

que podría inducir la formación de un anticuerpo contra estos virus. Sin embargo, se trata de especulaciones en las que, de momento, falta el soporte de las evidencias. Otros virus, como el virus de la inmunodeficiencia humana, pueden infectar el tejido muscular, dañando directamente el endotelio vascular y liberando citocinas. Las citocinas pueden, asimismo, inducir la expresión anormal de MHC y volver al músculo susceptible a la destrucción.

### ***Dermatomiositis y polimiositis asociadas con otras enfermedades vasculares colágenas (síndromes de solapamiento)***

El lupus eritematoso, las enfermedades del tejido conjuntivo mixto, la esclerosis sistémica, la artritis reumatoide y el síndrome de Sjögren pueden producir debilidad como una de las partes integrantes de su complejo patológico. Los síndromes de solapamiento son aquellos en los que coexisten características de todas estas enfermedades junto con una miopatía inflamatoria. Las características clínicas, de laboratorio e histológicas son, en todo caso, las características de la dermatomiositis y la polimiositis.

### ***Polimiositis y dermatomiositis asociadas con neoplasia***

Desde hace tiempo, se sospecha la relación entre las formaciones malignas y la polimiositis, especialmente la dermatomiositis. La frecuencia de neoplasias en los pacientes con dermatomiositis, que antes se creía que era del 50%, es más probablemente del 10 al 15%. También deben considerarse los cánceres de mama, pulmón, ovario y estómago, además del linfoma. En términos prácticos, se aconseja realizar una exploración de mama, recto y pelvis; obtener una radiografía de tórax, una mamografía, TC o ecografía abdominal; realizar estudios hematológicos, una prueba de sangre oculta en heces y una colonoscopia (en pacientes mayores de 40 años) en todo paciente con polimiositis o dermatomiositis de inicio adulto.

### ***Tratamiento y pronóstico de la dermatomiositis y la polimiositis***

La historia natural de la polimiositis y la dermatomiositis no está bien definida. Los intentos por caracterizar estos trastornos no han aportado un claro acuerdo sobre los criterios diagnósticos. Para complicar la situación se halla el hecho de que muchos médicos creen que el tratamiento con corticoides o con inmunodepresores es el método correcto; por tanto, es imposible estudiar el curso de la enfermedad no tratada. Cuando la enfermedad es implacablemente progresiva, la muerte suele producirse por inanición, infección intercurrente o insuficiencia cardíaca o respiratoria, complicada, con frecuencia, por los efectos adversos del tratamiento con corticoides. El curso normalmente sigue recaídas y remisiones, especialmente cuando se trata con inmunodepresores o corticoides. Es difícil determinar la tasa de mortalidad de la enfermedad; algunos estudios la sitúan entre el 15 y el 30%. En un estudio de 69 pacientes, la tasa de supervivencia a los 5 años se situó en el 66%, lo que no es muy tranquilizador (Maugars et al, 1996). Un número importante de pacientes tiene una discapacidad importante incluso con la desaparición de la enfermedad. La morbimortalidad asociada con dosis altas de inmunodepresores, especialmente corticoides, es aditiva al pronóstico de la enfermedad.

No existen ensayos doble ciego bien diseñados del tratamiento con corticoides en las miositis. En ensayos terapéuticos previos, los

criterios para el diagnóstico eran diferentes. No obstante, existe un acuerdo general para tratar la polimiositis y la dermatomiositis con corticoides u otras formas de inmunodepresión, o con una combinación de éstos (Amato y Barohn, 1997; Mastaglia et al, 1997).

En las primeras fases de la enfermedad, puede administrarse prednisona en dosis de hasta 1.5 mg/kg, con un máximo habitual de 100 mg. Después de 2-4 semanas, se puede cambiar el régimen de la prednisona, pasándolo a días alternos (p. ej., 100 mg cada 2 días). En pacientes extremadamente debilitados o en los que padezcan enfermedades sistémicas, se recomienda la disminución lentamente progresiva de 10 mg por semana hasta un régimen a días alternos (p. ej., tomando 10 semanas disminuyendo hasta una dosis de 100 mg cada 2 días). Cuando se obtiene una mejoría significativa, se puede disminuir la dosis de prednisona 5 mg cada 2-3 semanas. Una vez que se ha reducido la dosis hasta 20 mg a días alternos, se irá disminuyendo a razón de 2,5 mg. Si los síntomas reaparecen, se puede volver a dosis más altas de prednisona. Si pasadas 8-12 semanas no se obtiene respuesta, el clínico debe plantearse seriamente instaurar otro tratamiento. Igualmente, será decisiva la aparición de efectos adversos. Estos efectos pueden minimizarse en algunos pacientes dedicando una atención especial a la dieta y al consumo alto de potasio, restricción de la sal, empleo de bloqueadores de los receptores H<sub>2</sub> y la adición de calcio.

También es beneficioso para la dermatomiositis el empleo intravenoso de una reserva de inmunoglobulina humana (IgIV, 2 g/kg diarios durante 2-5 días). En un estudio de IgIV controlado doble ciego, los pacientes con dermatomiositis mostraron mejoría en su capacidad funcional y fuerza. La IgIV se administraba cada mes, con una dosis total de 2 g/kg repartidos en un período de 2 días. En la mayoría de pacientes, la mejoría se apreció al segundo o tercer día de tratamiento. El mantenimiento de la mejoría con el tiempo no es seguro. El tratamiento en sí es algo peligroso y sumamente costoso. En algunos pacientes aparecen fenómenos de trombosis. Según la experiencia de los autores, la IgIV no es muy eficaz en la polimiositis.

Muchos neurólogos emplean la azatioprina como medicamento de elección de segunda línea. Desgraciadamente, muchas veces tarda 9 meses o más la aparición de los efectos de la azatioprina. La mayoría de pacientes toleran bien las dosis orales de 1,5-2,0 mg/kg/día. Antes de comenzar el tratamiento, se debe practicar un recuento sanguíneo básico, recuento de plaquetas y pruebas de función hepática. El tratamiento suele iniciarse con una dosis baja (p. ej., 50 mg/día en los adultos). A continuación, se puede incrementar la dosis gradualmente controlando las pruebas sanguíneas. Con una dosis efectiva (habitualmente, 2,0-3,0 mg/kg) los leucocitos pueden reducirse hasta 4.000, y el recuento total de linfocitos aproximadamente hasta 750 células/ml. Si las plaquetas descienden por debajo de 150.000/ml o los neutrófilos totales a menos de 1.000/ml, indica que hay que reducir la dosis o suspender el fármaco temporalmente. Las pruebas sanguíneas deben realizarse dos veces por semana, al principio. Una vez se ha obtenido una dosis estable, los análisis pueden ser semanales, y más adelante, mensuales. Las pruebas de la función hepática (aspartato aminotransferasa [AST], alanina aminotransferasa [ALT] y  $\gamma$ -glutamyltransferasa [GGT]) se realizan mensualmente al principio del tratamiento. Es importante monitorizar la concentración de GGT, porque su valor es específico en el hígado, mientras que las concentraciones de AST y ALT pueden estar elevadas por una enfermedad subyacente del músculo. En algunos pacientes aparece una respuesta idiosincrásica a la azatioprina, que consiste en un trastorno digestivo intenso, con náuseas y vómitos, junto con fiebre y elevación de los valores de la función hepática. La respuesta desaparece cuando se suspende el fármaco. Si existe certeza de que este episodio se debe

a la azatioprina, se puede administrar una dosis de prueba de 25 mg, que habitualmente origina la aparición de los síntomas al cabo de una hora más o menos. La combinación de azatioprina y prednisona es ventajosa, porque, cuando se emplean juntas, la dosis necesaria de cada una es menor de la que se requiere cuando se utilizan por separado.

Como fármaco de segunda línea, los autores prefieren el metotrexato, más que la azatioprina, porque su acción es mucho más rápida (p. ej., en 2-3 meses). El metotrexato se administra habitualmente por vía oral en dosis de 7,5 mg por semana, y si es necesario se aumenta gradualmente hasta 20 mg por semana. Si se precisan dosis más altas, los autores administran el metotrexato por vía intramuscular o intravenosa. Se deben administrar folatos conjuntamente.

El metotrexato puede producir fibrosis pulmonar intersticial. Por esta razón, es importante obtener mediciones de anticuerpos anti-Jo-1 y pruebas de la función pulmonar en todos los pacientes con miopatías inflamatorias, por el riesgo asociado de enfermedad pulmonar intersticial con miositis. Los autores evitan el metotrexato en los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial. El metotrexato se ha asociado asimismo con hepatotoxicidad e inhibición de la médula ósea. Al igual que con la azatioprina, es importante monitorizar con recuentos sanguíneos completos y pruebas de la función hepática a todos los pacientes que reciban tratamiento con metotrexato.

El micofenolato de mofetilo es otra buena opción como agente de segunda línea. Se suele empezar con 1,0 g dos veces al día, y aumentar a 1,5 mg dos veces al día, si es necesario. A diferencia de la azatioprina o el metotrexato, no se asocia con hepatotoxicidad. Igual que con otros inmunodepresores, existe un riesgo aumentado de neoplasias malignas en el futuro. Además, aunque parece beneficioso, el micofenolato de mofetilo se asocia con un riesgo aumentado de infección (Rowin et al, 2006).

### Miositis con cuerpos de inclusión

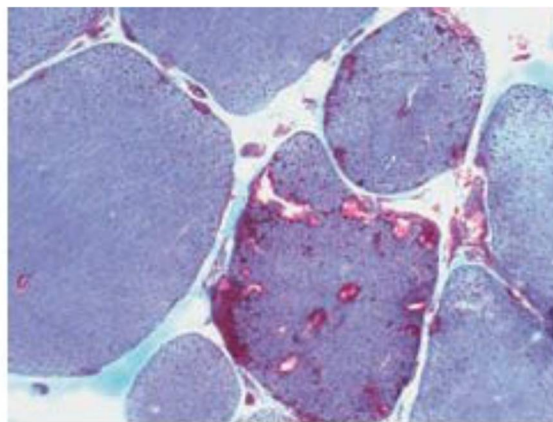
Es la miopatía más frecuente en los pacientes que sobrepasan los 50 años, y raramente se presenta en los de una edad inferior. A diferencia de la dermatomiositis, la polimiositis y otras enfermedades autoinmunitarias, la miositis con cuerpos de inclusión (MCI) es mucho más frecuente en el hombre que en la mujer. Esta enfermedad debilita los músculos proximales de los brazos y piernas. Los flexores profundos de los dedos (especialmente, los dedos medio y meñique), el flexor largo del pulgar y los flexores de la muñeca se afectan antes, y casi siempre en mayor grado que los extensores de la muñeca y de los dedos (Amato et al, 1996). En las piernas, los primeros en afectarse son los músculos cuádriceps y los tibiales anteriores. En el flexor del antebrazo y el cuádriceps puede apreciarse una intensa atrofia. La debilidad y la atrofia de la musculatura suele ser asimétrica, lo que puede confundir el diagnóstico con una enfermedad de las motoneuronas (Dabby et al, 2001). Sin embargo, a diferencia de la esclerosis lateral amiotrófica, no existe una atrofia significativa de los músculos intrínsecos de la mano ni fasciculaciones, y los reflejos tendinosos profundos son normales o están reducidos. La progresión es gradual, pero inexorable, y la discapacidad puede llegar a ser intensa. Aproximadamente en un tercio de los pacientes aparece debilidad facial y disfagia. No existe dolor muscular. A veces aparecen formas esporádicas en series de familias (Amato y Shebert, 1998; Sivakumar et al, 1997). Existen casos extremadamente infrecuentes de *miositis* familiar con cuerpos de inclusión que no se deberían confundir con las *miopatías* hereditarias con cuerpos de inclusión.

Generalmente, la enfermedad sigue un curso progresivo crónico, y es relativamente insensible a la prednisona y a otros inmunodepresores (p. ej., metotrexato), así como al tratamiento con inmunomoduladores

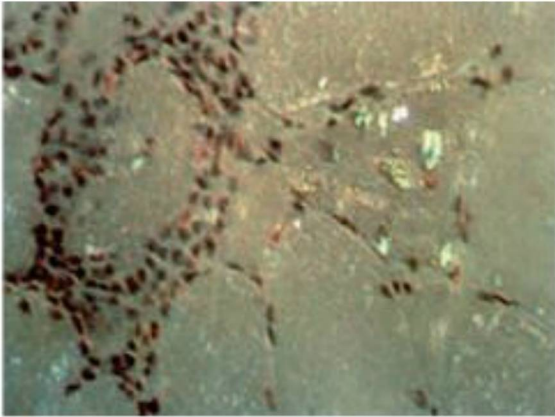
(p. ej., IgIV) (Griggs et al, 1995). De hecho, esta falta de reacción constituye un criterio de sospecha de la enfermedad. Se ha intentado emprender un ensayo terapéutico cuando la reacción inflamatoria es muy marcada, pero los efectos colaterales de los corticoides y otros inmunodepresores/inmunomoduladores en la población de edad avanzada no se pueden tomar a la ligera, especialmente cuando no existe ninguna mejoría objetiva con estos fármacos, con comprobaciones en estudios doble ciego y controlados con placebo.

El diagnóstico de sospecha de MCI se basa en la historia clínica y la exploración, y habitualmente se puede confirmar con la biopsia muscular. La concentración de CK en suero puede ser normal o estar ligeramente elevada (< 10 veces por encima del límite normal). El EMG muestra potenciales de fibrilación y ondas agudas positivas. Existe una mezcla de pequeños y grandes potenciales polifásicos de unidades motoras. Estas grandes unidades motoras podrían representar un proceso neurogénico de remodelamiento de la unidad motora, como el que se observa en las miopatías crónicas.

La biopsia muscular revela inflamación endomisial, aumento de la variación del tamaño de las fibras con hipertrofia fibrilar e invasión macrófaga de fibras musculares no necróticas semejante a la que se observa en la polimiositis. Además, los «ribetes» de vacuolas característicos pueden ser abundantes. Con el microscopio óptico, las estructuras tienen una vacuola demarcada con nitidez, alrededor de la cual existe un ribete de tejido alterado, que se tiñe de rojo con el tricrómico y de color liliáceo con la hematoxilina-eosina (Fig. 83.34). Además, suelen presentarse inclusiones eosinofílicas en fibras vacuoladas. Las tinciones con rojo Congo y de otro tipo muestran los depósitos amiloides en las fibras musculares vacuoladas (Fig. 83.35). La exploración con microscopio electrónico revela la presencia de estructuras tubulofilamentosas citoplasmáticas y nucleares. Los filamentos están emparejados y retorcidos juntos, y amontonados en orden paralelo. Tienen 15-21 nm de diámetro, con un diámetro interno de 3-6 nm de grosor. Los cuerpos filamentosos idénticos a los del citoplasma también están en el núcleo. También puede haber filamentos apareados helicoidales de 6-10 nm de grosor, los cuales se pueden detectar actualmente con el microscopio óptico empleando anticuerpos comercializados (Askanas et al, 1996). Los estudios de



**FIGURA 83.34** Miositis con cuerpos de inclusión. Las fibras musculares desparramadas contienen uno o más ribetes de vacuolas (tinción con hematoxilina-eosina).



**FIGURA 83.35** Miositis con cuerpos de inclusión. En las fibras musculares vacuoladas se puede observar el depósito anormal de amiloide (tinción rojo Congo).

expresión génica en el tejido muscular demuestran una expresión aumentada de genes de inmunoglobulina (Greenberg et al, 2002). A este respecto, en estudios recientes se ha demostrado un infiltrado abundante de células plasmáticas en el tejido muscular de MCI (Greenberg et al, 2005a).

Desgraciadamente, a causa del error de la muestra de la biopsia, el diagnóstico no se puede considerar definitivo en el 20-30% de las veces. Cuando el músculo muestra únicamente una reacción celular, el diagnóstico se considera solamente si el cuadro clínico es característico (Amato et al, 1996; Griggs et al, 1995). La ausencia de inclusiones de vacuolas ribeteadas puede inducir a la confusión del diagnóstico con una polimiositis, si el profesional no está versado en las diferencias que existen en el patrón clínico de la debilidad muscular que se presenta en las polimiositis y en la miositis con cuerpos de inclusión.

Junto a la presencia de amiloide en las fibras musculares vacuoladas, aparecen curiosas similitudes con los cambios que se muestran en el cerebro en la enfermedad de Alzheimer. La exploración de estos músculos con anticuerpos o sondas contra varias proteínas (incluyendo  $\beta$ -amiloide, proteína precursora de amiloide, proteína prión, ubiquitina, a-antiquimotripsina, proteína neuronal microtúbulo asociada y la proteína tau) ha demostrado que todas ellas están relacionadas con las vacuolas. La ubiquitina y una forma hiperfosforilada de la proteína tau decoran los grandes filamentos, mientras que la (3-amiloide es el par de filamentos helicoidales más pequeño y está relacionado con estructuras más amorfas. Es posible que la miositis con cuerpos de inclusión sea también una enfermedad con una anomalía en el procesamiento de las proteínas.

En los pacientes con miositis con cuerpos de inclusión se ha encontrado un número elevado de delecciones en el ADN mitocondrial. En comparación con los sujetos control seleccionados según edades. Esto se refleja probablemente en el aumento de fibras citocromo oxidasa-negativas y de fibras rojas rasgadas que se observan en la biopsia muscular. Estos hallazgos no arrojan ninguna luz sobre la etiología de las enfermedades, que no comparten características clínicas con los trastornos mitocondriales (Moslemi et al, 1997).

A pesar de que la piedra angular histológica de la enfermedad es la inclusión de cuerpos, los cambios más abundantes en las biopsias de

la miositis con cuerpos de inclusión son la invasión de fibras musculares por células citotóxicas CD8<sup>+</sup>, que sugieren una citotoxicidad mediada por células con una base inmunitaria. Esto se refuerza por la presencia necesaria de antígenos MHC de clase I en las fibras musculares invadidas. Por otra parte, un estudio de pacientes tratados con prednisona ha mostrado que, aunque la reacción celular se había reducido, el estado de los pacientes empeoraba con los cambios vacuolares, lo cual sugiere que la respuesta celular podría ser secundaria (Barohn et al, 1995). La transferencia directa del gen precursor de la proteína P-amiloide en los cultivos de células musculares reproduce algunos de los cambios observados en la miositis con cuerpos de inclusión.

### Otros estados inflamatorios

En las enfermedades granulomatosas crónicas, el músculo presenta con frecuencia una implicación subclínica, como una sarcoidosis o tuberculosis. La infección bacteriana (piomiositis) es infrecuente, a excepción de las poblaciones tropicales, si bien se ha registrado algún caso, especialmente con la propagación de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El microorganismo implicado suele ser *Staphylococcus aureus*, y a veces *Streptococcus*. Habitualmente, la infección se localiza en los grandes grupos musculares, como los muslos. El músculo está caliente, doloroso y tumefacto, y cualquier movimiento exacerba el dolor. Las infecciones parasitarias de los músculos incluyen triquinosis, cisticercosis y toxoplasmosis. En la triquinosis, los síntomas generales de malestar y fiebre se asocian con dolores musculares y rigidez. Puede haber edema periorbitario y frecuente participación de los músculos de la mandíbula. Las pruebas de laboratorio incluyen la biopsia muscular, que puede mostrar evidencia de hipersensibilidad, como eosinofilia e hipergammaglobulinemia. Se ha recomendado el tratamiento con tiabendazol. Las miopatías asociadas con los retrovirus, como el virus de la inmunodeficiencia humana, se exponen en el Capítulo 57E.

### Polimialgia reumática

La polimialgia reumática es una enfermedad caracterizada por dolores musculares intensos. El profesional debe ser cauto en aplicar indiscriminadamente este diagnóstico sin una investigación completa, debido a dos grandes implicaciones: la alta incidencia de arteritis temporal y la eficacia del tratamiento con corticoides. El diagnóstico debe limitarse a los pacientes que presentan el cuadro típico, con una velocidad de sedimentación elevada, y no se debe emplear como explicación de algunos cuadros dolorosos, contracturas y algias. Las mujeres se afectan con mayor frecuencia que los hombres, y su presentación es infrecuente en pacientes de menos de 55 años. El paciente presenta rigidez muscular y la sensación de que los músculos están «endurecidos». Los brazos se afectan con mayor frecuencia que las piernas. La manipulación de las extremidades exacerba el dolor. Los síntomas son particularmente destacados por la mañana al levantarse de la cama, y disminuyen cuando se está de pie. Estos síntomas pueden ir acompañados de malestar crónico, fiebre, sudoraciones nocturnas y pérdida de peso. A la exploración, no se descubre otra anomalía específica muscular, excepto el dolorimiento. Puede existir sensibilidad en las sienas, que refleja una arteritis de la temporal. La incidencia de biopsias positivas de arteritis de la temporal es de alrededor del 20-30%.

La velocidad de sedimentación está elevada (a veces por encima de 70 mm/h), y esto se puede considerar esencial para el diagnóstico de polimialgia reumática. Puede existir una anemia hipocroma leve. Por otra parte, los resultados de las pruebas de laboratorio son gene-

raimentalmente normales. No existe elevación de la concentración de CK en suero, el EMG puede ser normal y la biopsia de las muestras musculares puede mostrar atrofia de fibras de tipo 2, un hallazgo que no es específico ni útil para el diagnóstico.

La polimialgia reumática puede ser autolimitante, pero tarda años en resolverse. Por este motivo, se han recomendado los antiinflamatorios no esteroideos para el tratamiento. La respuesta a la prednisona puede ser espectacular, con la resolución de los síntomas en horas o días. A ser posible, las dosis deben ser menores que las empleadas en otras enfermedades inflamatorias autoinmunitarias. En el adulto se puede empezar con 30-50 mg de prednisona diaria, y mantener esta dosis durante 2 meses antes de disminuirla gradualmente. A veces, es necesario el mantenimiento con una dosis baja de corticoides durante 2 años, e incluso en ese momento, en un estudio prospectivo, solamente el 24% de pacientes se hallan en disposición de suspender el tratamiento.

## Miopatías tóxicas

Varios fármacos utilizados habitualmente pueden causar una miopatía (Walsh y Amato, 2005). La destrucción de fibras musculares puede deberse a la alteración directa por el efecto del fármaco del sarcolema, la función nuclear, la función mitocondrial o de otros orgánulos, o por desencadenar un ataque inmunitario. Se intentará clasificar las miopatías tóxicas según sus supuestos mecanismos patogénicos.

### Miopatías necrotizantes

Varios fármacos pueden causar una miopatía necrotizante; los más frecuentes son los hipocolesterolemiantes. Los pacientes pueden presentar mialgias o debilidad o tener sólo elevaciones asintomáticas de los niveles séricos de CK. Los signos y síntomas miopáticos suelen resolverse tras la interrupción del agente causal, pero puede tardar de semanas a meses.

**Fármacos hipocolesterolemiantes.** Los hipocolesterolemiantes, como los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (3-HMG-CoA reductasa), los derivados del ácido fibrótico, la niacina y la ezetimiba se han asociado con una miopatía tóxica (Greenberg y Amato, 2006; Hodel, 2002; Thompson et al, 2003). En concreto, las estatinas son notables por la infrecuente aparición de miopatía necrotizante grave que puede complicarse con mioglobinuria. La mayoría de los pacientes tiene sólo elevaciones ligeras de CK sérica, sin síntomas.

Las estatinas inhiben la 3-HMG-CoA reductasa, la enzima que controla la velocidad en la síntesis del colesterol. Pueden producirse elevaciones de CK asintomáticas, mialgias, debilidad proximal y, con menor frecuencia, mioglobinuria con todos los tipos de inhibidores de la HMG-CoA reductasa mayores. La incidencia de mialgias en los pacientes tratados con estatinas es del 2-7%, mientras que la incidencia de debilidad o elevación de la CK sérica oscila entre el 0,1 y el 1,0%, y la mioglobinuria se observa en menos del 0,5% de los pacientes (Greenberg y Amato, 2006; Hodel, 2002; Thompson et al, 2003). El riesgo de miopatía tóxica aumenta con el uso concomitante de ácidos fibróticos, niacina, eritromicina, ciclosporina y ezetimiba, al igual que la insuficiencia renal y la disfunción hepatoiliar.

La electromiografía de los músculos débiles muestra potenciales de fibrilación, ondas agudas positivas y descargas miotónicas con reclutamiento precoz de MIJAP de pequeña duración. La electromiografía en los pacientes con elevaciones séricas de CK asintomáticas con frecuencia es normal.

Las biopsias musculares muestran fibras musculares necróticas. Pueden verse vacuolas llenas de lípidos en las miofibras y miofibras negativas al citocromo oxidasa, pero no es un hallazgo constante (Phillips et al, 2002). El término *miositis* se ha aplicado a casos asociados con niveles séricos claramente elevados de CK, aunque en la mayoría de estos casos se carece de la confirmación histopatológica de una miopatía inflamatoria. Se han descrito casos infrecuentes de miositis, especialmente dermatomiositis, junto con el uso de estatinas (Vasconcelos y Campbell, 2004). No está clara la patogenia de la miopatía secundaria a los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, porque varias vías pueden estar interrumpidas parcialmente en etapas posteriores.

**Inmunofilinas: ciclosporina y tacrolimus.** La ciclosporina y el tacrolimus son inmunodepresores usados habitualmente, especialmente en pacientes sometidos a trasplante. Raramente, su uso puede causar mialgias generalizadas, debilidad muscular proximal o mioglobinuria, especialmente cuando se combinan con un hipocolesterolemiante o colchicina (Walsh y Amato, 2005).

La CK sérica suele estar elevada. La electromiografía es remarkable por los signos de inestabilidad aumentada de la membrana muscular, similar a la observada con las estatinas. Las biopsias musculares pueden mostrar necrosis, vacuolas y atrofia de fibras musculares de tipo 2. No se conoce la base patogénica de la miopatía y la miocardiopatía tóxica inducida por ciclofilina.

### Miopatía por fármacos anfífilicos (miopatía lisosómica autofágica inducida por fármacos)

Los fármacos anfífilicos contienen regiones hidrofóbicas e hidrofílicas separadas. Esto permite que el fármaco interaccione con los fosfolípidos aniónicos de las membranas y orgánulos celulares. Estos fármacos también pueden causar una neuropatía tóxica que, con frecuencia, es más grave que la miopatía.

**Cloroquina.** La cloroquina se usa para tratar la malaria, la sarcoidosis, el lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades del tejido conjuntivo. Un raro efecto secundario adverso es el desarrollo de debilidad proximal, indolora, lentamente progresiva y atrofia, que es peor en las piernas que en los brazos (Walsh y Amato, 2005). La reducción de la sensibilidad a nivel distal y la pérdida de reflejos tendinosos profundos son secundarias a una neuropatía tóxica concomitante. Esta «neuromiopatía» no suele producirse salvo que los pacientes tomen 500 mg durante un año o más, aunque se ha descrito con dosis de tan sólo 200 mg/día. La neuromiopatía mejora al interrumpir la administración de cloroquina.

Los niveles séricos de CK suelen estar elevados. Los estudios de conducción nerviosa motora y sensitiva muestran una reducción de leve a moderada de las amplitudes, con velocidades ligeramente bajas en pacientes con una neuropatía superpuesta. Se observa un aumento de actividad insercional y MUAP miopáticos en músculos proximales débiles de las extremidades. Pueden verse unidades de apariencia neurógena y reclutamiento reducido en los músculos distales más afectados por la neuropatía tóxica. Las biopsias de nervio y músculo muestran vacuolas autofágicas. Por ME, se observa que las vacuolas contienen restos mieloides laminares concéntricos y estructuras curvilíneas. Se piensa que la cloroquina interacciona con las membranas lipídicas formando complejos fármaco-lípidos, que son resistentes a la digestión por las enzimas lisosómicas.

**Amiodarona.** La amiodarona es un antiarrítmico que también puede causar una neuromiopatía caracterizada por debilidad grave proximal y distal, junto con pérdida sensitiva distal y reducción de los reflejos (Walsh y Amato, 2005). Los pacientes con insuficiencia renal están predispuestos a desarrollar la neuromiopatía tóxica. La fuerza muscular mejora gradualmente tras interrumpir la amiodarona.

Se observan vacuolas autofágicas en las biopsias musculares. Pueden encontrarse inclusiones mieloides en las biopsias de nervio. Estas inclusiones de membrana lipídica pueden evidenciarse en las biopsias de músculo y nervio hasta 2 años después de interrumpir la amiodarona.

### **Miopatías antimicrotubulares**

**Colchicina.** La colchicina es otro fármaco que se asocia con una neuromiopatía tóxica generalizada por su unión a la tubulina y prevención de la polimerización de tubulina en estructuras microtubulares. Habitualmente, la neuromiopatía tiene un inicio gradual en el caso de la administración crónica, pero también puede ser secundaria a una intoxicación aguda. Los factores de riesgo son insuficiencia renal crónica y edad mayor de 50 años. Los pacientes manifiestan debilidad muscular proximal progresiva que se resuelve en 4-6 meses tras la interrupción de la colchicina.

La concentración sérica de CK suele estar elevada. Los estudios de conducción nerviosa muestran amplitudes reducidas, latencias ligeramente prolongadas y velocidades de conducción ligeramente lentas de los nervios motores y sensitivos en brazos y piernas. La electromiografía con aguja muestra irritabilidad y MUAP miopáticos.

De nuevo, pueden verse vacuolas autofágicas que contienen restos membranosos en las biopsias musculares. La neuromiopatía parece secundaria a un ensamblaje anormal de los microtúbulos que altera el movimiento intracelular o la localización de los lisosomas.

### **Miopatía mitocondrial inducida por fármacos**

**Zidovudina (azidotimidina).** La miopatía por zidovudina suele tener un inicio insidioso de debilidad muscular proximal progresiva y mialgias. Sin embargo, estas manifestaciones clínicas no ayudan a diferenciar la miopatía por zidovudina de otras miopatías relacionadas con el VIH (p. ej., miopatía inflamatoria, microvasculitis, miopatía necrotizante no inflamatoria, atrofia de fibras musculares de tipo 2 secundaria al desuso y atrofia por su estado debilitado crónico) (Walsh y Amato, 2005). Aunque menos habitual, otros inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa y los inhibidores de la proteasa también pueden causar una miopatía mitocondrial. Los niveles séricos de CK son normales o están sólo ligeramente elevados en la miopatía por zidovudina. En el 18 al 100% de los pacientes, la miopatía mejora después de interrumpir la medicación.

La biopsia muscular muestra fibras rojas rasgadas que se correlacionan con la dosis acumulativa de zidovudina. El fármaco actúa como un falso sustituto de la transcriptasa inversa vírica, inhibiendo su actividad enzimática y la replicación del VIH. Sin embargo, la zidovudina también inhibe la actividad de la ADNmt polimerasa, hecho que probablemente explica las alteraciones mitocondriales.

### **Miopatías de etiología no clara**

**Miopatía por corticoides.** La administración crónica de corticoides puede complicarse con el desarrollo de debilidad muscular proximal y atrofia que afecta más a las piernas que a los brazos, junto con el aspec-

to cushingoide (Walsh y Amato, 2005). La CK sérica es normal, al igual que los resultados de la EMG con aguja. Las biopsias musculares muestran atrofia de fibras de tipo 2, especialmente las fibras de torsión rápida, de tipo glucolítico 2B. Se desconoce por qué los corticoides causan una miopatía, pero puede deberse a un descenso de la síntesis de proteínas, un aumento de la degradación de proteínas, una alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, alteraciones mitocondriales o una reducción de la excitabilidad de los sarcolemas.

A veces, puede ser difícil distinguir clínicamente la miopatía por corticoides de la exacerbación de un trastorno neuromuscular inmunitario subyacente (p. ej., miopatía inflamatoria, miastenia gravis, polineuropatía desmielinizante crónica inflamatoria) en un paciente que se está tratando con corticoides. Si la debilidad reaparece al reducir la dosis de corticoides, es más probable que se produzca una recaída de la enfermedad subyacente. Un aumento de CK sérica y un aumento prominente de la actividad espontánea e insertional en el EMG confirman un brote de miopatía inflamatoria subyacente. Si, por otro lado, la debilidad reapareció mientras el paciente estaba tomando dosis altas de corticoides de forma crónica, debería considerarse una miopatía por corticoides.

**Miopatía cuadripléjica aguda/miopatía por enfermedad crítica.** Los pacientes en la unidad de cuidados intensivos (UCI) pueden desarrollar debilidad generalizada por polineuropatía por enfermedad crítica o por bloqueo neuromuscular prolongado o secundaria a un proceso miopático. El trastorno miopático se ha denominado miopatía cuadripléjica aguda (MCA), miopatía por enfermedad aguda, miopatía por enfermedad crítica y miopatía asociada con el filamento grueso (miosina) (Lacomis et al, 1996, 1998). En la serie más extensa de 88 pacientes que desarrollaron debilidad mientras estaban en la UCI, la MCA fue tres veces más frecuente que una neuropatía por enfermedad crítica (42 frente a 13%); se produjo un bloqueo neuromuscular prolongado en sólo un paciente que también tenía una MCA (Lacomis et al, 1998). Según la experiencia de los autores, la MCA es mucho más frecuente que la neuropatía por enfermedad crítica.

La MCA suele desarrollarse en pacientes tratados con dosis altas intravenosas de corticoides junto con bloqueadores neuromusculares no despolarizantes, pero puede producirse en pacientes con sepsis o insuficiencia multiorgánica no tratados nunca con corticoides ni bloqueadores neuromusculares despolarizantes. Los pacientes manifiestan una debilidad generalizada grave de tronco, extremidades y músculos respiratorios que raramente afecta también a los músculos extraoculares. La miopatía suele identificarse inicialmente por la incapacidad de desconectar al paciente del ventilador. La exploración sensitiva suele ser normal, aunque puede ser difícil determinarlo en un paciente intubado con alteración del estado mental. Los reflejos tendinosos profundos están disminuidos o se hallan ausentes. La mortalidad es alta por la aparición frecuente de insuficiencia multiorgánica y sepsis. La fuerza muscular se recupera lentamente en varios meses.

Las concentraciones séricas de CK pueden ser normales o estar moderadamente elevadas. Los estudios de conducción nerviosa muestran una reducción marcada de las amplitudes de los CMAP, con latencias distales y velocidades de conducción normales (Rich et al, 1996, 1997). En cambio, las amplitudes de los potenciales de acción sensitiva (SNAP) deben ser normales o estar ligeramente reducidos (> 80% del límite inferior de la normalidad) por comparación. Los SNAP de amplitud muy reducida deben llevar a considerar una neuropatía por enfermedad crítica, pero los SNAP pueden ser anormales en los pacientes con una neuropatía basal no relacionada, común en pacientes sometidos a trasplante con diabetes mellitus o nefropatía o



hepatopatía. El EMG suele mostrar potenciales de fibrilación prominentes y ondas agudas positivas y reclutamiento precoz de MUAP miopáticos. Los pacientes con debilidad grave pueden no reclutar voluntariamente ningún MUAP, lo que puede dificultar la distinción entre MCA y miopatía por enfermedad crítica en aquellos que pueden presentar estudios de conducción sensitiva anormales coexistentes. Las biopsias musculares muestran un amplio espectro de alteraciones histológicas, como atrofia de fibras musculares de tipo 2, con o sin atrofia de fibras de tipo 1, fibras musculares necróticas dispersas y, sobre todo, pérdida de reactividad focal o difusa por reactividad a la miosina ATPasa. Por ME puede verse una pérdida de filamentos gruesos (miosina).

## Rabdomiólisis

La rabdomiólisis es una alteración aguda y grave de las fibras musculares que causa una liberación del contenido sarcoplásmico al torrente circulatorio, como mioglobina y potasio. La mioglobina plasmática se filtra por los glomérulos renales, pero puede precipitar en los túbulos renales, causando una insuficiencia renal aguda. La liberación de potasio al torrente circulatorio puede causar una parada cardíaca. El grado de alteración muscular puede originar una debilidad muscular profunda y dolor. Las causas de rabdomiólisis incluyen lesiones por aplastamiento de los miembros con oclusión vascular, miopatías metabólicas, como deficiencia de carnitina palmitoil-transferasa, y miopatías tóxicas, como las debidas a estatinas. Sin embargo, no puede identificarse ninguna causa subyacente en la mayoría de los casos de rabdomiólisis. Muchos de estos pacientes presentan episodios recurrentes de la patología.

## Bibliografía

- Abbot, G. W., Butler, M. H., Bendahhou, S., et al. 2001, MÍRP2 forms potassium channels in skeletal muscle with Kv3.4 and is associated with periodic paralysis, *Cell*, vol. 104, pp. 217-231
- Amato, A. A., & Barohn, R. J. 1997, Idiopathic inflammatory myopathies, *Neurol Clin*, vol. 15, pp. 615-648
- Amato, A. A., Gronseth, G. S., Jackson, C. E., et al. 1996, Inclusion body myositis: clinical and pathological boundaries, *Ann Neurol*, vol. 40, pp. 581-586
- Amato, A. A., Jackson, C. E., Lampkin, S., Kagan-Hallet, K. 1999, Myofibrillar myopathy: No evidence of apoptosis by TUNEL, *Neurology*, vol. 52, pp. 861-863
- Amato, A. A., Kagan-Hallet, K., Jackson, C. E., et al. 1998, The wide spectrum of myofibrillar myopathy suggests a multifactorial etiology and pathogenesis, *Neurology*, vol. 51, pp. 1646-1655
- Amato, A. A., & Shebert, R.T. 1998, Inclusion body myositis in twins, *Neurology*, vol. 51, pp. 598-600
- Argov, Z., Tiram, E., Eisenberg, I., et al. 1997, Various types of hereditary inclusion body myopathies map to chromosome 9p1-pl, *Ann Neurol*, vol. 41, pp. 548-551
- Askanas, V., Alvarez, R. B., Mirabella, M., & Engel, W.K. 1996, Use of anti-neurofilament antibody to identify paired-helical filaments in inclusion-body myositis, *Ann Neurol*, vol. 39, pp. 389-391
- Bansal, D., Miyake, K., Vogel, S. S., et al. 2003, Defective membrane repair in dysferlin-deficient muscular dystrophy, *Nature*, vol. 423, pp. 168-172
- Barohn, R. J., Amato, A. A., & Griggs, R. C. 1998, Overview of distal myopathies: from the clinical to the molecular, *Neuromuscul Disord*, vol. 8, pp. 309-316
- Barohn, R. J., Amato, A. A., Sahenk, Z., et al. 1995, Inclusion body myositis: Explanation for poor response to therapy, *Neurology*, vol. 45, pp. 1302-1304
- Bejaoui, K., Hirabayashi, K., Hentati, F., et al. 1995, Linkage of Miyoshi myopathy (distal autosomal recessive muscular dystrophy) locus to chromosome 2p 12-14, *Neurology*, vol. 45, pp. 768-772
- Beltran-Valero de Bemabe, D., Currier, S., Steinbrecher, A., et al. 2002, Mutations in the O-mannosyltransferase gene POMT1 give rise to the severe neuronal migration disorder Walker-Warburg syndrome, *Am J Hum Genet*, vol. 71, pp. 1033-1043
- Betz, R. C., Schoser, B. G., Kasper, D., et al. 2001, Mutations in CAV3 cause mechanical hyperirritability of skeletal muscle in rippling muscle disease, *Nat Genet*, vol. 28, pp. 218-219
- Bitoun, M., Maugendre, S., Jeannet, P. Y., et al. 2005, Mutations in dynamin 2 cause dominant centronuclear myopathy, *Nat Genet*, vol. 37, pp. 1207-1209
- Bonne, G., Di Barletta, M. R., Varous, S., et al. 1999, Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy, *Nat Genet*, vol. 21, pp. 285-288
- Bonne, G., Mercuri, E., Muchir, A., et al. 2000, Clinical and molecular genetic spectrum of autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy due to mutations of the lamin A/C gene, *Ann Neurol*, vol. 48, pp. 170-180
- Brais, B., Xie, Y. G., Sanson, M., et al. 1995, The oculopharyngeal muscular dystrophy locus maps to the region of the cardiac alpha and beta myosin heavy chain genes on chromosome 14q1 1.2-q13, *Hum Mol Genet*, vol. 4, pp. 429-434
- Brockington, M., Blake, D. J., Brown, S. C., & Muntoni, F. 2002, The gene for a novel glycosyltransferase is mutated in congenital muscular dystrophy DMC1C and limb girdle muscular dystrophy 21, *Neuromuscul Disord*, vol. 12, pp. 233-234
- Brockington, M., Yuva, Y., Prandini, P., et al. 2001, Mutations in the fukutin-related protein gene (FKRP) identify limb-girdle muscular dystrophy 21 as a milder allelic variant of congenital muscular dystrophy DMC1C, *Hum Mol Genet*, vol. 10, pp. 2851-2859
- Brown, R. H. Jr. 1997, Dystrophin-associated proteins and the muscular dystrophies, *Annu Rev Med*, vol. 48, pp. 457-466
- Brown, R. H. Jr., & Amato, A. 2006, Calpainopathy and eosinophilic myositis, *Ann Neurol*, vol. 59, pp. 875-877
- Bulman, D. E., Scoggan, K. A., van Oene, M. D., et al. 1999, A novel sodium channel mutation in a family with hypokalemic periodic paralysis, *Neurology*, vol. 53, pp. 1932-1936
- Camacho-Vanegas, O., Bertin, E., Zhang, R. Z., et al. 2001, Ullrich scleroatonic muscular dystrophy is caused by recessive mutations on collagen type VI, *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 98, pp. 7516-7521
- Carbone, I., Bruno, C., Sotgia, F., et al. 2000, Mutation in the CAV3 gene causes partial caveolin-3 deficiency and hyperCKemia, *Neurology*, vol. 54, pp. 1373-1376
- Cenacchi, G., Fanin, M., Di Girol, L. B., Angelini, C. 2005, Ultrastructural changes in dysferlinopathy support defective membrane repair mechanism, *J Clin Pathol*, vol. 58, pp. 190-195
- Ceuterick, C., & Martin, J. J. 1996, Sporadic early adult-onset distal myopathy with rimmed vacuoles: Immunohistochemistry and electron microscopy, *J Neurol Sci*, vol. 139, pp. 190-196
- Cormand, B., Pihko, H., Bayes, M., et al. 2001, Clinical and genetic distinction between Walker-Warburg syndrome and muscle-eye-brain disease, *Neurology*, vol. 56, pp. 1059-1069
- Dabby, R., Lange, D. J., Trojaborg, W., et al. 2001, Inclusion body myositis mimicking motor neuron disease, *Arch Neurol*, vol. 58, pp. 1253-1256
- Dalakas, M. C., Park, K.-Y., Semino-Mora, C., et al. 2000, Desmin myopathy, a skeletal myopathy with cardiomyopathy caused by mutation in the desmin gene, *N Engl J Med*, vol. 342, pp. 770-780
- Damian, M. S., Gerlach, A., Schmidt, F., et al. 2001, Modafinil for excessive daytime sleepiness in myotonic dystrophy, *Neurology*, vol. 56, pp. 794-796
- DeBleecker, J. L., Engel, A. G., & Ertl, B. B. 1996, Myofibrillar myopathy with abnormal foci of desmin positivity. II. Immunocytochemical analysis reveals accumulation of multiple other proteins, *J Neuropathol Exp Pathol*, vol. 55, pp. 563-577
- Diesen, C., Saarinen, A., Pihko, H., et al. 2004, POMGnT1 mutation and phenotypic spectrum in muscle-eye-brain disease, *J Med Genet*, vol. 41, e15.
- Dincer, P., Leturcq, F., Richard, I., et al. 1997, A biochemical, genetic, and clinical survey of autosomal recessive limb girdle muscular dystrophies in Turkey, *Ann Neurol*, vol. 42, pp. 222-229
- Donner, K., Ollikainen, M., Ridanpaa, M., et al. 2002, Mutations in the beta-tropomyosin (TPM2) gene—a rare cause of nemaline myopathy, *Neuromuscul Disord*, vol. 12, pp. 151-158

- Driss, A., Amouri, R., Ben Hamida, C., et al. 2000, A new locus for autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy in a large consanguineous Tunisian family maps to chromosome 19q13.3, *Neuromuscul Disord*, vol. 10, pp. 240-246
- Duggan, D. J., Gorospe, J. R., Fanin, M., et al. 1997, Mutations in the sarcoglycan genes in patients with myopathy, *N Engl J Med*, vol. 336, pp. 618-624
- Eisenberg, I., Avidan, N., Potikha, T., et al. 2001, The UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase gene is mutated in recessive hereditary inclusion body myopathy, *Nat Genet*, vol. 29, pp. 83-87
- Fahlke, C., Beck, C. L., & George, A. L. Jr. 1997, A mutation in autosomal dominant myotonia congenita affects pore properties of the muscle chloride channel, *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 94, 2729-2734
- Fanin, M., Pegoraro, E., Matsudo-Asada, C., et al. 2001, Calpain-3 and dysferlin protein screening in patients with limb-girdle dystrophy and myopathy, *Neurology*, vol. 56, pp. 660-665.
- Fardeau, M., Hillaire, D., Mignard, C., et al. 1996, Juvenile limb-girdle muscular dystrophy. Clinical, histopathological and genetic data from a small community living in the Reunion Island, *Brain*, vol. 119, pp. 295-308
- Figarella-Branger, D., Baeta Machado, A. M., Putzu, G. A., et al. 1997, Exertional rhabdomyolysis and exercise intolerance revealing dystrophinopathies, *Acta Neuropathol (Berl)*, vol. 94, pp. 48-53
- Fischer, D., Herasse, M., Bitoun, M., et al. 2006, Characterization of the muscle involvement in dynamin 2-related centronuclear myopathy, *Brain*, vol. 129, pp. 1463-1469
- Fisher, J., & Upadhyaya, M. 1997, Molecular genetics of facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD), *Neuromusc Disord*, vol. 7, pp. 55-62
- Fouad, G., Dalakas, M., Servidei, S., et al. 1997, Genotype-phenotype correlations of DHP receptor alpha 1-subunit gene mutations causing hypokalemic periodic paralysis, *Neuromusc Disord*, vol. 7, pp. 33-38
- Frosk, P., Weiler, T., Nylen, E., et al. 2002, Limb-girdle muscular dystrophy type 2H associated with mutation in TRIM32, a putative E3-ubiquitin-ligase gene, *Am J Hum Genet*, vol. 70, pp. 663-672
- Gabellini, D., D'Antona, G., Moggio, M., et al. 2006, Facioscapulohumeral muscular dystrophy in mice overexpressing FRG1, *Nature*, vol. 439, pp. 973-977
- Giubilei, F., Antonini, G., Bastianelli, S., et al. 1999, Excessive daytime sleepiness in myotonic dystrophy, *J Neurol Sci*, vol. 164, pp. 60-63
- Goebel, H. H., & Warlo, I. 1997, Nemaline myopathy with intranuclear rods-intranuclear rod myopathy, *Neuromusc Disord*, vol. 7, pp. 13-19
- Greenberg, D. A. 1997, Calcium channels in neurological disease, *Ann Neurol*, vol. 42, pp. 275-282.
- Greenberg, S. A., & Amato, A. A. 2006, Statin myopathies, *Continuum Muscle Dis*, vol. 12, pp. 169-184
- Greenberg, S. A., Bradshaw, E. M., Pinkus, J. L., et al. 2005a, Plasma cells in muscle in inclusion body myositis and polymyositis, *Neurology*, vol. 65, 1782-1787.
- Greenberg, S. A., Jack, L., Pinkus, J. L., et al. 2005b, Interferon-alpha/beta-mediated innate immune mechanisms in dermatomyositis, *Ann Neurol*, vol. 57, pp. 664-678
- Greenberg, S. A., Sanoudou, D., Haslett, J. N., et al. 2002, Molecular profiles of inflammatory myopathies, *Neurology*, vol. 59, pp. 1170-1182
- Griggs, R. C., Askanas, V., DiMauro, S., et al. 1995, Inclusion body myositis and myopathies, *Ann Neurol*, vol. 38, pp. 705-713
- Griggs, R., Vihola, A., Hackman, P., et al. 2007, Zaspopathy in a large classic late-onset distal myopathy family, *Brain*, vol. 130, part 6, pp. 1477-1484
- Hackman, P., Vihola, A., Haravouri, H., et al. 2002, Tibial muscular dystrophy (TMD) is a titinopathy caused by mutations in TTN, the gene encoding for the giant skeletal muscle protein titin, *Am J Hum Genet*, vol. 71, pp. 492-500
- Haltia, M., Leivo, I., Somer, H., et al. 1997, Muscle-eye-brain disease: a neuropathological study, *Ann Neurol*, vol. 41, pp. 173-180
- Hayashi, Y. K., Chou, F. L., Engvall, E., et al. 1998, Mutations in the integrin alpha7 gene cause congenital myopathy, *Nat Genet*, vol. 19, pp. 94-97
- Hayward, L. J., Brown, R. H. Jr., & Cannon, S. C. 1997, Slow inactivation differs among mutant Na channels associated with myotonia and periodic paralysis, *Biophys J*, vol. 72, pp. 1204-1219
- Hirano, M., & DiMauro, S. 2001, ANTI, Twinkle, POLG, and TP. New genes open our eyes to ophthalmoplegia, *Neurology*, vol. 57, pp. 2163-2165
- Hodel, C. 2002, Myopathy and rhabdomyolysis with lipid-lowering drugs, *Toxicol Lett*, vol. 128, pp. 159-168
- Hoffman, E. P., Lehmann-Horn, F., Rudel, R. 1995, Overexcited or inactive: Ion channels in muscle disease, *Cell*, vol. 80, pp. 681-686
- Illarioshkin, S. N., Ivanova-Smolenskaya, I. A., Tanaka, H., et al. 1996, Clinical and molecular analysis of a large family with three distinct phenotypes of progressive muscular dystrophy, *Brain*, vol. 119, part 6, pp. 1895-1909
- Jin, J. P., Brotto, M. A., Hossain, M. M., et al. 2003, Truncation by Glu1 80 nonsense mutation results in complete loss of slow skeletal muscle troponin T in a lethal nemaline myopathy, *J Biol Chem*, vol. 278, pp. 26159-26165
- Ji, S., George, A. L. Jr., Horn, R., & Barchi, R. L. 1996, Paramyotonia congenita mutations reveal different roles for segments S3 and S4 of domain D4 in hSkM1 sodium channel gating, *J Gen Physiol*, vol. 107, pp. 183-194
- Kleopa, K. A., & Barchi, R. L. 2002, Genetic disorders of neuromuscular ion channels, *Muscle Nerve*, vol. 26, pp. 299-325
- Kobayashi, K., Nakahori, Y., Miyake, M., et al. 1998, An ancient retrotransposal insertion causes Fukuyama-type congenital muscular dystrophy, *Nature*, vol. 394, pp. 388-392
- Krahn, M., Lopez De Munain, A., Streichenberger, N., et al. 2006, CAPN3 mutations in patients with idiopathic eosinophilic myositis, *Ann Neurol*, vol. 59, pp. 905-911
- Lacomis, D., Giuliani, M. J., Van Cott, A., Kramer, D. J. 1996, Acute myopathy of the intensive care: clinical, electromyographic, and pathological aspects, *Ann Neurol*, vol. 40, pp. 645-654
- Lacomis, D., Petrella, J. T., & Giuliani, M. J. 1998, Causes of neuromuscular weakness in the intensive care unit: a study of ninety-two patients, *Muscle Nerve*, vol. 21, pp. 610-617
- Laing, N. G., Laing, B. A., Meredith, C., et al. 1995, Autosomal dominant distal myopathy: linkage to chromosome 14, *Am J Hum Genet*, vol. 56, pp. 422-427
- Lamont, P. J., Udd, B., Mastaglia, F. L., et al. 2006, Laing early onset distal myopathy: slow myosin defect with variable abnormalities on muscle biopsy, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 77, pp. 208-215
- Laporte, J., Guiraud-Chaumeil, C., Vincent, M. C., et al. 1997, Mutations in the *MTM1* gene implicated in X-linked myotubular myopathy. ENMC International Consortium on Myotubular Myopathy. European Neuro-Muscular Center, *Hum Mol Genet*, vol. 6, pp. 1505-1511
- Leyten, Q. H., Gabreels, F. J., Renier, W. O., & ter Laak, H. J. 1996, Congenital muscular dystrophy: a review of the literature, *Clin Neurol Neurosurg*, vol. 98, pp. 267-280
- Liquori, C. L., Ricker, K., Mosely, M. L., et al. 2001, Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of *ZNF9*, *Science*, vol. 293, pp. 864-867
- Mahjneh, I., Passos-Bueno, M. R., Zatz, M., et al. 1996, The phenotype of chromosome 2p-linked limb-girdle muscular dystrophy, *Neuromuscul Disord*, vol. 6, pp. 483-490
- Manilal, S., Nguyen, T. M., Sewry, C. A., & Morris, G. E. 1996, The DMED protein, emerin, is a nuclear membrane protein, *Hum Mol Genet*, vol. 5, pp. 801-808
- Mankodi, A., Takahashi, M. P., Jiang, H., et al. 2002, Expanded CUG repeats trigger aberrant splicing of CIC-1 chloride channel pre-mRNA and hyperexcitability of skeletal muscle in myotonic dystrophy, *Mol Cell*, vol. 10, pp. 35-44
- Mastaglia, F. L., Phillips, B. A., & Zilko, P. 1997, Treatment of inflammatory myopathies, *Muscle Nerve*, vol. 20, pp. 651-664
- Mathieu, J., Allard, P., Gobeil, G., et al. 1997, Anesthetic and surgical complications in 219 cases of myotonic dystrophy, *Neurology*, vol. 49, pp. 1646-1650
- Maugars, Y. M., Berthelot, J. M., Abbas, A. A., et al. 1996, Long-term prognosis of 69 patients with dermatomyositis or polymyositis, *Clin Exp Rheumatol*, vol. 14, pp. 263-274
- Miaux, Y., Chiras, J., Eymard, B., et al. 1997, Cranial MRI findings in myotonic dystrophy, *Neuroradiology*, vol. 39, pp. 166-170
- Milanov, I., & Ishpekova, B. 1997, Differential diagnosis of scapuloperoneal syndrome, *Electromyogr Clin Neurophysiol*, vol. 37, pp. 73-78
- Minetti, C., Sotgia, F., Bruno, C., et al. 1998, Mutations in the caveolin-3 gene cause autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy, *Nat Genet*, vol. 18, pp. 365-368
- Mino, M., Noma, S., Taguchi, Y., et al. 1997, Pulmonary involvement in polymyositis and dermatomyositis: sequential evaluation with CT, *AJR Am J Roentgenol*, vol. 169, pp. 83-87

- Moghadaszadeh, B., Petit, N., Jaillard, C., et al. 2001, Mutations in *SEPN1* cause congenital muscular dystrophy with spinal rigidity and restrictive respiratory syndrome, *Nat Genet*, vol. 29, pp. 17-18
- Moreira, E. S., Vainzof, M., Marie, S. K., et al. 1997, The seventh form of autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy is mapped to 17q11-12, *Am J Hum Genet*, vol. 61, pp. 151-159
- Moreira, E. S., Wiltshire, T. J., Faulkner, G., et al. 2000, Limb-girdle muscular dystrophy type 2G is caused by mutations in the gene encoding the sarcomeric protein telethonin, *Nat Genet*, vol. 24, pp. 163-166
- Morrone, A., Zammarchi, E., Scacheri, P. C., et al. 1997, Asymptomatic dystrophinopathy, *Am J Med Genet*, vol. 69, pp. 261-267
- Moslemi, A. R., Lindberg, C., & Oldfors, A. 1997, Analysis of multiple mitochondrial DNA deletions in inclusion body myositis, *Hum Mutat*, vol. 10, pp. 381-386
- Moxley, R. T. 3rd. 1996, Proximal myotonic myopathy: Mini-review of a recently delineated clinical disorder, *Neuromusc Disord*, vol. 6, pp. 87-93
- Muntoni, F., & Voit, T. 2004, The congenital muscular dystrophies in 2004: A century of exciting progress, *Neuromusc Disord*, vol. 14, pp. 635-649
- Muntoni, F., & Voit, T. 2005, 133rd ENMC International Workshop on Congenital Muscular Dystrophy (IXth International CMD Workshop), January 21-23, 2005, Naarden, The Netherlands, *Neuromusc Disord*, vol. 15, pp. 794-801
- Nakano, S., Engel, A. G., Akgusch, I., & Kimura, J. 1997, Myofibrillar myopathy. III. Abnormal expression of cyclin-dependent kinases and nuclear proteins, *J Neuropathol Exp Neurol*, vol. 56, pp. 850-856
- Nakano, S., Engel, A. G., Wackwik, A. J., et al. 1996, Myofibrillar myopathy with abnormal foci of desmin positivity. I. Light and electron microscopy analysis of 10 cases, *J Neuropathol Exp Neurol*, vol. 55, pp. 549-562
- Nezu, J., Tamai, I., Oku, A., et al. 1999, Primary systemic carnitine deficiency is caused by mutations in a gene encoding sodium ion-dependent carnitine transporter, *Nat Genet*, vol. 21, pp. 91-94
- Nobile, C., Marchi, J., Nigro, V., et al. 1997, Exon-intron organization of the human dystrophin gene, *Genomics*, vol. 45, pp. 421-424
- Nowak, K. J., Wattanasirichaigoon, D., Goebbel, H. H., et al. 1999, Mutations in the skeletal muscle alpha-actin gene in patients with actin myopathy and nemaline myopathy, *Nat Genet*, vol. 23, pp. 208-212
- Pelin, K., Donner, K., Holmberg, M., et al. 2002, Nebulin mutations in autosomal recessive nemaline myopathy: an update, *Neuromusc Disord*, vol. 12, pp. 680-686
- Phillips, M. F., & Harper, P. S. 1997, Cardiac disease in myotonic dystrophy, *Cardiovasc Res*, vol. 33, pp. 13-22
- Phillips, P. S., Haas, R. H., Bannayk, S., et al. 2002, Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels, *Ann Intern Med*, vol. 137, pp. 581-585
- Plaster, N. M., Tawil, R., Trisani-Firouzi, M., et al. 2001, Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome, *Cell*, vol. 105, pp. 511-519
- Rich, M. M., Bird, S. J., Raps, E. C., et al. 1997, Direct muscle stimulation in acute quadriplegic myopathy, *Muscle Nerve*, vol. 20, pp. 665-673
- Rich, M. M., Teener, J. W., Raps, E. C., et al. 1996, Muscle is electrically inexcitable in acute quadriplegic myopathy, *Neurology*, vol. 46, pp. 731-736
- Rowin, J., Amato, A. A., Deisher, N., et al. 2006, Mycophenolate mofetil in dermatomyositis: is it safe? *Neurology*, vol. 66, pp. 1245-1247
- Ryan, M. M., Schnell, C., Strickland, C. D., et al. 2001, Nemaline myopathy: a clinical study of 143 cases, *Ann Neurol*, vol. 50, pp. 312-320
- Saad, A., Shaag, A., Mandel, H., et al. 2001, Mutant mitochondrial thymidine kinase in mitochondrial DNA depletion myopathy, *Nature Gene*, vol. 29, pp. 342-344
- Sabatelli, P., Lattanzi, G., Ognibene, A., et al. 2001, Nuclear alterations in autosomal-dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy, *Muscle Nerve*, vol. 24, pp. 826-829
- Sansone, V., Griggs, R. C., Meola, G., et al. 1997, Andersen's syndrome: A distinct periodic paralysis, *Ann Neurol*, vol. 42, pp. 305-312
- Saperstein, D. S., Amato, A. A., & Barohn, R. J. 2001, Clinical and genetic aspects of distal myopathies, *Muscle Nerve*, vol. 24, pp. 1440-1450
- Selcen, D., & Engel, A. G. 2004, Mutations in myotilin cause myofibrillar myopathy, *Neurology*, vol. 62, pp. 1363-1371
- Selcen, D., & Engel, A. G. 2005, Mutations in ZASP define a novel form of muscular dystrophy in humans, *Ann Neurol*, vol. 57, pp. 269-276
- Selcen, D., Ohno, K., Engel, A. G. 2004, Myofibrillar myopathy: clinical, morphological and genetic studies in 63 patients, *Brain*, vol. 127, pp. 439-451
- Sewry, C. A., Naom, I., D'Alessandro, M., et al. 1997, Variable clinical phenotype in merosin-deficient congenital muscular dystrophy associated with differential immunolabelling of two fragments of the laminin alpha 2 chain, *Neuromusc Disord*, vol. 7, pp. 169-175
- Sillen, A., Sorensen, T., Kantola, I., et al. 1997, Identification of mutations in the *CACNLIA3* gene in 13 families of Scandinavian origin having hypokalemic periodic paralysis and evidence of a founder effect in Danish families, *Am J Med Genet*, vol. 69, pp. 102-106
- Sivakumar, K., & Dalakas, M. C. 1996, The spectrum of familial inclusion body myopathies in 13 families and a description of a quadriceps-sparing phenotype in non-Iranian Jews, *Neurology*, vol. 47, pp. 977-984
- Sivakumar, K., Semino-Mora, C., Dalakas, M. C. 1997, An inflammatory, familial, inclusion body myositis with autoimmune features and a phenotype identical to sporadic inclusion body myositis. Studies in three families, *Brain*, vol. 120, pp. 653-661
- Spencer, M. J., Tidball, J. G., Anderson, L. V., et al. 1997, Absence of calpain 3 in a form of limb-girdle muscular dystrophy (LGMD2A), *J Neurol Sci*, vol. 146, pp. 173-178
- Spuler, S., & Engel, A. G. 1998, Unexpected sarcolemmal complement membrane attack complex deposits on non-necrotic muscle fibers in muscular dystrophies, *Neurology*, vol. 50, pp. 41-46
- Stajich, J. M., Gilchrist, J. M., Lennon, F., et al. 1996, Confirmation of linkage of oculopharyngeal muscular dystrophy to chromosome 14q11.2-q13, *Ann Neurol*, vol. 40, pp. 801-804
- Sternberg, D., Maisonnobe, T., Jurkat-Rott, K., et al. 2001, Hypokalemic periodic paralysis type 2 caused by mutations at codon 672 I the muscle sodium channel gene SCN4A, *Brain*, vol. 124, pp. 1091-1099
- Tajsharghi, H., Thornell, L. E., Lindberg, C., et al. 2003, Myosin storage myopathy associated with a heterozygous missense mutation in MYH7, *Ann Neurol*, vol. 54, pp. 494-500
- Tan, E., Topaloglu, H., Sewry, C., et al. 1997, Late onset muscular dystrophy with cerebral white matter changes due to partial merosin deficiency, *Neuromusc Disord*, vol. 7, pp. 85-89
- Tawil, R., Forrester, J., Griggs, R. C., et al. 1996, Evidence for anticipation and association of deletion size with severity in facioscapulohumeral muscular dystrophy. The FSH-DY Group, *Ann Neurol*, vol. 39, pp. 744-748
- Tawil, R., Myers, G. J., Weiffenbach, B., & Griggs, R. C. 1995, Scapuloperoneal syndromes. Absence of linkage to the 4q35 FSHD locus, *Arch Neurol*, vol. 52, pp. 1069-1072
- Tawil, R., & Van Der Maarel, S. M. 2006, Facioscapulohumeral muscular dystrophy, *Muscle Nerve*, vol. 34, pp. 1-15
- Taylor, R. W., Schaefer, A. M., Barron, M. J., et al. 2004, The diagnosis of mitochondrial muscle disease, *Neuromusc Dis*, vol. 14, pp. 247-245
- Thompson, P. D., Clarkson, P., & Karas, R. H. 2003, Statin-associated myopathy, *JAMA*, vol. 289, pp. 1681-1690
- Thornton, C. A., Wymer, J. P., Simmons, Z., et al. 1997, Expansion of the myotonic dystrophy CTG repeat reduces expression of the flanking *DMAHP* gene, *Nat Genet*, vol. 16, pp. 407-409
- Twyman, R. S., Harper, G. D., & Edgar, M. A. 1996, Thoracoscaphic fusion in facioscapulohumeral dystrophy: clinical review of a new surgical method, *J Shoulder Elbow Surg*, vol. 5, pp. 201-205
- Udd, B., Krahe, R., Wallgren-Pettersson, C., et al. 1997, Proximal myotonic dystrophy—A family with autosomal dominant muscular dystrophy, cataracts, hearing loss and hypogonadism: heterogeneity of proximal myotonic syndromes? *Neuromusc Disord*, vol. 7, pp. 217-228
- Upadhyaya, M., Maynard, J., Rogers, M. T., et al. 1997, Improved molecular diagnosis of facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD): validation of the differential double digestion for FSHD, *J Med Genet*, vol. 34, pp. 476-479
- van der Knaap, M. S., Smit, L. M., Barth, P. G., et al. 1997, Magnetic resonance imaging in classification of congenital muscular dystrophies with brain abnormalities, *Ann Neurol*, vol. 42, pp. 50-59
- van der Kooi, A. J., Barth, P. G., Busch, H. F., et al. 1996, The clinical spectrum of limb girdle muscular dystrophy, a survey in The Netherlands, *Brain*, vol. 119, pp. 1471-1480



- van der Kooi, A. J., van Meegen, M., Ledderhof, T. M., et al. 1997, Genetic localization of a newly recognized autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy with cardiac involvement (*LGMD1B*) to chromosome 1q1 1-21, *Am J Hum Genet*, vol. 60, pp. 891-895
- van Reeuwijk, J., Janssen, M., van den Elzen, C., et al. 2005, POMT2 mutations cause alpha-dystroglycan hypoglycosylation and Walker Warburg syndrome, *J Med Genet*, vol. 42, pp. 907-912.
- Vasconcelos, O. M., Campbell, W. W. 2004, Dermatomyositis-like syndrome and HMG-CoA reductase inhibitor (statin) intake, *Muscle Nerve*, vol. 30, pp. 803-807
- Vogerd, M., Ricker, K., Ziemssen, F., et al. 2001, A sporadic case of rippling muscle disease caused by a de novo caveolin-3 mutation, *Neurology*, vol. 57, pp. 2273-2277
- Voskova-Goldman, A., Peier, A., Caskey, C. T., et al. 1997, DMD-specific FISH probes are diagnostically useful in the detection of female carriers of DMD gene deletions, *Neurology*, vol. 48, pp. 1633-1638
- Wallgren-Pettersson, C. 2005, Congenital myopathies, *Eur J Paediatr Neurol*, vol. 9, pp. 27-28
- Wallgren-Pettersson, C., & Laing, N. G. 2006, 138th ENMC Workshop: Nemaline myopathy, 20-22 May 2005, Naarden, The Netherlands, *Neuromusc Disord*, vol. 16, pp. 54-60
- Walsh, R. J., Kong, S. W., Yao, Y., et al. 2007, Type 1 Interferon-Inducible Blood Gene Expression is Present and Reflects Disease Activity in Dermatomyositis and Polymyositis, *Arthr Rheum*, in-press
- Walsh, R., & Amato, A. A. 2005, Toxic myopathies, *Neurol Clin*, vol. 23, pp. 397-428
- Weiler, T., Greenberg, C. R., Nylen, E., et al. 1996, Limb-girdle muscular dystrophy and Miyoshi myopathy in an aboriginal Canadian kindred map to LGMD2B and segregate with the same haplotype, *Am J Hum Genet*, vol. 59, pp. 872-878
- Weiler, T., Greenberg, C. R., Zelinski, T., et al. 1998, A gene for autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy in Manitoba Hutterites maps to chromosome region 9q31-q33: evidence for another limb-girdle muscular dystrophy locus, *Am J Hum Genet*, vol. 63, pp. 140-147
- Yoshida, A., Kobayashi, K., Manya, H., et al. 2001, Muscular dystrophy and neuronal migration disorder caused by mutations in a glycosyltransferase, POMGnT1, *Dev Cell*, vol. 1, pp. 717-724
- Zuchner, S., Nouredine, M., Kennerson, M., et al. 2005, Mutations in the pleckstrin homology domain of dynamin 2 cause dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth disease, *Nat Genet*, vol. 37, pp. 289-294
- Se puede encontrar una lista de **lecturas recomendadas** para este capítulo en [www.nicp.com](http://www.nicp.com).

www.medilibros.com

## Principios generales de investigación y tratamiento 2473

## Crisis epilépticas neonatales 2474

Diagnóstico 2474

Diferenciación entre crisis y movimientos no convulsivos 2474

Determinación de la causa subyacente 2474

Electroencefalografía 2475

Tratamiento 2475

Duración del tratamiento y resultado 2475

## Lesión cerebral hipóxico-isquémica en el recién nacido a término 2476

Diagnóstico 2476

Electroencefalografía y potenciales evocados corticales 2477

Parámetros metabólicos 2477

Neuroimagen 2477

Tratamiento 2478

Pronóstico 2479

Lesión cerebral hemorrágica e hipóxico-isquémica  
en el recién nacido prematuro 2480

Diagnóstico 2480

Patogénesis y tratamiento 2481

Pronóstico 2482

## Hemorragia intraventricular en el recién nacido a término 2482

## Infecciones del sistema nervioso central 2483

Meningitis neonatal 2483

Infecciones víricas y parasitarias 2484

Traumatismo mecánico en estructuras extracraneales, del sistema nervioso central  
y periférico 2485

Hemorragia intracraneal 2485

Hemorragia extracraneal 2486

Fracturas craneales 2486

Lesión de la médula espinal 2487

## Lesión traumática del sistema nervioso periférico 2487

Parálisis facial 2487

Lesión del plexo braquial 2487

Tratamiento 2488

## Efectos de fármacos y toxinas 2488

Efectos teratogénicos y retraso del crecimiento intrauterino 2488

Riesgo de hemorragia intracraneal 2488

Adicción pasiva y síndrome de abstinencia 2489

La mayor supervivencia de los recién nacidos prematuros como consecuencia de una mejor asistencia obstétrica y, especialmente, del tratamiento de la enfermedad respiratoria neonatal, ha centrado la atención en la morbilidad y mortalidad derivadas de las complicaciones neurológicas. El tratamiento adecuado de los problemas neurológicos de los recién nacidos debe basarse en los firmes principios de la ciencia básica, en condiciones humanas patológicas y experimentales, y en mecanismos fisiológicos y bioquímicos.

Los avances en evaluación fetal, sobre todo el uso de la ecografía en tiempo real (US) y resonancia magnética (RM), han aumentado el conocimiento del origen prenatal de numerosas alteraciones neurológicas detectadas en el recién nacido. En muchos casos, los métodos de evaluación fetal permiten realizar una exploración neurológica limitada del feto. El principal objetivo del tratamiento óptimo de los trastornos neurológicos que se manifiestan en el recién nacido es la intervención intrauterina para prevenir la lesión cerebral. El tratamiento óptimo exige la pericia de diversas disciplinas, tales como obstetricia, neonatología, genética, neurología y neurocirugía. La colaboración en equipo es el método más eficaz para tratar los problemas neurológicos de los neonatos, especialmente ante la toma de difíciles decisiones éticas.

En este capítulo se revisan los aspectos prácticos del diagnóstico y tratamiento de problemas neurológicos relativamente comunes del recién nacido encontrados por los neurólogos.

PRINCIPIOS GENERALES  
DE INVESTIGACIÓN Y TRATAMIENTO

No se puede insistir lo suficiente en la importancia de una anamnesis detallada y de una exploración neurológica en la evaluación del recién nacido con problemas neurológicos. Aunque el esquema general de la exploración neurológica utilizado en niños más mayores es aplicable a los recién nacidos, las observaciones deben interpretarse en función de los cambios maduracionales conocidos de diferentes edades gestacionales. La exploración no debe alargarse innecesariamente, en especial en prematuros, o recién nacidos a término médicamente inestables. Incluso una manipulación ordinaria puede contribuir a la hipoxemia, la hipertensión y la hipotensión.

La exploración neurológica con frecuencia se ve limitada por las enfermedades sistémicas asociadas y el uso de complejos sistemas de apoyo vital, especialmente en prematuros. Por tanto, la atención se ha

centrado en la determinación del papel de las técnicas neurodiagnósticas no invasivas complementarias para evaluar el daño neurológico en diversas edades gestacionales. La mayoría de pruebas neurodiagnósticas realizadas en niños mayores y adultos tienen aplicaciones clínicas en los recién nacidos.

CRISIS EPILÉPTICAS NEONATALES

Las crisis epilépticas en recién nacidos pocas veces son idiopáticas y puede considerarse que son la manifestación más habitual de una enfermedad neurológica importante en el recién nacido. Es esencial identificarlas rápidamente porque enfermedades subyacentes graves son con frecuencia la causa de las crisis epilépticas. Estas enfermedades requieren tratamiento porque pueden interferir en los cuidados de soporte, como la ventilación y la alimentación. En estudios experimentales se han observado un descenso de la concentración cerebral de glucosa durante crisis prolongadas, un aumento de la concentración cerebral de lactato y una secreción excesiva de aminoácidos excitatorios, que pueden interferir en la síntesis de ADN y, en consecuencia, en la proliferación, diferenciación glial y mielinización (Holmes y Ben-Ari, 2001). Aunque aún no se conocen las implicaciones de estos experimentos en recién nacidos humanos, estudios in vivo con espectroscopia por RM señalan su importancia al demostrar una asociación entre unos cocientes de fosfocreatina/fosfato inorgánico anormalmente bajos durante las crisis y las secuelas neurológicas a largo plazo.

Diagnóstico

En la Tabla 84.1 se resumen los tipos habituales de crisis neonatales. La base para la clasificación debería ser una combinación de alteraciones clínicas y electroencefalográficas (Sher, 2002). Las crisis no tienen una causa específica, aunque algunas se observan con más frecuencia con determinadas patologías subyacentes. Se producen crisis tónicas, que pueden representar una postura de descerebración, en hasta el 50% de los recién nacidos prematuros con hemorragia intraventricular (HIV) grave. Las crisis clínicas focales en el recién nacido a término se asocian más habitualmente a infarto cerebral o a lesión traumática focal, como una contusión cerebral.

Diferenciación entre crisis y movimientos no convulsivos

La monitorización simultánea con un electroencefalograma (EEG) y un registro de vídeo en recién nacidos con movimientos indicativos de «crisis sutiles» no ha mostrado descargas electrográficas constantes asociadas con el movimiento. Ello indica que los movimientos anormales pueden ser fenómenos de liberación del tronco encefálico no ictales más que crisis. De forma parecida, la postura extensora tónica de recién nacidos con HIV grave normalmente no se acompaña de descargas epileptiformes, y responde mal al tratamiento antiepiléptico. Las crisis mioclónicas, que pueden evolucionar a espasmos infantiles, con frecuencia tienen un pésimo resultado y deben diferenciarse de la mioclonía benigna neonatal del sueño que se produce en recién nacidos sanos.

La respuesta exagerada de sobresalto con frecuencia se confunde con crisis clónicas, especialmente porque ambos se producen en trastornos como encefalopatías hipóxico-isquémicas o metabólicas y en la abstinencia por drogas. La ausencia de movimientos oculares asociados y la presencia de sensibilidad a los estímulos diferencia las crisis epilépticas del nerviosismo. El temblor es el movimiento predominante que se detiene con la flexión pasiva de la extremidad afectada.

Determinación de la causa subyacente

El diagnóstico de la causa subyacente permite realizar un tratamiento específico y una predicción más precisa del resultado (Tekgul et al, 2006). En la Tabla 84.2 se resumen las principales causas de las crisis epilépticas neonatales, el momento de aparición habitual y el pronóstico. Las crisis con frecuencia están causadas por diversos factores (p. ej., combinación de hemorragia intracraneal, trastorno metabólico y lesión hipóxico-isquémica). Las epilepsias genéticas benignas raramente se inician en el período neonatal; el único caso es la epilepsia neonatal familiar benigna, un rasgo autosómico dominante del que se han identificado dos loci cromosómicos separados en el cromosoma 20, que codifica un canal de potasio, y en el cromosoma 8 (Franzoni et al, 2005; Specchio y Vigeveno, 2006).

TABLA 84.1 Tipos de crisis convulsivas neonatales		
TIPOS DE CRISIS NEONATALES	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	DISTRIBUCIÓN POR EDAD
Sutiles	Desviación ocular, parpadeo, mirada fija Movimientos repetitivos de boca y lengua Apnea Pedaleo, postura tónica de las extremidades	Prematuros y a término
Tónicas: focales o generalizadas	Extensión tónica de las extremidades Flexión tónica de las extremidades superiores, extensión de las piernas	Principalmente prematuros
Clónicas: multifocales o focales	Movimientos multifocales, clónicos, sincrónicos o asincrónicos de las extremidades Progresión no ordenada Movimientos clónicos localizados en las extremidades Consciencia conservada con frecuencia	Principalmente a término
Mioclónicas: focales, multifocales o generalizadas	Sacudidas en flexión sincrónicas aisladas o múltiples de extremidades superiores más que inferiores	Infrecuente

TABLA 84.2 Principales causas de las crisis neonatales: manifestaciones clínicas y resultados

CAUSA	EDAD DE INICIO MÁS COMÚN	INCIDENCIA RELATIVA		RESULTADO (% DE DESARROLLO NORMAL)
		PREMATUROS	A TÉRMINO	
Encefalopatía hipóxico-isquémica	< 3 días	+++	+++	50
Hemorragia intracraneal				
Hemorragia intraventricular	< 3 días	++		<10
Hemorragia subaracnoidea primaria	< 1 día			90
Hipoglucemia	< 2 días	+	+	50
Hipocalcemia				
Inicio temprano	23 días	+	+	50
Inicio tardío	> 7 días		+	100
Infección intracraneal				
Meningitis bacteriana	> 3 días	++	++	50
Intrauterina vírica	> 3 días	++	++	<10
Defectos del desarrollo	Variable	++	++	0
Abstinencia de fármacos y drogas	< 3 días	+	+	Desconocido

+++; más común; ++; no tan común; +; menos común.

Reproducido con permiso de: Volpe, J. J. 2000, *Neurology of the Newborn*, 4.ª ed., WB Saunders, Philadelphia.

## Electroencefalografía

La electroencefalografía, especialmente la monitorización continua del EEG (cuando es posible), es muy útil en el diagnóstico de las crisis neonatales, especialmente en recién nacidos con parálisis de la ventilación y en los que se sospechan crisis sutiles. El EEG de amplitud integrada es una nueva técnica que puede ayudar a detectar crisis electrográficas sutiles (Shany et al, 2006). Los EEG de las crisis neonatales muestran puntas focales o multifocales u ondas en pico y descargas monorrítmicas focales. En recién nacidos prematuros es normal encontrar ondas agudas, que no deben confundirse con la actividad epiléptica. Asimismo, el patrón alternante del sueño tranquilo en lactantes normales a término, con conservación de la reactividad normal de baja amplitud entre salvas, debe distinguirse del patrón anormal de brote-supresión, con largos períodos de supresión del voltaje o ausencia de actividad entre salvas de puntas y ondas lentas de alto voltaje (Biagioni et al, 1998).

El EEG interictal puede tener valor pronóstico. La supresión grave de la actividad de fondo, esté o no interrumpida por salvas de alta amplitud, se asocia a un resultado anómalo en más del 90% de los pacientes. Por el contrario, la actividad de fondo normal se asocia a un buen pronóstico.

## Tratamiento

Las crisis neonatales requieren tratamiento urgente. Una vez establecidas una ventilación y una perfusión adecuadas, se determina la glucemia. Si la concentración de glucosa es baja, debe administrarse dextrosa al 10% en dosis de 2 ml/kg. En ausencia de hipoglucemia debe iniciarse tratamiento inmediato con antiepilépticos, tal y como se describe en la Tabla 84.3. Al mismo tiempo deben estudiarse otras causas subyacentes e iniciar un tratamiento específico siempre que sea posible.

El fenobarbital solo controla las crisis en la mayoría de recién nacidos si se administra en dosis adecuadas (una dosis de carga de como máximo 40 mg/kg). En crisis continuadas se administran 20 mg/kg de fenitoína. La fosfenitoína, que se convierte en fenitoína,

no se ha evaluado ampliamente en recién nacidos, aunque los primeros datos indican que la tasa de conversión es idéntica a la observada en niños más mayores. Las crisis normalmente responden a dosis de carga intravenosas de fenobarbital y fenitoína. Si estos fármacos fallan, pueden utilizarse otros antiepilépticos (diazepam, lorazepam y primidona), aunque no se recomiendan como fármacos de primera línea (Rennie y Boylan, 2003; Wirrell, 2005).

El fenobarbital puede suprimir las crisis causadas por hipocalcemia, y una respuesta favorable no excluye este diagnóstico. Aproximadamente el 50% de los recién nacidos con hipocalcemia también tienen hipomagnesemia, que requiere tratamiento específico.

La deficiencia de piridoxina es una causa rara de crisis neonatales y debe considerarse siempre que no se determine ninguna otra causa. La mayoría de lactantes tienen un patrón paroxístico inhabitual en el EEG, con salvas generalizadas de actividad sincrónica de alto voltaje de puntas entremezcladas de 1-4 Hz y ondas en pico. El diagnóstico de la deficiencia de piridoxina no puede excluirse por la ausencia de respuesta a una gran dosis de piridoxina intravenosa con un registro EEG concurrente; más bien deben administrarse dosis altas (50-100 mg diarios) por vía oral durante varios días.

El síndrome por deficiencia de Glut-1 es otra causa infrecuente de epilepsia y de retraso de desarrollo mayor asociado a hipoglicorraquia, que puede tener consecuencias para el tratamiento, en cuanto a que la dieta cetogénica puede ser eficaz para controlar las crisis epilépticas (Moers et al, 2002).

## Duración del tratamiento y resultado

No se ha establecido la duración óptima del tratamiento de mantenimiento para crisis neonatales, que depende del riesgo de recurrencia, la causa subyacente (v. Tabla 84.3), la exploración neurológica y el EEG (Wirrell, 2005). La fenitoína normalmente se suspende al interrumpir el tratamiento intravenoso, porque es difícil mantener concentraciones séricas adecuadas de fenitoína oral en el recién nacido. Si las crisis han cesado y la exploración neurológica y el EEG son normales, el fenobarbital puede suspenderse antes del alta hospitalaria.

TABLA 84.3 Tratamiento de las crisis neonatales		
I. Asegurar una ventilación y una perfusión adecuadas		
II. Empezar el tratamiento de trastornos metabólicos específicos (si existen)		
Hipoglucemia: glucosa (solución al 10%)	TRATAMIENTO AGUDO 2 ml/kg i.v. (0,2 g/kg)	TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO Hasta 8 mg/kg/min i.v.
Hipocalcemia: gluconato cálcico (solución al 5%)	4 ml/kg i.v. (Nota: monitorizar el ritmo cardíaco)	500 mg/kg/24 h v.o.
Hipomagnesemia: sulfato magnésico (solución al 50%)	0,2 ml/kg i.m.	0,2 ml/kg/24 h i.m.
Deficiencia de piridoxina: piridoxina	50-100 mg i.v.	100 mg diarios v.o. durante 2 semanas
III. Empezar tratamiento antiepiléptico		
	TRATAMIENTO AGUDO	TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO (EMPEZAR 12 H DESPUÉS DE LA DOSIS DE CARGA)
Fenobarbital	20 mg/kg i.v. si es necesario, 5-25 mg/kg i.v. adicionales en alícuotas de 5 mg/kg (Nota: monitorizar la presión arterial y la respiración)	4-6 mg/kg/24 h i.v./i.m./v.o.
Fenitoína*	2 dosis de 10 mg/kg i.v., diluidas en solución salina normal (Nota: monitorizar la frecuencia y el ritmo cardíacos)	5-10 mg/kg/24 h i.v.
Lorazepam	0,05-0,10 mg/kg i.v.	

\*Fosfenitoína puede ser la forma preferida de la fenitoína.  
i.v.: intravenoso; i.m.: intramuscular; v.o.: oral.

Si el fenobarbital se continúa después del alta, deberá considerarse su interrupción 1 mes después en función del estado neurológico y del EEG. El fenobarbital puede interrumpirse en un lactante con una exploración anómala si el EEG no muestra actividad epileptiforme. Los potenciales efectos perjudiciales del fenobarbital en el desarrollo del cerebro son un problema. Los lactantes deben tratarse con fenobarbital durante el tiempo más breve posible.

LESIÓN CEREBRAL HIPÓXICO-ISQUÉMICA EN EL RECIÉN NACIDO A TÉRMINO

La encefalopatía hipóxico-isquémica es consecuencia de un aporte reducido de oxígeno al cerebro y de un acúmulo excesivo de metabolitos, como lactato, radicales libres y aminoácidos excitotóxicos. Es la principal causa de morbilidad y mortalidad en lactantes prematuros y a término. A continuación se habla sobre la lesión hipóxico-isquémica en el recién nacido prematuro, junto con la HIV (véase Lesión cerebral hemorrágica e hipóxico-isquémica en el recién nacido prematuro más adelante en este capítulo). En este apartado sólo se habla de la lesión hipóxico-isquémica en el recién nacido a término. En el Capítulo 61 se ofrece un abordaje racional al diagnóstico y el tratamiento de la encefalopatía isquémico-hipóxica del recién nacido. Debido a que la mayoría de las lesiones hipóxico-isquémicas del cerebro en lactantes a término se producen antes y durante el parto, la prevención depende principalmente de un tratamiento obstétrico óptimo. Los avances en monitorización de la frecuencia cardíaca fetal, evaluación de los movimientos fetales y el uso del perfil biofísico y de la gasometría del cuero cabelludo, ayudan a reducir la incidencia y la gravedad de la encefalopatía hipóxico-isquémica aguda.

Diagnóstico

Debido a que la asfisia es un acontecimiento principalmente intrauterino, deben documentarse cuidadosamente los factores de riesgo maternos y las alteraciones del parto. Una anamnesis minuciosa también aportará información más precisa sobre el tipo de lesión, que, a su vez, indica un patrón específico de lesión cerebral. La asfisia total aguda puede causar un daño desproporcionado en tálamos, ganglios basales y núcleos del tronco encefálico, mientras que una asfisia parcial prolongada lesiona principalmente la corteza cerebral y la sustancia blanca subcortical (Miller et al, 2005; Roland et al, 1998).

Las manifestaciones iniciales de la asfisia grave son disminución de la consciencia, respiración periódica (por disfunción bilateral hemisférica), hipotonía y crisis epilépticas. Cuando el daño hipóxico-isquémico es de tipo agudo/casi total, puede producirse una disfunción del tronco encefálico. En 12-24 horas puede producirse un aumento aparente de la consciencia, aunque las crisis empeoran y puede observarse apnea. Entre las 24 y 72 horas de vida el nivel de consciencia empeora y pueden evidenciarse alteraciones del tronco encefálico. Esta evolución se corresponde con el desarrollo de la máxima presión intracraneal. A las 72 horas los lactantes que sobreviven muestran estupor continuado (aunque en disminución), tono anormal y disfunción del tronco encefálico con alteraciones en la succión y la deglución. Se detectan patrones específicos de debilidad relacionados con la distribución del daño neuronal (Tabla 84.4). En la Tabla 84.5 se resume el perfil temporal del cuadro clínico de la encefalopatía hipóxico-isquémica en el recién nacido a término.

La clasificación de la encefalopatía hipóxico-isquémica en leve, moderada y grave es útil para predecir el pronóstico. La encefalopatía leve se caracteriza por un aumento de la irritabilidad, reflejos de



TABLA 84.4 Patrones neuropatológicos de lesión cerebral hipóxico-isquémica neonatal y correlación clínica		
PATRÓN DE LESIÓN	LESIÓN NEUROPATOLÓGICA	MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN EL PERIODO NEONATAL
Necrosis neuronal selectiva	Sustancia blanca cortical, cortical Núcleos del tronco encefálico, tálamo, ganglios basales	A término: coma, crisis epilépticas, hipotonía Término > prematuro: alteraciones oculomotoras, succión y deglución anómalas
Parasagital	Corteza cerebral, sustancia blanca subcortical en regiones parasagitales	A término: debilidad de extremidades proximales, superiores > inferiores
Lesión de la sustancia blanca de la prematuridad	Sustancia blanca circunventricular y difusa	Prematuros: desconocidas (probablemente debilidad de extremidades inferiores)
Focal/multifocal	Corteza cerebral unilateral o bilateral y sustancia blanca subcortical	Prematuros y a término: hemiparesia variable/tetraparesia, respuestas reflejas estereotipadas, de no habituación

TABLA 84.5 Manifestaciones clínicas de la encefalopatía hipóxico-isquémica grave				
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	TIEMPO DESPUÉS DE LA LESIÓN			
	0-12 h	12-24 h	24-72 h	72 h
Crisis	++	+++	++	±
Aumento de la presión intracraneal (a término)		±	+++	
Estupor/coma	+++	++	+++	±
Apnea	+ (respiración periódica)	++	+++	±
Respuestas anómalas pupilares/oculomotoras		±	++	
Hipotonía	+++	+++	+++	++
Debilidad de las extremidades	++	±	+	++
Proximales, superiores > inferiores (a término)	±	±	±	±
Hemiparesia	±	±	±	±
Extremidades inferiores (prematuros)	±	±	±	±
Datos electroencefalográficos	Amplitud (frecuencia de supresión)	Patrón periódico, ± actividad multifocal en pico	Patrón periódico prominente + supresión de más voltaje, patrón isoelectrico	

±: posiblemente presente; +: presente; ++: más común; +++: aún más común.

Moro y tendinosos exagerados e hiperreactividad simpática. La recuperación normalmente se completa en 2 días, y no tiene secuelas a largo plazo. La encefalopatía moderada con letargia, hipotonía, reflejos disminuidos y crisis se asocia a un riesgo de resultado anómalo del 20-40%. Los lactantes con encefalopatía grave con coma, flaccidez muscular, disfunción del tronco encefálico y autonómica, crisis y posible aumento de la presión intracraneal mueren o sobreviven con trastornos neurológicos graves.

### Electroencefalografía y potenciales evocados corticales

La encefalopatía hipóxico-isquémica es la causa individual más importante de crisis en recién nacidos prematuros y a término. Las crisis asociadas a encefalopatía moderada o grave empiezan en las 24 horas siguientes a la lesión original y son especialmente difíciles de controlar. El patrón de la actividad de fondo del EEG puede tener consecuencias pronósticas. Por tanto, los lactantes con un EEG normal 1 semana después de la lesión inicial normalmente tienen buen pronóstico.

La utilidad de los potenciales evocados visuales, auditivos y somatosensitivos en el diagnóstico y pronóstico de la encefalopa-

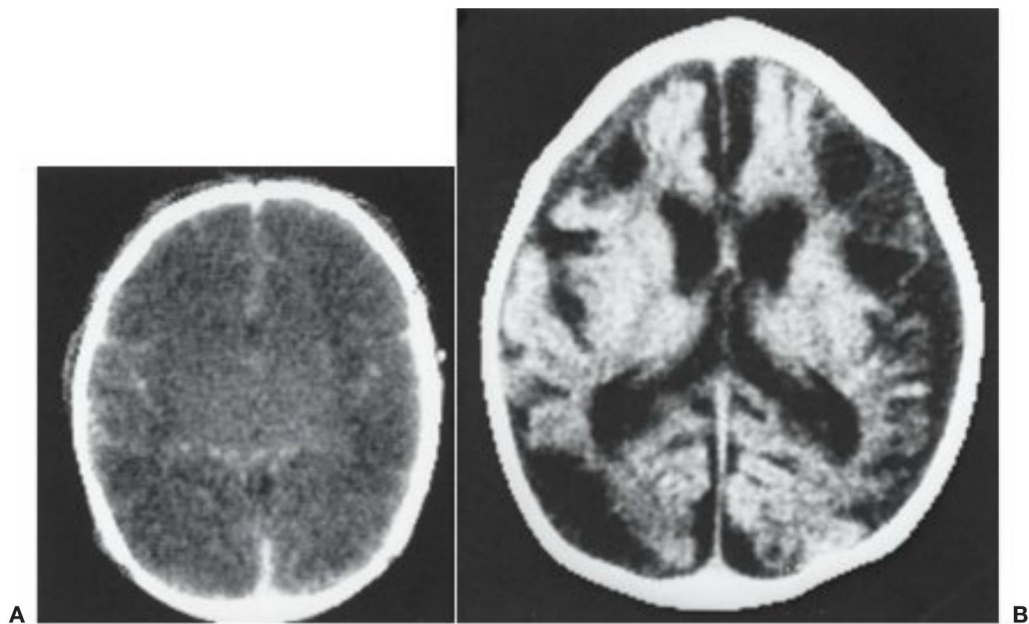
tía hipóxico-isquémica es más limitada (v. Capítulo 35A), aunque las respuestas evocadas visuales pueden intervenir en el diagnóstico de la leucomalacia circunventricular (LCV) y las respuestas evocadas auditivas, en el diagnóstico de la lesión del tronco encefálico.

### Parámetros metabólicos

Hipoglucemia, hipocalcemia, hiponatremia (secreción inadecuada de hormona antidiurética) y acidosis láctica pueden contribuir al síndrome neurológico de la encefalopatía hipóxico-isquémica. Los trastornos metabólicos que no se corrigen pueden empeorar el daño cerebral (Hanrahan et al, 1998).

### Neuroimagen

La neuroimagen tiene un valor fundamental para localizar y cuantificar el daño cerebral. La resonancia magnética (RM) y la tomografía computarizada (TC) en el recién nacido a término (Figs. 84.1 y 84.2) y la ecografía en el recién nacido prematuro son especialmente valiosas. Aunque la RM ha sustituido a la TC en muchos casos,



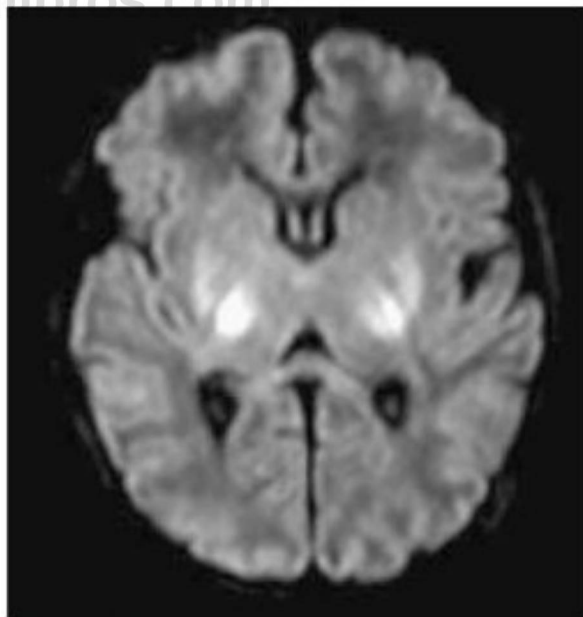
**FIGURA 84.1** Tomografía computarizada de un recién nacido a término con asfixia grave. A, La Imagen a los 3 días de vida muestra atenuación difusa baja. B, La Imagen a los 5 meses muestra anchos surcos y ventrículos dilatados compatibles con atrofia generalizada grave.

aún tiene un papel significativo en la evaluación de la lesión cerebral hipóxico-isquémica aguda, especialmente en recién nacidos que no pueden tolerar el tiempo prolongado necesario para realizar la RM. La atenuación disminuida en una TC realizada a los 3-5 días de vida muestra la gravedad máxima del daño cerebral hipóxico-isquémico agudo en el recién nacido a término (v. Fig. 84.1). La delineación anatómica más precisa de la lesión cerebral leve o la afectación selectiva del tálamo y de los ganglios basales o el cerebelo pueden evaluarse de forma más precisa por RM después del episodio hipóxico-isquémico (Boichot et al, 2006; Groenendaal et al, 2006; Huppi, 2002) (v. Fig. 84.2). Las técnicas de RM más avanzadas pueden ser especialmente útiles; por ejemplo, la RM de difusión permite hacer un diagnóstico más precoz del daño (Inder et al, 1999; Rutherford et al, 2004) y la RM volumétrica permite realizar una evaluación cuantitativa de la pérdida de tejido cerebral.

Varias técnicas también aportan datos clínicos de las alteraciones funcionales de la lesión cerebral hipóxico-isquémica del recién nacido. Por ejemplo, la tomografía por emisión de positrones, la tomografía computarizada por emisión de fotón único y la espectroscopia cercana al infrarrojo muestran alteraciones de la perfusión cerebral, y la espectroscopia por RM muestra niveles cerebrales reducidos de fosfatos de alta energía en lactantes asfixiados (Cady, 2001).

### Tratamiento

El tratamiento óptimo empieza dentro del útero con medidas para prevenir el daño hipóxico-isquémico. Los fetos de riesgo deben identificarse pronto, monitorizarse de forma seriada (discutido anteriormente) y considerarse candidatos a parto por cesárea si persisten los



**FIGURA 84.2** Imagen de resonancia magnética potenciada por difusión de un recién nacido a término después de un daño hipóxico-isquémico casi total; obsérvese la señal aumentada secundaria a la difusión restringida en los núcleos lentiformes posteriores y tálamos laterales ventrales.