P. Benign familial neonatal convulsions are epileptic. *J Child Neurol* 1991; **6**: 340-342.
37. Álvarez LA, Lipton R, Spiro A, Moshé SL. Theta pointu alternant in benign familial neonatal convulsions. *Neurology* 1986; **36** (suppl. 1): 90.
38. Palencia R, Berjón MC. Convulsiones familiares benignas, crisis febriles y epilepsia. Su coincidencia en una familia. *An Esp Pediatr* 1985; **23**: 65-67.
39. Nieto Barrera M, Borrego S, Aguilar Quero F. Convulsiones neonatales familiares benignas y crisis asociadas. *Rev Esp Epilepsia* 1987; **2**: 66-70.
40. Plouin P. Benign neonatal convulsions. En : Wasterlain CG, Pert P, eds. Neonatal seizures. New York: Raven Press; 1990. p. 51-59.
41. Kaplan RE, Lacey DJ. Benign familial neonatal-infantile seizures. *Am J Med Genet* 1983; **16**: 595-599.
42. Maihara T, Tsuji M, Higuchi Y, Hattori H. Benign familial neonatal convulsions followed by benign epilepsy with centrotemporal spikes in two siblings. *Epilepsia* 1999; **40**: 110-113.
43. Dehan M, Quilleron D, Navelet Y, D'Allest AM, Vial M, Retbi JM, et al. Les convulsions du cinquième jour de vie: un nouveau syndrome. *Arch Fr Pediatr* 1977; **34**: 730-742.

44. Plouin P. Benign neonatal convulsions (familial and non familial). En: Roger J, Dravet C, Bureau M, Dreifuss FE, Wolf P, eds. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. London: John Libbey; 1985. p. 2-11.
45. Goldberg HJ, Sheehy EM. Fifth day fits an acute zinc deficiency syndrome? *Arch Dis Child* 1983; **57**: 633-635.
46. Fabris C, Licata D, Stasiowska B, Lio C, Mostert M. Is type of feeding related to fifth day fits of the newborns? Unexpected outcome of case-control study. *Acta Paediatr Scand* 1988; **77**: 162.
47. Navelet Y, D'Allest AM, Dehan M, Gabilan JC. A propos du syndrome des convulsions néonatales du cinquième jour. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1981; **11**: 390-396.
48. Campistol J. Síndromes epilépticos en el período neonatal. *Rev Neurol* 1997; **25** (supl. 4): S350-S355.
49. André M, Vertz P, Bouchez T. A propos des convulsions du cinquième jour de vie. *Arch Fr Pédiatr* 1978; **35**: 922-923.
50. Ohtahara S. Clinico-electrical delineation of epileptic encephalopathies in childhood. *Asian Med J* 1978; **21**: 499-509.
51. Ohtahara S. Seizure disorders in infancy and childhood. *Brain Dev* 1984; **6**: 509-519.
52. Clarke M, Gill J, Noronha M, Mc Kinlay I. Early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst: Ohtahara syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1987; **29**: 520-528.
53. Du Plessis AJ, Kaufmann WE, Kupsky WJ. Intrauterine onset myoclonic encephalopathy associated with cerebral cortical dysgenesis. *J Child Neurol* 1993; **8**: 164-170.
54. Ohtahara S, Ohtsuka Y, Yamatogi Y. The West syndrome: developmental aspects. *Acta Paediatr Jpn* 1987a; **29**: 61-69.
55. Ohtahara S, Ohtsuka Y, Yamatogi Y, Oka E. The early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst: developmental aspects. *Brain Dev* 1987b; **9**: 371-376.
56. Palencia R, Llanes P. Encefalopatía epiléptica infantil precoz (Síndrome de Ohtahara). *Bol Pédiatr* 1989; **30**: 69-71.
57. Robain O, Dulac O. Early epileptic encephalopathy with suppression burst and olivary-dentate dysplasia. *Neuropediatrics* 1992; **23**: 162-164.
58. Campistol J, García García JJ, Lobera E, Sanmartí FX, Conill J, Fernández Álvarez E. Síndrome de Ohtahara: una forma de epilepsia edad-dependiente. *Rev Neurol* 1997; **212**-214.
59. Miller SP, Dilenge ME, Meagher-Villemure K, O'Gorman AM, Shevell MI. Infantile epileptic encephalopathy (Ohtahara syndrome) and migrational disorder. *Pediatr Neurol* 1998; **19**: 50-54.
60. Ogihara M, Kinoue K, Takamiya H, Nemoto S, Miyajima T, Hoshika A, et al. A case of early infantile epileptic encephalopathy (EIEE) with anatomical cerebral asymetry and myoclonus. *Brain Dev* 1993; **15**: 133-139.
61. Spreafico R, Angellini L, Binelli S, Granata T, Rumi V, Rosti D, et al. Burst suppression and impairment of neocortical ontogenesis: electroclinical and neuropathologic findings in two infants with early myoclonic encephalopathy. *Epilepsia* 1993; **34**: 800-808.
62. González de Dios J, Moya M, Pastore C, Izura V, Carratalá F. Encefalopatía epiléptica infantil precoz y encefalopatía glicinéica. *Rev Neurol* 1997; **25**: 1916-1918.
63. Williams AN, Gray RG, Poulton K, Ramani P, Whithouse WPA. A case of Ohtahara syndrome with cytochrome oxidase deficiency. *Dev Med Child Neurol* 1998; **40**: 568-570.
64. Baxter PS, Gaedner-Medwin D, Barwick DD, Ince P, Livingson J, Murdoch, Eaton D. Vigabatrin monotherapy in resistant neonatal seizures. *Seizure* 1995; **4**: 57-59.
65. Huez Montoya CA. Encefalopatía epiléptica infantil precoz (síndrome de Ohtahara). *Rev Neurol* 1997; **25**: 2087-2088.
66. Arteaga R, Herranz JL. Hemimegalencefalia: sugerencias terapéuticas tras la observación de siete pacientes. *Rev Neurol* 1997; **25**: 1464-1465.
67. Komaki H, Sugai K, Sasaki M, Hashimoto T, Arai N, Takada E, Maehara T, Shimizu H. Surgical treatment of a case of early infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts associated with focal dysplasia. *Epilepsia* 1999; **40**: 365-369.
68. Pinsard N. Encéphalopathies épileptiques évolutives du nourrisson (syndrome de West et syndrome de Lennox-Gastaut). *Rev Electroencephalogr Clin* 1981; **11**: 419-424.
69. Edo Jimeno MI, Martínez Gracia MD, Rebagé Moisés V, López Pisón J, Sáez de Cabezón Álvarez A, Marco Tello A, et al. Encefalopatía epiléptica infantil precoz (síndrome de Ohtahara). *An Esp Pédiatr* 1995; **43**: 135-137.
70. Yelin K, Alfonso I, Papazian O. Síndrome de Ohtahara. *Rev Neurol* 1999; **29**: 340-342.
71. Aicardi J, Goutières F. Encefalopathie myoclonique néonatale. *Rev Electroencephalogr Clin* 1978; **8**: 99-101.
72. Aicardi J. Early myoclonic encephalopathy. Roger J, Dravet C, Bureau M, Dreifuss FE, Wolf P, eds. En: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. London: John Libbey; 1985b. p. 12-23.
73. Dalla Bernardina B, Dulac O, Fejerman N, Dravet C, Capovilla G, Bondavalli S, Colamaria V, Roger J. Early myoclonic epileptic encephalopathy (EMEE). *Eur J Pédiatr* 1983; **140**: 248-252.
74. Martínez Bermejo A, Roche C, López Martín V, Pascual Castroviejo I. Encefalopatía epiléptica infantil precoz. *Rev Neurol* 1995; **23**: 297-300.
75. Bruel H, Bouloche J, Chabrolle JP, Layet V, Poinso J. Encéphalopathie myoclonique précoce et hyperglycinémie sans cétose dans une même fratrie. *Arch Pédiatr* 1998; **5**: 397-399.

76. Herranz JL, Arteaga R. Encefalopatía epiléptica neonatal. *An Esp Pediatr* 1998; **120**: 403-405.
77. Ohtahara S, Ohtsuka Y, Yamatogi Y, Oka E, Inoue H. Early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst. En: Roger J, Bureau M, Dravet CH, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood, and adolescence*. London: John Libbey & Company Ltd, 1992. p. 25-34.
78. Serrano M, Campistol J. Convulsiones neonatales idiopáticas rebeldes no encuadrables en los síndromes epilépticos conocidos. *Rev Neurol* 2001; **33**: 256.
79. Campistol J, Fernández A, Ortega J. Estado de mal convulsivo en el niño. Experiencia con valproato endovenoso. Actualización del protocolo de tratamiento. *Rev Neurol* 1999; **29**: 359-365.
80. Campistol J, de Haro P, Poó P, Krauel J, Fernández Álvarez E. Convulsiones neonatales. Formas de presentación y evolución. *Rev Neurol* 1994; **22**: 171-175.

Caso Clínico

Síndrome de Angelman. Una causa de retraso mental de origen genético

R. PALENCIA

Neuropediatra. Prof. Titular de Pediatría. Facultad de Medicina. H. Universitario. Valladolid.

RESUMEN

Objetivo: Contribuir a la difusión del conocimiento del síndrome de Angelman como una de las situaciones responsables del retraso mental de origen genético.

Pacientes y método: Se aportan tres pacientes, dos mujeres y un varón, con un cuadro clínico compatible con síndrome de Angelman, cuyo diagnóstico se confirmó con el estudio genético.

Comentarios: Las manifestaciones clínicas más destacadas del síndrome de Angelman incluyen un retraso mental severo, retraso en la deambulación, práctica ausencia del lenguaje, frecuentes crisis epilépticas, facies risueña, con mentón prominente y occipucio plano. Se origina por una delección del cromosoma 15 (15 q 11.2-13), que es idéntica, si no la misma, a la encontrada en pacientes con síndrome de Prader-Willi, pero heredada de la madre –mientras que en el síndrome de Prader-Willi la delección es transmitida por el padre–, lo que se conoce como impresión genómica. Su prevalencia se estima en 1/10.000-20.000 en la población general.

Conclusiones: La asociación de retraso mental con un fenotipo peculiar como el descrito en líneas precedentes debe hacer sospechar un síndrome de Angelman cuyo diagnóstico puede confirmarse, en la mayoría de los casos, con un estudio genético adecuado.

Palabras clave: Angelman; Prader-Willi; Retraso mental; Ausencia lenguaje.

ABSTRACT

Objective: To contribute to the knowledge diffusion of Angelman syndrome as one of the conditions accounting for mental retardation of genetic origin.

Patients and methods: We report three cases, two females and one male, with clinical pictures consistent with Angelman syndrome, whose diagnosis was confirmed by genetic studies.

Comments: The more marked clinical manifestations of Angelman syndrome are: severe mental retardation, walking delay, an almost complete absence of language, frequent epileptic seizures, laughing face with prominent chin, and flat back of head. The disease is caused by a deletion on chromosome 15 (15 q 11.2-13), which is identical –or even the same– to that reported in patients with Prader-Willi syndrome, although inherited from the mother (in the Prader-Willi syndrome, deletion is transmitted from the father), what is known as genomic imprinting. In the general population, prevalence is estimated to be 1/10.000-20.000.

Conclusions: The association of mental retardation with a peculiar phenotype like that described above should make us think of Angelman syndrome, a condition whose diagnosis can be confirmed, in most cases, by an adequate genetic study.

Key words: Angelman; Prader-Willi; Mental retardation; Absence of language.

Correspondencia: R. Palencia. Neuropediatra. Prof. Titular de Pediatría. Facultad de Medicina

Correo electrónico: palenciar@usuarios.retecal.es

Recibido: Noviembre 2001. *Aceptado:* Diciembre 2001

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Angelman⁽¹⁾, impropriadamente denominado “síndrome de la muñeca feliz” (MIM 105830)⁽²⁾ es una situación originada por una deleción del cromosoma 15 (15q 11.2-13), que es idéntica, si no la misma, que la encontrada en los niños con síndrome de Prader-Willi, pero heredada de la madre (en tanto que en el Prader-Willi la deleción es transmitida por el padre); en esa zona se incluye el gen que codifica la subunidad $\beta 3$ del receptor del ácido gamma aminobutírico A (GABA A). El hecho por el que un mismo trastorno –en este caso la deleción 15– se exterioriza de forma distinta según sea transmitido por la madre o el padre, es conocido como impresión o impronta genómica (“*imprinting*”)⁽³⁾. Su prevalencia se estima en 1/10.000-20.000⁽⁴⁾. Se ha descrito el caso de una paciente afecta de síndrome de Prader-Willi que tuvo una hija con síndrome de Angelman⁽⁵⁾.

CASOS CLÍNICOS

Aportamos tres pacientes, en los que los estudios genéticos (técnica de FISH) (Servicio de Genética.Fundación Jiménez Díaz) confirmaron la condición de síndrome de Angelman. Las principales características se recogen en la Tabla I.

COMENTARIOS

El síndrome de Angelman puede estar causado por diversos tipos de alteraciones genéticas^(6, 7): la mayoría de los casos (60-70%) se originan por deleción materna de 15q11-13 (tipo I), raros casos (2-5%) se deben a disomía uniparental paterna, en la que ambas regiones cromosómicas 15q11-13 se heredan del padre (sin contribución materna) (tipo II), también raros casos (2-3%) son debidos a alteraciones en la metilación del ADN en la región 15q11-13 materna (patrón de metilación paterno en el cromosoma materno) (tipo III) y los restantes casos (cerca del 20-25%) no tienen ninguna de estas anomalías y se clasifican como tipo IV, aunque en algunos de estos pacientes se han encontrado mutaciones intragénicas del gen candidato UBE3A y se ha demostrado una posible anomalía en la degradación de la

TABLA I. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Sexo	M	M	V
A.F.	-	-	-
Embarazo	Normal	Normal	Normal
Retraso profundo	+	+	+
Ataxia	+	+	+
Microcefalia	+	+	+
Occipucio			
Plano	+	+	+
Mentón			
Prominente	+	+	+
Paladar ojival	+	-	+
Escoliosis	-	+	+
Ojos azules	+	-	+
Pelo rubio	+	-	+
Albinismo	-	-	-
Sonrisa			
Inmotivada	+	+	+
Lenguaje	No	No	No
Babeo	+	+	+
Ataxia	+	+	+
Convulsiones	+	+	-
Hiperactividad	+	+	+

(+) presente, (-) ausente, M: mujer, V: varón.

proteína asociada a la ubiquitina (UBE3/E6-AP) durante el desarrollo del cerebro en estos pacientes^(6, 8). Algunos autores⁽⁹⁾ señalan que manifestaciones peculiares del síndrome como la ataxia, la epilepsia, las anomalías del electroencefalograma, la afectación del lenguaje y la microcefalia, se deben a una deficiencia en el alelo UBE3A heredado de la madre. La práctica totalidad de los enfermos tiene un cariotipo normal, aun con las técnicas de alta resolución. Se ha señalado⁽¹⁰⁾ la posibilidad de un mosaicismo por línea germinal materna de la deleción 15q11-13.

Las manifestaciones clínicas son diversas^(11, 12). Presentan retraso mental, de grado severo a profundo (en el 100% de los casos) y no llegan a alcanzar la edad mental de dos años. El retraso en el desarrollo, tanto psíquico como motor, está presente desde los primeros meses de vida. La más afectada de las áreas es el lenguaje, el cual siempre está ausente. En concordancia con estos hechos nuestros tres pacientes muestran un retraso profundo y no emiten sonidos inte-



Figura 1. Aspecto de paciente con síndrome de Angelman



Figura 2. Facies risueña en paciente con síndrome de Angelman

ligibles. Tienen un síndrome dismórfico, que, en los más jóvenes, es moderado: cara ancha, prognatismo, occipucio plano, microcefalia, hallazgos que están presentes en la totalidad de los pacientes que se aportan. Es habitual la existencia de trastornos de la conducta, considerando algunos⁽¹³⁾ que estos pacientes presentan un fenotipo conductual propio en el que destacan la risa fácil, con facies risueña (Figs. 1 y 2), menor irritabilidad y letargia; el llanto es raro. Otras alteraciones de la conducta incluyen: hiperactividad, con déficit de la atención, manipulación repetitiva, y, en ocasiones, agresividad.

No empiezan a caminar antes de los 2 años y rara vez lo hacen antes de los 4 años (a menudo a los 5-6 años) y la marcha es atáxica, con base amplia, rectificando la columna vertebral, hechos observados en nuestros pacientes. Los movimientos de las extremidades superiores son poco coordinados, con temblor.

El 80-90% tienen crisis epilépticas, a menudo repetidas pero de poca duración, crisis presentes en dos de nuestros

enfermos. Una situación peculiar, que puede observarse en algunos casos, es la aparición de un estado de mal generalizado no convulsivo (desaparece la risa, se presenta sueño diurno, mioclonías palpebrales episódicas, con electroencefalograma -EEG- que muestra una actividad difusa de punta-onda a 2-3 Hz), que se controla bien con clonazepam por vía intravenosa⁽¹⁴⁾. La disrupción del gen que codifica la subunidad $\beta 3$ del receptor del ácido gamma aminobutírico A (GABA A) es la responsable⁽¹⁵⁾ de la producción de las crisis epilépticas, que suelen ser motoras generalizadas o de comienzo focal⁽¹⁶⁾ y para su tratamiento es útil el topiramato, tal vez por sus propiedades gabaérgicas⁽¹⁷⁾ y también se ha destacado la eficacia de la etosuximida⁽¹⁸⁾. Las convulsiones tienden a mejorar con la edad aunque pueden persistir en los adultos y empeoran con carbamazepina y vigabatrina⁽¹⁹⁾. Son frecuentes los mioclonías rítmicas espontáneas, de origen cortical que mejoran con piracetam⁽²⁰⁾.

El EEG suele ser muy sugestivo, con una actividad basal disrítmica o lenta sobre la que aparecen paroxismos de

punta-onda o polipunta a 2-3 Hz (Fig. 3). Para algunos autores⁽²¹⁾, el trazado electroencefalográfico es tan típico que puede orientar al diagnóstico de síndrome de Angelman incluso en ausencia de manifestaciones clínicas típicas.

Se han comunicado alteraciones oculares⁽²²⁾ diversas, como defectos coroides, atrofia papilar, que no pudimos evidenciar en nuestros casos. Otro posible hallazgo es la escoliosis, presente en dos de nuestros pacientes.

La expresión de los pacientes (fenotipo) se correlaciona con la alteración genética (genotipo). El tipo I se acompaña de epilepsia más frecuente y rebelde (probablemente por afectación de genes con GABRB.3) y la hipopigmentación es también más frecuente⁽²³⁾; la mayor severidad del fenotipo en el grupo relacionado con la delección sugiere un síndrome de genes contiguos⁽²⁴⁾.

Los problemas del paciente se modifican con la edad⁽²⁵⁾ y la incidencia de escoliosis y contracturas aumenta con el paso del tiempo; las manifestaciones faciales también son más llamativas en los enfermos de más edad. En pacientes adultos se han descrito importantes complicaciones neurológicas como temblor, espasticidad, problemas de coordinación, cambios en el ritmo sueño-vigilia⁽²⁶⁾, así como un parkinsonismo que responde a la L-dopa⁽²⁷⁾.

Se ha comunicado⁽²⁸⁾ la existencia de un fenotipo Angelman en pacientes con mutación en el gen MECP2, la cual es responsable del síndrome de Rett, por lo que esta posibilidad debe tenerse en cuenta en los pacientes símil-Angelman en los que no se logre la comprobación genética de este síndrome.

El diagnóstico molecular del síndrome de Angelman (igual que en el caso del síndrome de Prader-Willi) puede realizarse por varias técnicas⁽²⁹⁾: análisis de polimorfismos de marcadores de microsatélites, técnicas citogenéticas de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH), test de la metilación en el locus PW71 (D15S63) con técnicas de Southern Blot, así como la técnica basada en el estudio de metilación mediante tratamiento con bisulfito y posterior reacción en cadena de polimerasa (PCR)⁽³⁰⁾. El FISH puede ser un primer paso efectivo en el diagnóstico de esta entidad⁽³¹⁾ ya que permite detectar los casos por delección (aproximadamente el 70%); en los pacientes negativos con el FISH es necesario realizar un análisis de la metilación, que algunos⁽³²⁾ consideran el mejor método diagnóstico, mediante PCR específica o Southern, si bien el test de metilación no indica el



Figura 3. Electroencefalograma en paciente con síndrome de Angelman

tipo concreto de anomalía ni detecta posibles translocaciones o inversiones que aumentan el riesgo de una recurrencia del síndrome en esa familia⁽³³⁾.

Puesto que el diagnóstico del síndrome de Angelman se confirma con el estudio genético en cerca del 80% de los casos, en el 20% restante es clínico y obliga a investigar diagnósticos alternativos, tales como microdelecciones o microduplicaciones en regiones de los cromosomas 2, 4, 17, 22 y 15, o bien otras situaciones como la deficiencia en tetrahidrofolato-reductasa (MTHFR), síndrome de Rett, etcétera.⁽³⁴⁾

El pronóstico es malo ya que evolucionan con un importante retraso mental sin lograr el lenguaje. El tratamiento es sintomático, destacando el papel de los cuidados generales y la medicación específica para las crisis convulsivas e hiperactividad; la melatonina en dosis bajas reduce la actividad motora durante el sueño⁽³⁵⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Angelman H. "Puppet children": a report of three cases. *Dev Med Child Neurol* 1965; **7**: 681-688.
2. McKusick VA. Mendelian inheritance in man. Catalogs of autosomal dominant, recessive, and X-linked disorders. 11th ed. Baltimore: John Hopkins University Press; 1994.
3. Moreno García M, Barreiro Miranda E. Impronta genómica. *An Esp Pediatr* 1998; **48**: 567-574.
4. Kyllerman M. On the prevalence of Angelman syndrome. *Am J Med Genet* 1995; **59**: 405.
5. Schulze A, Mogensen H, Hamborg-Petersen B, Graem N, Ostergaard JR, Brondum-Nielsen K. Fertility in Prader-Willi syndrome: a case report with Angelman syndrome in the offspring. *Acta Paediatr* 2001; **90**: 455-459.
6. Kishino T, Lalonde M, Wagstaff J. UBE3A/E6-AP mutations cause Angelman syndrome. *Nat Genet* 1997; **15**: 70-73.
7. Sutcliffe JS, Jiang Y, Galliard RJ, Matsura T, Fang P, Kubota T, Christian SL et al. The E6-AP ubiquitin-protein ligase (ube3a) gene is localized within a narrowed Angelman syndrome critical region. *Genome Res* 1997; **7**: 368-377.
8. Matsura T, Sutcliffe JS, Fang P, et al. De novo truncating mutations in E6-AP ubiquitin-protein gene (UBE3A) in Angelman syndrome. *Nat Genet* 1997; **15**: 74-77.
9. Moncla A, Malzac P, Livet MO, Voelckel MA, Mancini J, Delarozziere JC et al. Angelman syndrome resulting from UBE3A mutation in 14 patients from eighth families: clinical manifestations and genetic counselling. *J Med Genet* 1999; **36**: 554-560.
10. Kokkonen H, Leisti J. An unexpected recurrence of Angelman syndrome suggestive of maternal ger-line mosaicism of del(15)(q11q13) in a Finish family. *Hum Genet* 2000; **107**: 83-85.
11. Laan LA, v Haengen A, Brouwer OF. Angelman syndrome: a review of clinical and genetic aspects. *Clin Neurol Neurosurg* 1999; **101**: 161-170.
12. Williams CA, Angelman H, Clayton-Smith J, Driscoll DJ, Hendrickson JE, Knoll JHM, et al. Angelman syndrome: consensus for diagnostic criteria. *Am J Med Genet* 1995; **56**: 237-238.
13. Summers JA, Feldman MA. Distintive pattern of behavioral functioning in Angelman syndrome. *Am J Ment Retard* 1999; **104**: 376-384.
14. Campistol J, Sanmarti FX, Poo P, Conil J, Fernández Álvarez E. Generalized nonconvulsive status epilepticus in Angelman syndrome. Libro de Comunicaciones. Congreso Mundial de Neuropediatría. San Francisco: Comunicación 341; 1994.
15. De Lorey TM, Olsen RW. GABA and epileptogenesis: comparing gabrb3 gene-deficient mice with Angelman syndrome in man. *Epilepsy Res* 1999; **36**: 123-132.
16. Mohler H. Genetic approaches receptor mutations. *J Recept Signal Transduct Res* 1997; **17**: 13:1-10.
17. Franz DF, Glauser TA, Tudor C, Williams S. Topiramate therapy of epilepsy associated with Angelman's syndrome. *Neurology* 2000; **54**: 1185-1188.
18. Sugiura C, Ogura K, Ueno M, Toyoshima M, Oka A. High-dose ethosuximide for epilepsy in Angelman syndrome: implication of GABA (A) receptor subunit. *Neurology* 2001; **57**: 1518-1519.
19. Ruggieri M, McShane MA. Parenteral view of epilepsy in Angelman syndrome: a questionnaire study. *Arch Dis Child* 1998; **79**: 423-426.
20. Guerrini R, De Lorey TM, Bonani P, Moncla A, Dravet Ch, Suisse G et al. Cortical myoclonus in Angelman syndrome. *Ann Neurol* 1996; **40**: 39-48.
21. Buoni S, Grosso S, Pucci L, Fois A. Diagnosis of Angelman syndrome: clinical and EEG criteria. *Brain Dev* 1999; **21**: 296-302.
22. Mah ML, Wallace DK, Powell CM. Ophthalmic manifestations of Angelman syndrome. *J APOS* 2000; **4**: 248-249.
23. Minassian BA, DeLorey TM, Olsen RW, Philippart M, Bronstein Y, Zhang Q, Guerrini R, Van Ness P, Livet MO, Delgado-Escueta AV. Angelman syndrome: correlations between epilepsy phenotypes and genotypes. *Ann Neurol* 1998; **43**: 485-493.
24. Moncla A, Malzac P, Voelckel MA, Auquier P, Giradot L, Mattei MG, et al. Phenotype-genotype correlation in 20 deletion and 20 non-deletion Angelman syndrome patients. *Eur J Hum Genet* 1999; **7**: 131-139.
25. Clayton-Smith J. Angelman syndrome: evolution of the phenotype in adolescents and adults. *Dev Med Child Neurol* 2001; **43**: 476-480.
26. Van Buggenhout GJ, Descheemaeker MJ, Thiry P, Trommelen JC, Hamel BC, Fryns JP. Angelman syndrome in three adult patients with atypical presentation and severe neurological complications. *Genet Couns* 2000; **11**: 363-373.
27. Harbord M. Levodopa responsive parkinsonism in adults with Angelman syndrome. *J Clin Neurosci* 2001; **8**: 421-422.
28. Watson P, Black G, Ramsden S, Barrow M, Super M, Kerr B, Clayton-Smith J. Angelman syndrome phenotype associated with mutations in MECP2 gene encoding a methyl CpG binding protein. *J Med Genet* 2001; **38**: 224-228.
29. Santa María L, Curotto B, Cortés F, Rojas C, Alliende MA. Diagnóstico molecular de los síndromes de Prader-Willi y Angelman: metilación, citogenética a análisis FISH. *Rev Med Clin* 2001; **129**: 367-374.
30. Huerta Rivas C, Barabash Bustelo A, Gallego Merlo J, Ramos Corrales C, Osorio Cabrero A, Robledo Batanero M, Benítez Ortiz J. Diagnóstico rápido del síndrome de Prader-Willi y Angelman mediante test de metilación por PCR. *An Esp Pediatr* 1998; **48**: 583-586.

31. Garnacho C, Fernández-Novoa C, Nieto M, Ruiz del Portal M, Del Castillo E, Vizmanos JL, et al. Estudio genético de 64 pacientes con sospecha clínica de síndrome de Angelman. *Rev Neurol* 2000; **31**: 99-100.
32. Van den Ouweland AMW, Van der Est MN, Wesby-Van Swaay E, Tijmensen TSLN, Los FJ, Van Hemal JO, et al. DNA diagnosis of Prader-Willi and Angelman syndromes with the probe PW71 (D15S63). *Hum Genet* 1995; **95**: 562-567.
33. Weyerts LK, Wiley JE, Loud KM, Smith AJM, Kushnick T. Familial cryptic translocation in Angelman syndrome. *Am J Hum Genet* 1994; **56**: A 122.
34. Williams CA, Lossie A, Driscoll D. Angelman syndrome: mimicking conditions phenotypes. *Am J Med Genet* 2001; **101**: 59-64.
35. Zhdanova IV, Wurtman RJ, Wagstaff J. Effects of a low dose of melatonin on sleep in children with Angelman syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; **12**: 57-67.

Caso Clínico

Síndrome opercular y trastorno del lenguaje en la infancia. Aportación de dos casos

R. PALENCIA, R. NIETO, M SÁNCHEZ JACOB*

*Departamento de Pediatría. Hospital Universitario. *Centro de Salud La Victoria. Valladolid.*

RESUMEN

El síndrome opercular es un trastorno del control voluntario de la musculatura de la cara, lengua, faringe y masticatoria, originado por una lesión bilateral de la corteza opercular anterior. Si bien se ha descrito sobre todo en la edad adulta, en relación con lesiones de etiología vascular, también es posible su presencia en la edad pediátrica con una etiología más variada: meningoencefalitis, patología perinatal, traumatismo craneal, displasia cortical. Aportamos a dos pacientes en los que la afectación del lenguaje era una manifestación destacada y cuyo diagnóstico se confirmó con el estudio radiológico, destacando la necesidad de efectuar estudios radiológicos en los pacientes con problemas del lenguaje.

Palabras clave: Síndrome opercular; Displasia perisilviana; Síndrome de Foix-Chavany-Marie; Síndrome de Worster-Droght.

ABSTRACT

Opercular syndrome is a disorder of the voluntary control of facial, tongue, pharynx and masticatory muscles, produced by a bilateral lesion in anterior opercular cortex. Although this condition has been described chiefly in adults, associated with lesions of vascular cause, it can be also found,

with a more varied etiology, in children: meningoencephalitis, perinatal diseases, head trauma, and cortical dysplasia. We report two patient cases in which language disturbance was an outstanding manifestation; diagnosis was confirmed by radiological examination. Thus, the importance to carry out radiological studies in patients with language problems must be emphasised.

Key words: Opercular syndrome; Perisylvian dysplasia; Foix-Chavany-Marie syndrome; Worster-Droght syndrome.

INTRODUCCIÓN

El síndrome opercular, conocido también en la literatura con el epónimo de Foix-Chavany-Marie, es un trastorno del control voluntario de la musculatura facio-linguo-faríngeo-masticatoria, en relación con una lesión bilateral de la corteza opercular anterior. Su clínica se expresa por una debilidad de la musculatura señalada, con alteración del lenguaje, dificultad para la masticación, succión y motilidad facial voluntaria, con posibilidad de asociar alteraciones de la conducta, retraso mental y crisis epilépticas.

Aunque es más frecuente en pacientes adultos, puede presentarse también en la infancia y, en esta edad, se propone denominarle síndrome de Worster-Drought; también se habla de displasia perisilviana. Aportamos a dos pacien-

Correspondencia: R. Palencia. Neuropediatra. Prof. Titular de Pediatría. Facultad de Medicina
Correo electrónico: palenciar@usuarios.retecal.es
Recibido: Diciembre 2001. *Aceptado:* Enero 2002

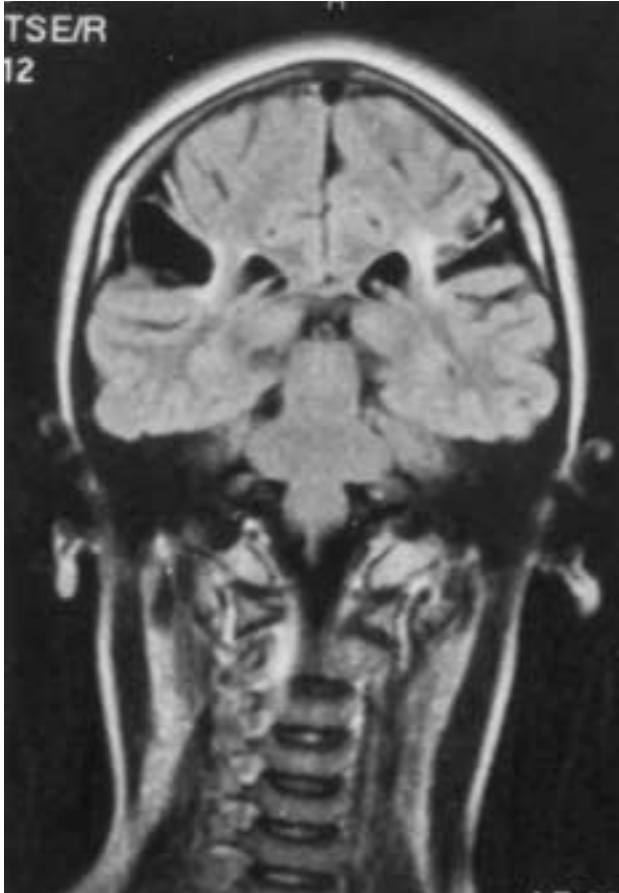


Figura 1. Lesión bilateral en área de la circunvolución prefrontal y postfrontal en el caso 1

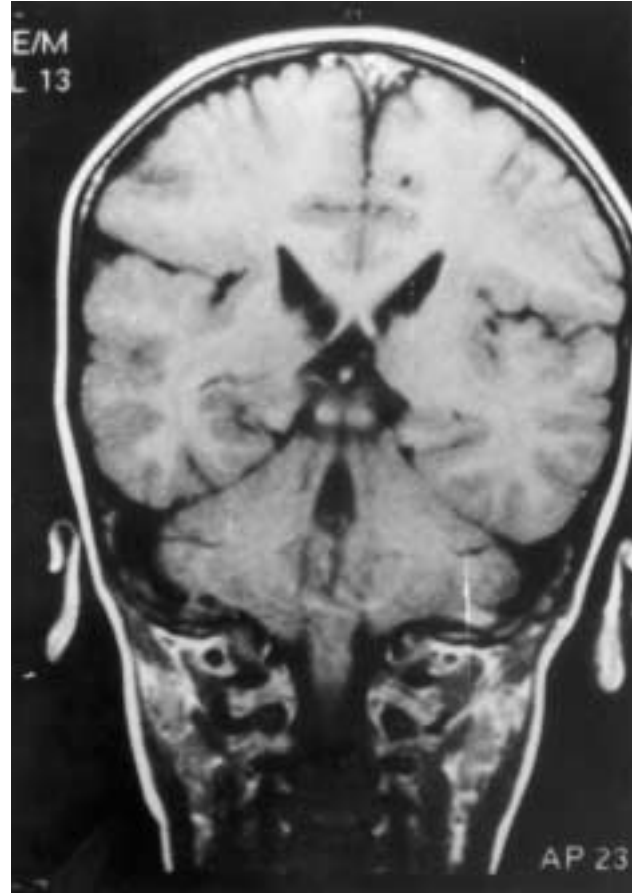


Figura 2. Aumento de las cisuras de Silvio con disminución de la sustancia blanca profunda

tes pediátricos con esta entidad, en los que la afectación del lenguaje era un hallazgo destacado, comentando los aspectos más sobresalientes de la misma.

PACIENTES

Caso 1

Niña. 11 años. Antecedentes familiares negativos. Embarazo, parto y período neonatal: normales. Desde siempre ha presentado babeo por dificultad para tragar la saliva y, asimismo, tiene dificultad para mover la lengua, para succionar, con escape de los líquidos y para articular la palabra; percibe bien los olores y los sabores. En la exploración se evidencia un psiquismo normal, limitación de la motilidad lingual, imposibilidad de hinchar los carrillos, desviación

de la úvula y sialorrea; angioma plano en columna dorsal. La RM encefálica muestra lesiones con afectación tanto de la sustancia blanca como gris en el área de la circunvolución precentral y postcentral, de morfología triangular (Fig. 1); la RM de médula fue normal.

Caso 2

Niño. 3 1/2 años. Antecedentes familiares negativos. Embarazo, parto y período neonatal: normales. Consultan por macrocefalia, que se evidencia desde el nacimiento, junto a dificultad para la succión y articular la palabra. El desarrollo psicomotor es normal. La RM encefálica muestra un aumento de las cisuras de Silvio, con disminución de la sustancia blanca profunda, compatible con una forma discreta de displasia perisilviana (Fig. 2).

COMENTARIOS

El síndrome opercular se ha descrito sobre todo en el adulto y anciano, en relación con infartos isquémicos cerebrales en la región anterior de ambos opérculos -pequeñas áreas de la corteza telencefálica que recubren la ínsula y que se componen de circunvoluciones de los lóbulos frontal, parietal y temporal.

Las manifestaciones clínicas, como ya se ha señalado, se relacionan con la afectación de la musculatura voluntaria facial, lingual, masticatoria y faríngea, conservando la función refleja y la actividad automática del llanto y risa; en ocasiones, puede ser una rara causa de trastorno del habla⁽¹⁾. En los dos casos que aportamos se observan estas manifestaciones clínicas, más acusadas en el caso 1 que muestra unas lesiones evidenciadas en la RM más intensas que en el caso 2.

En la infancia (edad en la que se propone el término de síndrome de Worster-Drought) es una entidad muy rara y su etiología es mucho más variada⁽²⁾. Destacan los casos secundarios a infecciones del sistema nervioso central y, así, se han descrito en relación con meningitis tuberculosa⁽³⁾ y con encefalitis, en especial por el virus herpes simple⁽⁴⁻⁷⁾; también se han aportado casos secundarios a patología perinatal^(8,9), traumatismo craneal⁽¹⁰⁾ y estado de mal epiléptico^(11,12).

Un cuadro clínico similar, con parálisis pseudobulbar, déficit cognoscitivos, epilepsia y anomalías perisilvianas observadas en los estudios radiológicos, acontece en el síndrome perisilviano congénito bilateral, en relación con una displasia cortical perisilviana^(13,14), con trastorno de la migración neuronal⁽¹⁵⁾. La anomalía cortical observada en las regiones perisilvianas es consistente con polimicrogiria, habitualmente simétrica, de extensión variable de unos a otros casos⁽¹⁶⁾ que, en ocasiones, puede afectar sólo a la porción anterior de la cisura de Silvio⁽¹⁷⁾ o quedarse limitada a las regiones posteriores (corteza parieto-occipital). El espectro clínico y radiológico del síndrome perisilviano congénito bilateral es mucho más amplio de lo que se había creído⁽¹³⁾ ya que en las familias de los afectados se han identificado individuos casi asintomáticos en los que la neurorradiología muestra una polimicrogiria parietal posterior bilateral, la mayoría de los cuales tenían una historia previa de retraso en el lenguaje o discreta disartria. Se ha sugerido⁽¹⁸⁾ que

la polimicrogiria perisilviana bilateral se relacionaría más con factores ambientales, mientras que la polimicrogiria parietal posterior tiene una predisposición genética y puede ser el extremo de un espectro del síndrome perisilviano congénito bilateral.

Algunos autores⁽⁷⁾ consideran que los casos de origen congénito constituirían una entidad distinta -displasia perisilviana- y reservan el título de síndrome opercular para los adquiridos en la etapa postnatal, si bien en la práctica es habitual emplear ambas denominaciones con independencia del origen del cuadro.

Se ha descrito⁽¹⁹⁾ un síndrome opercular en relación con estado de mal epiléptico en la epilepsia rolándica, lo que vendría a ser una variedad en relación con un trastorno funcional, sin base orgánica, y por ello con estudio radiológico normal.

El diagnóstico de esta entidad se sospecha por la clínica y se confirma con el estudio radiológico que muestra la alteración focal bilateral de la región opercular, tal como evidencian los dos pacientes cuyos casos se comentan.

El tratamiento se basa en la fisioterapia de la musculatura afectada, con apoyo del logopeda, si bien los resultados son muy discretos y, por ello, el pronóstico es reservado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Prats JM, Garaizar C, Uterga JM, Urroz MJ. Operculum syndrome in childhood: a rare cause of persistent speech disturbance. *Dev Med Child Neurol* 1992; **34**: 359-364.
2. Bruyn GW, Gathier JC. The operculum syndrome. En: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. *Handbook of Clinical Neurology. Localization in Clinical Neurology. Vol 2*. Amsterdam: North Holland Publishing. 1969. p. 776-787.
3. Moodley M, Bamber S. The operculum syndrome: an unusual complication of tuberculous meningitis. *Dev Med Child Neurol* 1990; **32**: 919-922.
4. Christen HJ, Hanefeld F, Kruse E, Imhäuser S. Foix-Chavany-Marie (anterior operculum) syndrome in childhood: a reappraisal of Worster-Drought syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2000; **42**: 122-132.
5. Mc Grath NM, Anderson NE, Hope JKA, Croxon MC, Powel KF. Anterior opercular syndrome caused by herpes simplex encephalitis. *Neurology* 1997; **49**: 494-497.
6. Van der Poel JC, Haenggeli CA, Obverweg-Plandsoen WCG. Operculum syndrome: unusual features of herpes simplex encephalitis. *Pediatr Neurol* 1995; **12**: 246-249.

7. Jadraque-Rodríguez R, Porta-Etessam J, Llana-Martín I, Martínez-Salio A, Torres-Mohedas J, Simón de las Heras R, et al. Síndrome opercular secundario a encefalitis aguda en la infancia. *Rev Neurol* 2001; **33**: 97-99.
8. Koeda T, Takeshita K, Kisa T. Bilateral opercular syndrome: an unusual complication of perinatal difficulties. *Brain Dev* 1995; **17**: 193-195.
9. Yamamoto T, Koeda T, Maegaki Y, Tanaka C, Takeshita K. Bilateral opercular syndrome caused by perinatal difficulties. *Eur J Paediatr Neurol* 1997; **1**: 73-77.
10. Laurent-Vannier A, Fadda G, Laigle P, Dusser A, Leroy-Malherbe V. Syndrome de Foix-Chavany-Marie d'origine traumatique. *Rev Neurol (Paris)* 1999; **155**: 387-390.
11. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Peña W, Talavera M. Status epilepticus induced brain damage and opercular syndrome in childhood. *Dev Med Child Neurol* 1999; **41**: 420-423.
12. Grattan-Smith P, Hopkins I, Shield L, Boldt D. Status epilepticus-induced brain damage and opercular syndrome in childhood. *Dev Med Child Neurol* 2000; **42**: 428-429.
13. Guerreiro MM, Andermann E, Guerrini R, Dobyns WB, Kuzniecky R, Silver K, et al. Familial perisylvian polymicrogyria: a new syndrome of cortical maldevelopment. *Ann Neurol* 2000; **48**: 39-48.
14. Kuzniecky R, Anderman F, Guerrini R, CBPS study group. Congenital bilateral perisylvian syndrome: study of 31 patients. *Lancet* 1993; **341**: 608-612.
15. Pizzatto MR, Pascual Pascual SI, Rafia S, Pascual-Castroviejo I. Síndrome opercular bilateral. Presentación de una serie de cuatro casos. *Rev Neurol* 2001; **33**: 263-264.
16. Guerrini R. Polymicrogyria and epilepsy. En: Spreafico R, Avanzini G, Andermann F, eds. Abnormal cortical development and epilepsy. London: John Libbey; 1999. p. 191-201.
17. Guerrini R, Dravet C, Raybaud C, Roger J, Bureau M, Battaglia A, et al. Neurological findings and seizure outcome in children with bilateral opercular macrogyric-like changes detected by magnetic resonance imaging. *Dev Med Child Neurol* 1992; **34**: 694-705.
18. Montenegro MA, Guerreiro MM, López-Cendes I, Cendes F. Bilateral posterior parietal polymicrogyria: a mild form of congenital bilateral perisylvian syndrome? *Epilepsia* 2001; **42**: 845-849.
19. Colamaria V, Sgro V, Caraballo R. Status epilepticus in benign rolandic epilepsy manifesting as anterior opercular syndrome. *Epilepsia* 1991; **32**: 329-334.

Sesión Científica

“In Memoriam” del Doctor Fernando Fernández de las Heras

M. CRESPO

Universidad de Oviedo.

La Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León celebró una SESIÓN CIENTÍFICA “IN MEMORIAM” del Doctor FERNANDO FERNÁNDEZ DE LAS HERAS, el día 3 de marzo de 2001, en el Salón de Actos del Colegio Oficial de Médicos de Valladolid, con los siguientes contenidos:

PRIMERA PARTE

MESA REDONDA: “Gastroenterología y nutrición infantil”.

Moderador: Dr. Héctor Escobar, Jefe de Servicio de Pediatría, del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid.

Controversias sobre Cisapride. Dr. Carlos Bousoño, Profesor Titular de Pediatría. Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil Hospital Central de Asturias. Universidad de Oviedo.

Helicobacter Pylori: Cuándo investigar y tratar. Dra. Carmen Calvo. Profesora Asociada de Pediatría. Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Fórmulas especiales: Características e indicaciones. Dr. Pedro Bedate. Profesor Asociado de Pediatría. Unidad de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid.

Prevención de la osteoporosis. Dra. Margarita Alonso. Profesora Titular de Pediatría. Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

SEGUNDA PARTE

FERNANDO FERNÁNDEZ DE LAS HERAS. Hombre bueno, pediatra ejemplar. In memoriam del amigo, del pediatra, del hombre.

Manuel Crespo. Catedrático de Pediatría. Universidad de Oviedo.

Entrega del Título de MIEMBRO DE HONOR de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla y León, a título póstumo, por la Dra. María José Lozano, Presidenta de la Sociedad.

El acto contó con la adhesión de: Servicio de Pediatría del Hospital Universitario del Río Hortega de Valladolid, Comisión Nacional de Pediatría y sus Áreas Específicas del Consejo Nacional de Especialidades Médicas, Patronato de la Fundación Ernesto Sánchez Villares, Asociación Española de Pediatría e Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Valladolid.

A continuación se recoge el emotivo homenaje pronunciado por el Prof. Manuel Crespo.

FERNANDO FERNÁNDEZ DE LAS HERAS:
HOMBRE BUENO, PEDIATRA EJEMPLAR.
IN MEMORIAM DEL AMIGO, DEL PEDIATRA,
DEL HOMBRE

Manuel Crespo. Universidad de Oviedo.

El día 7 de agosto del año 2000 recibía la llamada del mayor de sus hijos anunciándome la muerte de Fernando.

No por esperada tras los largos días transcurridos pendiente de su evolución, fue menos dolorosa y sorprendente la noticia. Había pasado menos de un año del comienzo de su proceso.

El segundo fin de semana de octubre, le esperábamos en Memorial Guillermo Arce-Ernesto Sánchez Villares en Oviedo. La brusca aparición de su enfermedad le impidió acudir a la cita anual en memoria de sus dos grandes ejemplos y maestros pediátricos.

A menudo hablábamos de cómo estaba. Una y otra vez le preocupaba no poder asistir a las reuniones de la Comisión Nacional de Pediatría y sus Áreas Específicas. En abril, vine a Valladolid. Estuvimos de tertulia a media mañana en “el Molinero” y paseamos durante largo rato. Se sentía mejor. Ya veía la posibilidad de hacer planes para meses y los dos conveníamos que tras el verano podría acudir a las reuniones en Madrid. Su ánimo estaba muy sereno. Me habló apasionadamente de su Fé, de lo bien que se sentía apoyándose en Dios. Fernando exteriorizaba la trascendencia de su vivencia espiritual. Por eso, aunque emocionantes, no me resultaron extrañas las palabras del sacerdote en el funeral: “No rezo por Fernando, rezo a Fernando”, etcétera.

Se nos fue algo más que un colega, mucho más que un excelente pediatra, y más que un buen amigo: se nos ha ido un hombre bueno en el más profundo sentido de la bonhomía.

Nacido en Aranda de Duero el 15 de agosto de 1939, estudió su carrera en Valladolid, y se especializó en Santander, en el alma mater de la escuela de Arce. A él como pasó a Don Ernesto, la estancia y sus vivencias en tierras de Cantabria le dejaron una huella imborrable.

Le conocí cuando ambos nos incorporamos a Valladolid, en los primeros tiempos de la era Sánchez Villares. Nuestra primera salida fue a la Reunión Anual de Pediatría en Zaragoza, en vísperas de su boda con Carmen el 7 de octubre de 1967. Su estilo abierto y alegre conversar me permitió acercarme pronto al nuevo colega que, rápidamente, se convirtió en entrañable amigo.

Luego, la convivencia en Valladolid en el Pabellón del Prado de la Magdalena me permitió conocerle mucho mejor y conocer sus primeros y apasionados pasos por la gastroenterología pediátrica. Fernando y su cápsula de Crosby llegaron a ser todo un símbolo de inquietud investigadora. Y un poco o un mucho, sobre ella, llevó a cabo su excelente Tesis Doctoral. Como no podría ser de otra forma, versó

sobre “ La biopsia peroral de intestino en el síndrome de malabsorción infantil” y la leía el 13 de diciembre de 1964, recibiendo la calificación de sobresaliente *Cum Laude*.

En esa época se trabaron amistades sinceras y permanentes. Permítanme que emocionado, recuerde la que en común nos unió a todos: la de Ciriaco Villar. Hombre clave en la consolidación y desarrollo del equipo de don Ernesto primero y, más tarde, en el que impulsó Fernando en su nueva condición de Jefe de Servicio de Pediatría del hoy Hospital del Río Hortega.

En este Servicio desarrolló una meritoria labor: a él se unieron Martín Bermejo, Eladio Jiménez Mena, Muro y más tarde Pedro Bedate y otros. Y entre todos, como el mayor aglutinador, Ciriaco Villar, prematuramente fallecido el 25 de agosto de 1991.

Fernando, de espíritu bondadoso y apacible, vivía con gran desasosiego las injusticias y las arbitrariedades. No fue extraño que, en su momento, liderara un movimiento de protesta por el abandono de la Administración Sanitaria. Movimiento muy importante a consecuencia del cual, tuvo más de una dificultad y más de un problema. Alguien quiso convertir su voluntad en ley, y le fue abierto expediente administrativo en el año 1989, sobreseído el 21 de diciembre del mismo año.

Cabe reconocer que años más tarde, quien había seguido de cerca el malvenido asunto de los “jefes expedientados”, ocupando un alto cargo en el Ministerio de Sanidad y Consumo, le confió la representación en la Comisión Nacional de Pediatría y sus Áreas Específicas. Con él, hemos vivido y compartido trabajos durante más de seis años y su ausencia ha sido muy sentida entre todos los componentes de la Comisión.

Sintió gran admiración y mayor cariño aún por don Ernesto. Por “el jefe” como a él le gustaba decir. Y por Merche, compartiendo un sentimiento generalizado en nuestra escuela. Y cuando marchó a otro hospital, nunca se sintió ajeno ni distinto al sentir del maestro.

Pediatra excelente, hombre bondadoso, espíritu noble, persona generosa, de talante alegre, era un apasionado de su familia. En los últimos tiempos una y otra vez hablaba de las ganas de ser abuelo. Las palabras y hechos de su hermano y los comentarios y emociones que le refería de mi nieta, contribuían a acrecentar su deseo. Con la llegada de Borja en abril de 1999 culminó una de sus grandes ilusiones.

Carmen y Fernando tuvieron la enorme suerte de formar una familia entrañable. Y sus hijos, Fernando, Marta, Elena, Geles, Mamem y Pablo les arroparon de forma ejemplar en los meses de enfermedad y muy singularmente en los momentos más duros de la etapa final. Ahora, Mamem, MIR de Pediatría en el Hospital Gregorio Marañón de Madrid, sigue la trayectoria vocacional de su padre.

Fernando se nos fue. Era Jefe de un Servicio prestigioso de Pediatría, miembro activo de nuestra Sociedad, de la Asociación Española de Pediatría, de la Sociedad de Gastroen-

terología y Nutrición Pediátrica, de la Comisión de Pediatría y sus Áreas Específicas del Consejo Nacional de Especialidades Médicas, Profesor Asociado de Pediatría de la Universidad de Valladolid, etcétera.

Amable en su talante, agradable en su conversación, apasionado por su quehacer profesional, vocacionalmente entregado a la escuela pediátrica de Arce y Sánchez Villares, de firmes convicciones morales, amante de su familia y sus amigos. Fernando fue un hombre bueno y un pediatra ejemplar.

Pediatría e Internet (nº 6)

Buscar en Internet (1): buscar páginas web. Calidad de la información

C.A. DÍAZ VÁZQUEZ

En la sexta entrega de Pediatría e Internet vamos a iniciar una nueva serie, relativa a la búsqueda en Internet. En el presente trabajo mostraremos los principales recursos para buscar páginas web y plantearemos la cuestión de la calidad de la información en la Red. En las siguientes entregas centraremos nuestra atención en la búsqueda de bibliografía en Internet.

TRES ESTRATEGIAS PARA ENCONTRAR WEBS DE INTERÉS

Son tres las formas básicas de encontrar recursos en Internet. En primer lugar podemos utilizar los buscadores generales; como segunda posibilidad tenemos los buscadores médicos; y en tercer lugar podemos emplear los repertorios de enlaces. Veamos los mejores recursos de cada una de estas tres posibilidades.

La Tabla I muestra las direcciones de todos los recursos que se van a citar a continuación.

Buscadores generales: motores de búsqueda y bibliotecas

Existen dos tipos de buscadores, los llamados motores de búsqueda, que realizan un análisis sistemático de todo Internet y clasifican automáticamente las páginas basándose en los *metatags* o etiquetas internas identificativas de cada página. Ejemplos de estos buscadores son Altavista y Google. Por otro lado están los buscadores basados en bibliotecas de enlace, creadas mediante búsquedas manuales de sus equipos y de solicitudes voluntarias de inclusión de los responsables de los recursos. Ejemplos de bibliotecas de enlace son Yahoo o Terra, si bien éstos también emplean adicionalmente tecnología de motores de búsqueda.

A la hora de elegir qué buscador emplear debemos tener en cuenta que los motores de búsqueda nos pueden devolver miles de páginas, muchas de ellas poco relevantes, pero tendremos la seguridad de que en esa búsqueda aparece todo lo que hay (o casi todo); y, por el contrario, las bibliotecas nos devolverán pocos enlaces, lo que limpia de ruido nuestra búsqueda, pero siempre quedará la duda de que falten páginas relevantes. En la actualidad, el autor de este trabajo recomienda que, en caso de optar por hacer una búsqueda mediante un buscador general, se utilice Google.

Buscadores generales: metabuscadores

Una alternativa altamente recomendable al uso aislado de buscadores generales es el uso de un metabuscador, es decir, un programa que utiliza simultáneamente varios buscadores generales para localizar la información solicitada.

El metabuscador más conocido es Copernic. Éste realiza simultáneamente búsquedas en varios buscadores y muestra los hallazgos por orden de relevancia. Permite introducir cualquier término y expresión de búsqueda, incluso frases completas y además cuenta con una versión en español que permite seleccionar la búsqueda sólo en webs de habla española (además de la opción de todo Internet). Por si fuera poco, la versión Basic (que en español hace búsquedas en 15 buscadores a la vez) es gratuita.

Correspondencia: C.A. Díaz Vázquez.
Correo electrónico: Cadiaz@accesible.org
Recibido: Enero 2002. *Aceptado:* Febrero 2002



Figura 1. Página de búsqueda del programa Copernic

Copernic es un programa que se instala en el ordenador. Es un programa muy estable que no crea incompatibilidades ni problemas, al menos en el entorno Windows. El hecho de tenerlo instalado en el ordenador le hace claramente superior a los metabuscadores existentes en la red, pues con éstos en todo momento dependemos del tráfico de la red. La instalación de Copernic es sencilla y se realiza accediendo a su página de Internet (ver Tabla I), y seleccionando la versión gratuita en español. El uso de Copernic es muy sencillo e intuitivo. Cuando se abre el programa nos recuerda a un navegador (Explorer, Netscape).

La mejor forma de aprender a utilizar Copernic es trabajar con la casilla de "búsqueda rápida" (Fig. 1). Ahí se introduce el término de búsqueda (que puede ser una palabra, varias palabras, una frase, una dirección web, etc., lo que queramos). Antes de pulsar la flecha de buscar, debemos seleccionar en el menú desplegable dónde queremos que busque (en el web español, en todo el web, etcétera).

Los resultados de las búsquedas en el web y en el web español son excelentes, en especial cuando buscamos algo que difícilmente encaja en una búsqueda con Google.

TABLA I. DIRECCIONES DE RECURSOS ÚTILES PARA BUSCAR EN INTERNET

Buscadores generales	
Google	http://www.google.com/intl/es/
Altavista	http://es-es.altavista.com/
Yahoo	http://es.yahoo.com/
Metabuscadores	
Copernic	http://www.copernic.com/
Página de descargar	http://www.copernic.com/products/copernic/basic/download.html
Buscadores médicos	
MedHunt	http://www.hon.ch/MedHunt/
Repertorios de enlaces pediátricos	
Harriet Lane WWW	Linkshhttp://162.129.72.40/poi/
PedInfo	http://www.pedinfo.org/
Repertorio de la AEPap	http://www.aepap.org/enlaces/enlace-ini.htm
Enlaces de la SCCALP	http://www.sccalp.org/Enlaces.htm

Buscadores médicos

Existen pocos buscadores médicos, en el sentido estricto del término. En general con lo que nos encontramos es

con repertorios de enlaces, más o menos extensos, y que encajan mejor en el epígrafe siguiente. El mejor buscador médico es MedHunt. Este recurso utiliza un motor de búsqueda (llamado Marvin) que cataloga automáticamente las páginas de contenido médico, que posteriormente son sometidas a una revisión manual. MedHunt es un recurso asociado a la Fundación Salud en la Red, responsable del código de conducta HONcode (ver más adelante).

Repertorios de enlaces

En todas las páginas médicas nos encontramos con repertorios de enlaces. Por tanto una forma básica de encontrar páginas de interés es partir de una web y desde su sección de enlaces ir buscando otras páginas. Una excelente forma de hacer esto es partiendo de la propia web de la SCCALP, que cuenta con una detallada sección de enlaces. Existen recursos en la red específicamente dedicados a la catalogación y revisión de enlaces de tipo médico. Algunos de estos recursos se dedican exclusivamente a recopiar enlaces de tipo pediátrico y son sin lugar a dudas los que más nos interesan. Sobre todos, destacan dos recursos en inglés, y uno en español. El Harriet Lane WWW Links es un recurso en el que aparecen catalogados más de 5.500 recursos pediátricos, puntuados según criterios de calidad. PedInfo es una alternativa excelente al anterior recurso, con los enlaces catalogados en áreas de interés, muy fácil de utilizar.

El mejor repertorio en español es el área de enlaces de la AEPap, con más de 700 y una amplia representación de páginas en español. De indispensable consulta si se quiere encontrar lo mejor de Internet en nuestro idioma.

DOS ESTRATEGIAS ESCALONADAS DE USO DE LOS BUSCADORES Y REPERTORIOS

Si lo que quiere es buscar una página web o páginas sobre un tema concreto (por ejemplo, cardiología) le proponemos que consulte en primer lugar el repertorio de la AEPap y si no encuentra en él lo que busca consulte sucesivamente Harriet Lane, PedInfo y MedHunt. Si una vez hecho todo esto no encuentra información suficiente use Google y luego Copernic.

Si lo que busca es un dato, una información, un documento determinado que usted cree que está en la red (por

ejemplo, el Expert Panel 2 sobre Asma) la forma más rápida es usando Copernic. A fecha 2 de febrero del 2002 el primer enlace que ofrecía conducía a un lugar donde descargarse de dicho documento. Otra alternativa también es Google, con los mismo resultados.

BUSCAR IMÁGENES MÉDICAS

Merece la pena dedicar un pequeño apartado a la localización de imágenes médicas en Internet. Con ello nuestras presentaciones mejorarán en calidad. El mejor localizador de imágenes es el de Google, seguido, por orden de número de imágenes que localiza: Fast, Lycos y Altavista. Existen además bibliotecas de imágenes médicas, como la HonMedia o el Public Health Image Library (PHIL del CDC de Atlanta). En todo caso debe tenerse en cuenta que las imágenes pueden estar protegidas por Copyright. A este respecto merece la pena citar que las imágenes provenientes de la web del CDC son, en su mayoría, de dominio público. La Tabla II muestra las direcciones de estos recursos.

CALIDAD DE LOS RECURSOS EN INTERNET

Con poco que se navegue en la red, es fácil darse cuenta que no todas las webs son de igual calidad.

La mejor forma de asegurarnos, que un recurso en Internet ofrece unos mínimos de garantía es constatar que éste se adscribe a algún código de buenas prácticas de contras-

TABLA II. BUSCADORES DE IMÁGENES MÉDICAS

Buscadores generales	
Google	http://www.google.com/imghp?hl=es
Fast	http://multimedia.alltheweb.com/
Lycos	http://www.lycos.es/search/options.html
Altavista	http://es-es.altavista.com/searchimg?stype=simage
Bibliotecas de imágenes médicas	
Honmedia	http://www.hon.ch/HONmedia/
Bristol Biomed	http://www.brisbio.ac.uk/
Public Health Image Library	http://phil.cdc.gov/Phil/



Figura 2. Página inicial del proyecto Webs Médicas de calidad

tada solvencia. Las iniciativas en Internet más destacadas a este respecto son:

- *HonCode* es el código de conducta de la Fundación Salud en la Red (*Health on the Net* en inglés), fundada en 1996. La adscripción a este sello es voluntaria, y supone la aceptación de las ocho normas que componen el código. El código cuenta con versión en español. Es posiblemente la certificación más difundida.
- *Internet Health Coalition* (IHC) es una iniciativa de gran envergadura, que abarca instituciones oficiales, universidades, proveedores de servicios sanitarios, industria y usuarios. Su Código de Ética de e-Salud se creó en el año 2000, y se basa en ocho principios de obligado cumplimiento.
- *Webs Médicas de Calidad* (WMC) es una iniciativa en la que están representados un numeroso grupo de recursos pediátricos en Internet, entre ellos la SCCALP. Es posiblemente la iniciativa más rigurosa existente en este momento en lengua española. Su objetivo es la evalua-

ción de recursos (webs, listas de distribución y revistas) en lengua española (Fig. 2).

Todos estos códigos (y más cuyas direcciones se muestran en la Tabla III) persiguen, en resumen, asegurar que los recursos presentes en Internet ofrezcan información fiable y de calidad para el visitante que se acerca a sus páginas, sea médico o no lo sea.

Siempre que entre en una página busque uno de estos sellos.

TABLA III. PRINCIPALES CÓDIGOS ÉTICOS Y NORMAS DE CALIDAD EN LA RED

HonCode	http://www.hon.ch/HONcode/Spanish/
IHC	http://www.ihealthcoalition.org/ethics/spanish-code.html
Discern	http://www.discern.org.uk/
WMC	http://www.sccalp.org/wmc/index.htm
HITI	http://hitiweb.mitretek.org/docs/criteria.html
Library	http://phil.cdc.gov/Phil/

Fundación Ernesto Sánchez Villares

V Convocatoria de ayudas a la Investigación Clínica y Epidemiológica en Pediatría

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

Con el fin de contribuir a la consecución de estos objetivos, la Fundación Ernesto Sánchez Villares destina la cantidad de 12.000 euros para Ayudas de Investigación Clínica y Epidemiológica en el año 2002.

DESTINATARIOS

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

SOLICITANTES

Serán necesarios los siguientes requisitos:

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

CONDICIONES DE LAS AYUDAS

1. La Ayuda se concede por 1 año a partir de la fecha de adjudicación.
2. La dotación económica guardará relación con el presupuesto que necesariamente habrá de acompañar al proyecto y que en ningún caso superará los 3.000 euros.
3. Los proyectos se relacionarán con temas de investigación clínico-epidemiológica, promoción de la salud y enfermedades prevalentes de la infancia.
4. En igualdad de condiciones se dará preferencia a proyectos realizados en colaboración por diferentes equipos de trabajo.

5. Las solicitudes, que se remitirán por quintuplicado, deberán incluir necesariamente:

5.1. Memoria del proyecto que incluirá los siguientes apartados:

- Título del proyecto
- Relación de investigadores (incluir fotocopia del carnet de identidad)
- Centro de realización del estudio
- Resumen
- Antecedentes y estado actual del tema
- Bibliografía más relevante sobre el tema (comentada)
- Objetivos
- Hipótesis
- Metodología detallada
- Plan de trabajo y distribución de tareas
- Experiencia del equipo investigador sobre el tema (últimos 5 años)

5.2. Presupuesto detallado

5.3. *Curriculum Vitae* normalizado de los investigadores

6. El investigador principal se compromete a enviar una memoria de los resultados del trabajo al cabo de un año.

PLAZO DE PRESENTACIÓN

El plazo de presentación finalizará el 30 de abril de 2002. Las solicitudes, por quintuplicado, deberán dirigirse a la Fundación Ernesto Sánchez Villares. Area de Pediatría. Facultad de Medicina. C/Julián Clavería s/n. 33006. Oviedo. Asturias.

SELECCIÓN

1. La selección de los proyectos se efectuará por el Patronato de la Fundación Sánchez Villares.
2. Las decisiones de carácter científico adoptadas por el Patronato no podrán ser recurridas.

3. Si los proyectos presentados no reunieran las condiciones de calidad exigibles a juicio del Patronato, la dotación económica podría acumularse a la del ejercicio económico siguiente.
4. La resolución de las Ayudas se hará pública antes del 30 de junio de 2002.
5. La relación de Proyectos subvencionados se publicará en el BOLETÍN DE PEDIATRÍA, previa comunicación personal a los investigadores principales de cada proyecto.

Noticiario

JORNADA DE ACTUALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

Fecha: 24 de enero 2002-03-02

Salón de Actos del Ilustre Colegio de Médicos de Burgos.

- Organiza:** *Dr. J. Rodrigo Palacios.* Servicio de Pediatría. Hospital General Yagüe. Burgos.
- 16:30-16:50 Introducción. Presentación de la Consulta de Endocrinología Pediátrica del Servicio de Pediatría del Hospital de Burgos. *Dr. Jesús Rodrigo.* Hospital General Yagüe. Burgos.
- 16:50-17:30 Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1. *Dra. Florinda Hermoso.* Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
- 17:30-18:10 Hipotiroidismos adquiridos. *Dr. Eduardo Álvarez.* Hospital Clínico Universitario de Salamanca.
- 18:10-18:30 Descanso.
- 18:30-19:10 Talla baja: de lo normal a lo patológico. *Dra. María José Martínez Sopena.* Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
- 19:10-19:50 Pubertad precoz. Diagnostico y posibilidades terapéuticas. *Dr. Ángel Fernández.* Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.
- 19:50-20:15 Ruegos y preguntas.

X JORNADA PEDIÁTRICA: PATOLOGÍA PEDIÁTRICA URGENTE

Cangas del Narcea. 16 de febrero de 2002

Comité organizador

- *Dra. Isolina Riaño Galán, Dr. Porfirio Fernández González y Dra. Beatriz Lastra Areces.* Servicio de Pediatría del Hospital Narcea. Carmen y Severo Ochoa. Cangas del Narcea.

Colaboradores

- *Dra. Begoña Mayoral González.* Pediatra del Centro de Salud de Cangas del Narcea.
- *Dra. María Fernández Francés.* Pediatra del Centro de Salud de Tineo.
- *Dra. Gloria Regueras de Lorenzo.* Pediatra del Centro de Salud de Tineo.
- *Dr. Pedro Manuel Santos Rodríguez.* Pediatra del Centro de Salud de Cangas del Narcea.

Programa

- 10:00 **Presentación de la jornada**
Dr. Alvaro Villalón Alonso. Director Gerente Área Sanitaria Suroccidental.
- 10:15 **Actuación ante intoxicaciones agudas**
Dr. Santiago Mintegui. Urgencias de Pediatría. Hospital de Cruces. Bilbao. Coordinador del Grupo de Trabajo "Intoxicaciones" de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría.
- Moderador** *Dr. José Luis Fanjul.* Servicio de Urgencias de Pediatría. Hospital Central de Asturias. Oviedo.
- 10:00 **Mesa redonda**
1. **El niño que se asfixia. Causas más frecuentes y manejo**
Dr. Carlos Díaz Vázquez. Centro de Salud de Moreda.
 2. **Causas y manejo inicial del niño con alteración de la conciencia**
Dr. Porfirio Fernández González. Pediatra. Hospital Carmen y Severo Ochoa.
- Moderadora** *Dra. Isolina Riaño Galán.* Servicio de Pediatría. Hospital Carmen y Severo Ochoa.
- 12:15 Descanso.
- 12:45 **Transporte del niño grave**
Dr. Corsino Rey Galán. UCI Pediátrica. Hospital Central de Asturias. Oviedo.
- 13:30 **Casos Clínicos**

Moderadora *Dra. Beatriz Lastra Areces.* Servicio de Pediatría. Hospital Carmen y Severo Ochoa.
14:30 Comida de trabajo

CURSO DE FORMACIÓN CONTINUADA

Área Sanitaria de Ponferrada. Días 7, 8 y 9 de marzo de 2002. Lugar: Salón de Actos de la Gerencia de Atención Primaria de Ponferrada.

Jueves 7

Sesión de tarde

Presentación del Curso. Entrega de documentación.

1^{er} Módulo: Digestivo infantil.

16:00-17:00 Dolor abdominal recurrente. Protocolo diagnóstico.

17:00-18:00 Fallo de medro y sospecha de malabsorción. Pruebas de estudio complementarias.

18:00-19:00 Hipertransaminasemia. Orientación diagnóstica.

Ponente *Dr. JM. Marugán.* Unidad de Digestivo Infantil. Hospital de León.

Viernes 8

Sesión de mañana

2^o Módulo: Medicina del adolescente psiquiatría infantil.

9:00-11:00 Entrevista clínica en adolescentes.

11:30-14:00 Síntomas físicos y psicopatología en el niño y adolescente.

Ponentes *Dra. Soraya Otero.* Psiquiatra infantil. Centro de Salud Mental Infanto-Juvenil de Santander.
Dra. Mar Aparicio. Psicóloga Clínica. Centro de Salud Mental Infanto-Juvenil. Santander.
Comida de trabajo.

Sesión de tarde

Psiquiatría infantil

16:00-17:30 La necesidad de integrar el desarrollo emocional del niño en la atención pediátrica.

17:30-19:00 Niños sin límites y/o padres sin papeles.

Ponentes *Dra. Manuela Flores Carrasco.* Psicóloga Clínica. Unidad de Salud Mental Infantil. Avilés.
Dra M^a Eugenia Vigil. Psicóloga Clínica. Unidad de Salud Mental Infantil. Avilés.

Sábado 9

Sesión de mañana

3^{er} Módulo: Oftalmología infantil

10:00-12:00 Revisión de la Agudeza visual del niño. Patología Oftalmológica más frecuente en Atención Primaria.

Ponente *Dr. Luis Muñoz.* Servicio de Oftalmología. Hospital de Ponferrada.

4^o Módulo: Ortopedia en pediatría

12:00-14:00 Diagnóstico y seguimiento de las alteraciones en columna vertebral en niños.

Ponente *Dr. Gonzalo Acebal.* Servicio de Traumatología. Hospital de Cabueñes. Gijón.

MESA REDONDA: ASPECTOS ACTUALES
DE LA GASTROENTERITIS AGUDA

Fecha: 11 de abril de 2002

Lugar: Hotel La Gruta. Oviedo.

Hora: 20:30

Colaboran: Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León, Asociación Asturiana de Pediatría de Atención Primaria, Laboratorios Casen-Fleet.

Temas

- Fisiopatología de la deshidratación.
- Gastroenteritis aguda en España.
- Técnicas actuales de empleo de las soluciones de rehidratación oral.
- La rehidratación oral en atención primaria.
- Composición de las soluciones de rehidratación oral. Recomendaciones de la ESPGHAN.

Presentación: *Dra. Begoña Domínguez Aurrecoechea.* Presidenta de la Asociación Asturiana de Pediatría de Atención Primaria.

Ponentes

- *Dr. Carlos Bousño García.* Prof. Titular de Pediatría. Universidad de Oviedo. Unidad de Gastroenterología Infantil. Hospital Central de Asturias.

- *Dra. M^a Luisa García Balbuena*. Pediatra de Atención Primaria. Centro de Salud El Llano. Gijón.

REUNIÓN DE PRIMAVERA DEL 2002 DE LA
SOCIEDAD DE PEDIATRÍA DE ASTURIAS,
CANTABRIA, CASTILLA Y LEÓN - PALENCIA

*Sede: Centro Cultural. Diputación Provincial.
Plaza Abilio Calderón s/n. Palencia.
19 y 20 de abril de 2002*

Viernes 19 abril de 2002

- 10:00-14:00 **Taller Práctico de Espirometría en Asma Infantil.** Grupo de Vías Respiratorias. Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria.
- 16:00-16:30 **Recogida de documentación.**
- 16.30-18:00 **Comunicaciones libres**
- 18:00-18.30 Inauguración Oficial de la Reunión de Primavera del 2002 de la SCCALP.
- 18:30-20:30 Mesa Redonda: “ **Enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes en el Siglo XXI**”.
- Moderador** *Dr. Ángel González Menéndez*. Centro de Salud La Puebla. Palencia.
- **Tuberculosis.** Dr. Fernando Baquero Artigao. Hospital Infantil La Paz. Madrid.
 - **SIDA en la infancia, seguimiento.** Dr. Carlos Pérez Méndez. Hospital de Cabueñes. Gijón.
 - **Hepatitis C.** Dra Margarita Alonso Franch. Hospital Clínico Universitario. Valladolid.
 - **Resistencia a antimicrobianos.** Dra. M^a Antonia García Castro. Servicio de Microbiología. Hospital Río Carrión. Palencia.
- 22:00 **Cena de confraternidad.**

Sábado 20 de abril de 2002

- 09: 00-10:00 **Comunicaciones libres**
- 10:00-11:00 **Asamblea general ordinaria** de la SCCALP
- 11:00-11:30 Descanso.
- 11:30-12:30 Conferencia de Clausura: **Las vacunaciones, entre la ciencia y el marketing.** *Dr. Francisco Salmerón García*. Jefe del Área de productos bio-

lógicos. Centro Nacional de Farmacología. Majadahonda. (Madrid).

- 12:30-13:00 **Entrega de Premios** a las dos mejores comunicaciones de la Reunión.
- Entrega de Diplomas** a los Médicos Residentes de Pediatría del último año de formación.
- 13:00-14:00 **Asamblea General Extraordinaria** de la SCCALP.
- 14:00-14:30 Acto de Clausura
- 11:00 **Visita guiada** para acompañantes a la Catedral y al Museo Arqueológico.

- Secretaría técnica** Colegio Oficial de Médicos de Palencia. Plaza Pío XII, nº 3. 34005 Palencia. Correo electrónico: *pediatras@compalencia.org*
- Comité organizador** *Dra. Irene Casares Alonso.*

V CURSO DE ACTUALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

*Jueves, 25 de abril de 2002
Lugar: Restaurante Las Delicias.*

- Organiza** Pediatría: CS El Llano (Gijón). Dra. Marisa García Balbuena, Dra. Purificación López Vilar y Dr. Venancio Martínez Suárez
- Declarado de Interés Sanitario.**
- Auspician** Gerencia de Atención Primaria. Área V (Gijón). Asociación Asturiana de Pediatría de Atención Primaria. Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León.
- Patrocina** Laboratorios Novartis.
- 13:30 **El adolescente y la salud.** *Dr. Eduardo Ramos Polo*. Jefe de Sección de Gastroenterología Pediátrica. Hospital Central de Asturias.
- 13:45 **Comida de trabajo.**
- 15:30 **Conductas de riesgo en el adolescente:** identificación e intervención desde la consulta de Pediatría. *Dr. Miguel Silveira*. Gabinete de Psicología del Comportamiento.

16:30 **Problemas asociados a la actividad sexual en el adolescente.** *Dr. Félix López Sánchez.* Catedrático de Psicología de la Sexualidad. Facultad de Psicología. Universidad de Salamanca.

- *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.

CURSO DE FORMACIÓN CONTINUADA

*Destinado a Pediatras de Atención Primaria de las Áreas Sanitarias IV, VII y VIII de Asturias.
Fecha de celebración: 2 a 4 de mayo de 2002.*

Lugar de celebración

Aula de docencia de la Gerencia de Atención Primaria de Oviedo.

Horario

Jueves 2 de 16:00 a 20:30 horas, viernes 3 de 9:30 a 17:30 horas y sábado 4 de 9:30 a 14:00 horas.

MÓDULOS DOCENTES

Módulo I: Lactancia Materna

Ponentes

- *Dra. Isolina Riaño Galán.* Servicio de Pediatría. Hospital Carmen y Severo Ochoa de Cangas del Narcea.
- *Dr. Andrés Meana Meana.* Pediatra. Centro de Salud de La Calzada.

Módulo II: Gastroenterología pediátrica

Ponentes

- *Dr. Carlos Bousño García.* Unidad de Gastroenterología Pediátrica. Hospital Central de Asturias.
- *Dr. Eduardo Ramos Polo.* Unidad de Gastroenterología Pediátrica. Hospital Central de Asturias.

Temas

1. Fallo de medro.
2. Reflujo gastroesofágico.
3. Diarrea prolongada.
4. Dolor abdominal recurrente.

Módulo III : Taller práctico de Interpretación de la Literatura Científica

Ponente

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

Crítica de libros

VIVIR Y COMPRENDER LA EPILEPSIA*

J.L. Herranz Fernández, editor

3ª edición, Santander, 2001, 127 páginas

Esta monografía constituye un espléndido acercamiento a la epilepsia, de contenido preciso y en prosa inteligible para toda clase de lectores, hecho que bien merece destacarse al afrontar una enfermedad crónica del sistema nervioso central que afecta aproximadamente a 1 de cada 100 personas.

Desacralizada la enfermedad y superando ignorancias e imprecisiones de tiempos aún recientes, el autor presenta un texto claro, bellamente escrito, con lenguaje fluido y asequible, en tono coloquial. Esta pedagogía basada en preguntas y respuestas a modo de diálogo socrático facilita la comprensión y estimula su lectura. Resulta de gran interés para cuantos sientan la necesidad de informarse sobre conceptos actuales de la epilepsia.

Supera holgadamente los límites de un texto de divulgación, para convertirse en un libro de iniciación tanto para el no profesional, como para profesionales entre cuyos quehaceres habituales no ocupe lugar preferentemente esta patología. Su lectura es recomendable para nuestros residentes al comienzo de su rotación por neuropediatría.

Comprende un amplio abanico de materias –que hubiera sido más asequible y de fácil consulta con índice temático y alfabético– desde aspectos conceptuales, antecedentes históricos, definición de crisis y sus tipos, de epilepsia y de síndrome epiléptico, factores desencadenantes y causas, hasta llegar a métodos diagnósticos. Hay que destacar el análisis de las convulsiones febriles y su relación con la epilepsia, así como las páginas dedicadas al tratamiento que comprenden: momento de inicio, fármacos, normas básicas durante el mismo, controles, interacciones medicamentosas y acercamiento al tratamiento quirúrgico.

De destacado interés cuanto se refiere a escolarización, vida académica, trabajo, actividad física y deportes, televi-

sión y videojuegos, ordenadores, discotecas, sueños, hiperventilación, vacunas, anestias, adolescencia, menstruación, anticonceptivos orales, embarazos y parto, lactancia materna, vida familiar, matrimonio, vida social, amistades, noviazgo, viajes, drogas, dietas, tabaco, carnet de conducir y licencia de armas. Valora diversos aspectos relacionados con el derecho penal, civil, laboral, administrativo, castrense (servicio militar) y canónico, entre otros. Finaliza estos apartados con “epilepsia y conducta”, “epilepsia y retraso mental” y “epilepsia y seguros”.

Al final incluye la “Clasificación de las epilepsias y de los síndromes epilépticos” de la Liga Internacional contra la Epilepsia de 1989 y una breve descripción de los síndromes epilépticos más frecuentes.

Son 127 páginas, en su mayor parte en forma dialogada –como ya quedó dicho–, escrita con el rigor germánico de la formación del autor, en buen castellano, con expresiva iconografía y la pedagogía de un buen profesor de pediatría.

* *Esta monografía puede obtenerse gratuitamente solicitándola al autor pedhfj@humv.es*

Manuel Crespo

TRASTORNOS PAROXÍSTICOS NO EPILEPTICOS

J.L. Herranz Fernández

Temas de Pediatría nº 10. Bilbao, 2001, 46 páginas.

Interesante aportación elaborada como lección pediátrica con estructura similar a las anteriores monografías de esta misma colección. Tras del planteamiento conceptual de qué tipo de fenómeno hemos de aceptar como trastorno o episodio paroxístico, pone de relieve la necesidad de su correcta identificación por los frecuentes errores diagnósticos que generan y la elevada frecuencia de los mismos, ya

que el 15 % de los niños van a presentarlos antes de los 15 años edad.

Agrupar los episodios paroxísticos en tres grandes grupos: 1) Crisis epilépticas, bien sean aisladas o únicas o crisis epilépticas recidivantes; 2) convulsiones febriles, y 3) episodios o trastornos paroxísticos no epilépticos (TPNE). A estos últimos va dirigido el presente trabajo.

El autor destaca el hecho de que su desconocimiento es responsable con elevada frecuencia de errores diagnósticos de cierta trascendencia. En su opinión, el 25% de las personas diagnosticadas previamente de epilepsia lo son erróneamente, tratándose más bien de trastornos paroxísticos no epilépticos.

Describe, de forma bien didáctica, la pauta diagnóstica en niños y adolescentes y detalla los principales tipos de trastornos paroxísticos no epilépticos (síncopes, espasmos de sollozo, síncopes febriles, síncopes cardíacos, TPNE rela-

cionados con el sueño y TPNE del movimiento, entre otros). La relación es amplia y, en ella, el lector se encontrará con la discutible inclusión de determinadas entidades entre los TPNE, tales como la apnea obstructiva durante el sueño o el síndrome de Sandifer, bien es cierto que no ajenas en otras publicaciones de naturaleza similar. En mi opinión, habría sido oportuna alguna referencia a la cisaprida como responsable de patología relacionada con el QT alargado dada la alarma creada en tiempos recientes.

El texto se acompaña de numerosas tablas, la exposición de 10 conclusiones, un test de autoevaluación con respuestas incluidas y una selecta relación bibliográfica. Es un tema muy adecuado para la formación continuada, de indudable valor pedagógico y utilidad en la clínica práctica cuya lectura es altamente recomendable.

Manuel Crespo

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 paraclinicos 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 citaciones 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 expre-

sar 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 (pedhjf@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.