

Fig. 611.5 Algoritmo para el abordaje del niño con sospecha de un trastorno convulsivo.

Tabla 611.7 Deportes y consideraciones especiales para los niños con epilepsia\*

SITUACIÓN CLÍNICA	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3
Crisis agudas sintomáticas (una o más)	Permitido	A discreción del neurólogo	A discreción del neurólogo
Una crisis no provocada	Permitido	Permitido si libre de crisis >12 meses	Permitido si libre de crisis >12 meses
Libre de crisis >12 meses	Permitido	Permitido	Permitido
Crisis relacionadas con el sueño	Permitido	A discreción del neurólogo	A discreción del neurólogo
Crisis sin alteración de la conciencia	Permitido	A discreción del neurólogo	No recomendado
Crisis con alteración de la conciencia	A discreción del neurólogo	A discreción del neurólogo	No recomendado
Epilepsia resuelta sin crisis en >10 años y sin FAE >5 años	Permitido	Permitido	Permitido
Retirada de medicación	A discreción del neurólogo	A discreción del neurólogo	A discreción del neurólogo

\*Debe individualizarse el consejo específico, dependiendo de la situación clínica del paciente. Grupo 1: deportes de riesgo bajo. Grupo 2: deportes de riesgo moderado. Grupo 3: deportes de riesgo alto. Consultese el capítulo para más detalles sobre la definición de cada grupo.

Modificada de Capovilla G, Kaufman KR, Perucca E, et al: Epilepsy, seizures, physical exercise, and sports: a report from the ILAE Task Force on Sports and Epilepsy, *Epilepsia* 57:6-12, 2016.

comercializan equipos de detección de crisis epilépticas que utilizan sensores de movimiento situados debajo del colchón o se llevan en la muñeca para la detección de las crisis. Algunos son decepcionantes e ineficaces a la hora de detectar las crisis, mientras que los datos de otros equipos son alentadores, pues pueden ser útiles para detectar la mayoría de las crisis tónico-clónicas generalizadas durante el sueño; la mayoría no se han estudiado rigurosamente. Aún está por demostrar que estas medidas puedan reducir los casos de

**muerte súbita inesperada en la epilepsia (MSIE)** y los progenitores deben evitar una actitud excesivamente protectora para no influir negativamente en la psicología del niño. Se debe proporcionar información sobre qué hacer en caso de crisis, sobre la elección entre aplicar un tratamiento o no, y referente a los fármacos y sus efectos secundarios, así como sobre las complicaciones potenciales de la epilepsia y, si el niño tiene la edad suficiente, también debe recibir esta información.

## MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

Los FAE reducen la excitabilidad al interferir con los canales iónicos del sodio, el potasio o el calcio mediante la reducción de la liberación o función de neurotransmisores excitadores, o por el incremento de la inhibición GABAérgica (fig. 611.6). La mayoría de los medicamentos tienen múltiples mecanismos de acción y el mecanismo exacto responsable de su actividad en la epilepsia humana no suele comprenderse por completo. A menudo, los fármacos que actúan sobre los canales de sodio son eficaces contra las crisis parciales y los que actúan sobre los canales de calcio de tipo T son eficaces contra las crisis de ausencia. Los canales de sodio activados por voltaje se bloquean por felbamato, valproato, topiramato, carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, difenilhidantoína, rufinamida, lacosamida y zonisamida. Los canales de calcio de tipo T, que se encuentran en la región del tálamo, se bloquean por valproato, zonisamida y ethosuximida. Los canales de calcio activados por voltaje se inhiben por gabapentina, pregabalina, lamotrigina y felbamato. Los canales de calcio de tipo N se inhiben por levetiracetam. La ezogabina/retigabina abre los canales de potasio activados por voltaje KCNQ/Kv7, aunque ha sido retirada del mercado.

Los receptores GABA<sub>A</sub> se activan por fenobarbital, benzodiazepinas, topiramato, felbamato y levetiracetam. La tiagabina, debido a su unión a los transportadores de GABA 1 (GAT-1) y 3 (GAT-3), es un inhibidor de la recaptación de GABA. Los niveles de GABA se incrementan por vigabatrina a través de su inhibición irreversible de las GABA transaminasas. El valproato inhibe las GABA transaminasas, actúa sobre los receptores

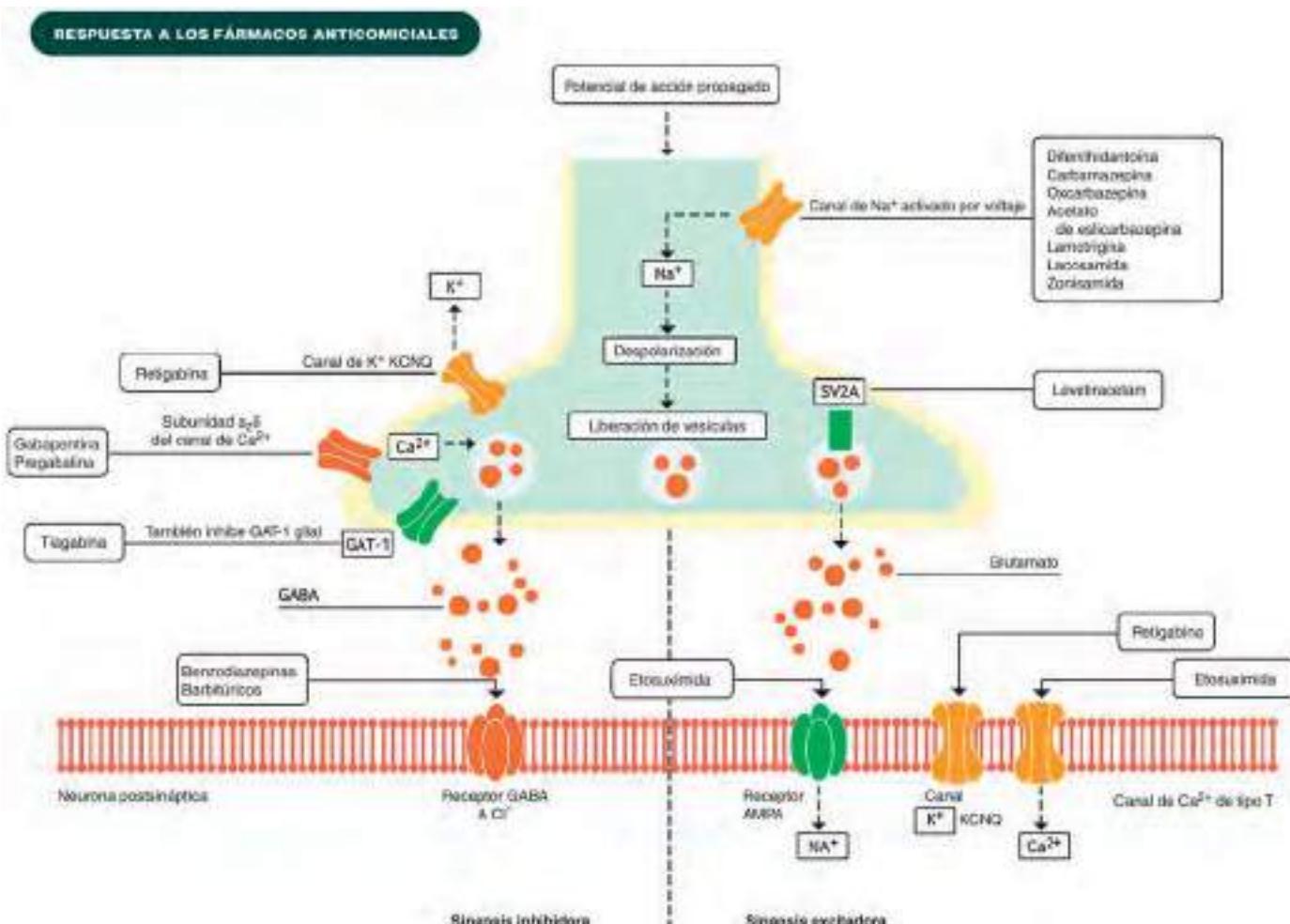
presinápticos GABA<sub>B</sub> (al igual que la gabapentina) y activa la ácido glutámico descarboxilasa (la enzima que sintetiza GABA).

La transmisión glutamatergica se reduce por el felbamato que bloquea el NMDA y el AMPA (ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propionico)/receptores de kainato. El topiramato también bloquea los receptores de AMPA/kainato. El levetiracetam y brivaracetam se unen a la proteína SV2A de la vesícula presináptica presente en todas las vesículas de neurotransmisores y, posiblemente, inhibe la liberación presináptica de neurotransmisores de una manera dependiente del uso. El perampanel bloquea los receptores AMPA de glutamato.

## ELECCIÓN DEL FÁRMACO SEGÚN EL TIPO DE CRISIS Y EL SÍNDROME EPILÉPTICO

El tratamiento farmacológico debe basarse en el tipo de crisis y el síndrome epiléptico, así como en otros factores individuales. En general, los **fármacos de primera elección** para las crisis y epilepsias focales son la oxcarbazepina y el levetiracetam; para las crisis de ausencia, la ethosuximida; para la epilepsia mioclónica juvenil, o valproato (menos en mujeres debido a sus efectos adversos hormonales y fetales); otras elecciones incluyen levetiracetam (que generalmente es el primer fármaco que se usa en otras crisis generalizadas primarias), lamotrigina, zonisamida, topiramato y perampanel. Existe una controversia significativa sobre estas elecciones y el tratamiento siempre debe individualizarse (v. Elección del fármaco: otras consideraciones).

El mejor tratamiento del **síndrome de West** es la terapia hormonal, bien la forma de inyecciones de ACTH o, posiblemente, de esteroides orales. Hay



**Fig. 611.6** Mecanismos de acción de los FAE que actúan de forma diversa, sobre todo la modulación de los canales iónicos activados por voltaje, la potenciación del GABA y la inhibición del glutamato. Los FAE autorizados tienen efectos sobre las terminaciones nerviosas inhibidoras (lado izquierdo) y excitadoras (lado derecho). La eficacia antiepiléptica en ensayos clínicos de la mayoría de estos fármacos como tratamiento complementario inicial no difiere en gran medida, lo que indica que se puede obtener una actividad antiepiléptica aparentemente similar mediante mecanismos dirigidos contra diversas dianas. Sin embargo, los mecanismos de acción supuestos solo se han determinado después de descubrir los efectos antiepilépticos; el descubrimiento de fármacos dirigido por el mecanismo solo ha desempeñado un papel menor. AMPA, ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propionico; GABA, ácido  $\gamma$ -aminobutírico; GAT-1, transportador de GABA dependiente de sodio y dependiente de cloruro 1; SV2A, glucoproteína de vesícula sináptica 2A. (De Schmidt D, Schachter SC: Drug treatment of epilepsy in adults, BMJ 348:bmj.g254, 2014.)

varios protocolos que varían en cuanto a la dosis desde alta hasta intermedia o baja). La pauta recomendada de ACTH (80 mg/ml) es una dosis diaria de 150 unidades/m<sup>2</sup> (divididas en dos inyecciones intramusculares diarias de 75 unidades/m<sup>2</sup>) que se administra durante un periodo de 2 semanas con una disminución gradual de la dosis a lo largo de otras 2 semanas (30 unidades/m<sup>2</sup> por la mañana durante 3 días, 15 unidades/m<sup>2</sup> por la mañana durante 3 días, 10 unidades/m<sup>2</sup> por la mañana durante 3 días y 10 unidades/m<sup>2</sup> en mañanas alternas durante 6 días y después suspender). La respuesta suele observarse en los primeros 7 días. Durante el periodo de reducción de dosis de cualquiera de las pautas, puede producirse una recidiva. Puede tratarse mediante el aumento de la dosis hasta la cantidad previamente eficaz durante 2 semanas y luego reiniciar el descenso. También puede utilizarse ACTH sintética (tetracosactido/cosintropina) tanto tiempo como si se elige el preparado de acción prolongada (depot). La prednisolona oral a dosis elevadas es una alternativa de menor coste a la ACTH y no requiere que los familiares aprendan a administrar inyecciones intramusculares; no obstante puede ser de eficacia inferior.

Se suele realizar un EEG de vigilia y de sueño 1, 2 y 4 semanas después del inicio de la terapia hormonal para monitorizar la respuesta del paciente, con el fin de que desaparezca la hipsarritmia en el EEG y de interrumpir las crisis epilépticas. Los efectos secundarios, que son más frecuentes con las dosis más altas, consisten en hipertensión, desequilibrio electrolítico, infecciones, hiperglucemia y/o glucosuria y úlceras gástricas. Es recomendable el tratamiento preventivo con un antagonista H<sub>2</sub> o con un inhibidor de la bomba de protones mientras el paciente reciba tratamiento hormonal. También están contraindicadas las vacunas con virus vivos y otras vacunas no son eficaces durante el tratamiento con ACTH y esteroides debido a los efectos inmunosupresores de estos agentes hormonales. Por tanto, no se administran vacunas durante el tratamiento hormonal y el periodo siguiente (habitualmente ≤3 meses tras la última dosis).

La vigabatrina puede usarse como fármaco de primera elección para los **espasmos del lactante** en pacientes con esclerosis tuberosa y es la segunda elección si el tratamiento hormonal ha sido ineficaz en otros casos. Su principal efecto secundario es la toxicidad retiniana, que se observa en alrededor del 30% de los pacientes, con más frecuencia si el fármaco se utiliza más de 6 meses, con los consiguientes defectos del campo visual que persisten a pesar de retirar el fármaco. El nivel de evidencia de su eficacia es más débil que para la ACTH, pero más fuerte que para otros fármacos alternativos. La evidencia emergente sugiere que el tratamiento dual con vigabatrina y terapia hormonal al inicio de los espasmos puede ser superior al de la terapia hormonal aislada. La dieta cetogena probablemente es el tratamiento de tercera línea. Las opciones de tratamiento subsiguiente para los espasmos incluyen valproato, benzodiazepinas como nitrazepam y clonazepam, topiramato, lamotrigina, zonisamida y piridoxina, e inmunglobulina intravenosa (IGIV). Ninguno de estos fármacos alternativos ofrece resultados uniformemente satisfactorios. Sin embargo, son útiles para disminuir la frecuencia y la gravedad de las crisis en los pacientes con espasmos infantiles sintomáticos y como tratamiento adyuvante en pacientes con espasmos infantiles idiopáticos que no responden por completo a la ACTH o la vigabatrina.

El **síndrome de Lennox-Gastaut** es otro síndrome epiléptico difícil de tratar. El tratamiento de las crisis del síndrome varía según el tipo de crisis predominante. Para las caídas súbitas (crisis tónicas, atónicas o mioclónicas astáticas), el clobazam, el valproato, la lamotrigina, el topiramato, el felbamato y la rufinamida se consideran eficaces. El felbamato se utiliza como fármaco de último recurso por su toxicidad potencial. Estos fármacos también podrían controlar otros tipos de crisis (parciales, tónico-clónicas generalizadas, ausencias atípicas, tónicas de otro tipo, mioclónicas). Para los pacientes en quienes predominan las crisis de ausencia atípicas, el valproato, la lamotrigina o la etosuximida suelen ser medicamentos adecuados porque son relativamente menos tóxicos que muchos de los fármacos alternativos. El clonazepam suele ser útil, pero produce una sedación significativa, hiperactividad y babeo, y muchas veces se desarrolla tolerancia a sus efectos antiepilepticos en unos pocos meses. Por consiguiente, en el síndrome de Lennox-Gastaut o en otros síndromes epilépticos farmacorresistentes, el clonazepam suele utilizarse como fármaco de rescate para las crisis epilépticas agrupadas (preparación en comprimido dispersible) o como terapia puente durante unos pocos días hasta que los cambios de dosis de la medicación de base hagan efecto. En los casos refractarios de síndrome de Lennox-Gastaut y epilepsias relacionadas puede emplearse dieta cetogena, zonisamida, levetiracetam, acetazolamida, metosuximida, corticoides o IGIV.

El **síndrome de Dravet** se suele tratar con benzodiazepinas como clobazam y con valproato. La dieta cetogena también puede ser útil en pacientes con este síndrome, incluidos los casos con estado refractario. El estiripentol, que está disponible en algunos países, es útil, sobre todo, combinado con valproato y clobazam, pero se debe ajustar su posología, porque el estiri-

pento puede aumentar la concentración de clobazam y el valproato puede aumentar los niveles de estiripentol. Otros fármacos son la zonisamida y el topiramato. Se ha descrito que la lamotrigina, carbamazepina, oxcarbazepina y fenitoína agravan las crisis en el síndrome de Dravet. Se sospecha que el uso de barbitúricos durante el estado epiléptico en este síndrome se asocia con resultados adversos; por consiguiente, en estos casos deben considerarse tratamientos agudos alternativos.

La FDA ha aprobado recientemente el cannabidiol para el tratamiento de crisis asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut o al síndrome de Dravet en pacientes >2 años. La dosis de inicio es de 2,5 mg/kg dos veces al día (5 mg/kg/día). Tras una semana, habitualmente se aumenta a una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día). Si se tolera y fuera necesario, puede aumentarse la dosis hasta 10 mg/kg dos veces al día (20 mg/kg/día). Se presenta como solución oral (100 mg/ml).

Las **crisis de ausencia** suelen tratarse al principio con etosuximida, que es tan eficaz, pero menos tóxica que el valproato; ambos son más eficaces que la lamotrigina (la cual tiene menos efectos adversos que el valproato). Los fármacos alternativos de primera elección son la lamotrigina y el valproato, sobre todo si coexisten crisis tónico-clónicas generalizadas con las crisis de ausencia, porque estos dos fármacos son eficaces contra estas últimas crisis, mientras que la etosuximida no lo es. Los pacientes refractarios a la etosuximida aún podrían responder al valproato o la lamotrigina. En las crisis de ausencia, el EEG suele ser útil para monitorizar la respuesta al tratamiento y a menudo es más sensible que las observaciones de los progenitores para detectar estos ataques. El EEG se suele normalizar cuando se consigue el control completo de las crisis. Esto no suele ser cierto para las epilepsias parciales. Otros fármacos que pueden utilizarse para las crisis de ausencia son acetazolamida, zonisamida o clonazepam.

El mejor tratamiento de las **epilepsias mioclónicas benignas** suele ser el valproato, sobre todo cuando los pacientes tienen crisis tónico-clónicas generalizadas y de ausencia asociadas. La zonisamida, el clonazepam, la lamotrigina y el topiramato son alternativas.

Las **epilepsias mioclónicas graves** se tratan con fármacos eficaces para el síndrome de Lennox-Gastaut, como topiramato, clobazam, valproato y zonisamida. El levetiracetam también puede tener eficacia en epilepsias mioclónicas.

Las **crisis tónico-clónicas** focales y de **focales a bilaterales** pueden tratarse con oxcarbazepina, levetiracetam, carbamazepina, fenobarbital, topiramato, lacosamida, zonisamida, ácido valproico, lamotrigina, clobazam, perampanel o clonazepam (v. tabla 611.2). A menudo se emplean inicialmente oxcarbazepina y levetiracetam.

## ELECCIÓN DEL FÁRMACO: OTRAS CONSIDERACIONES

Puesto que hay muchas opciones para cada paciente, la elección del fármaco que se va a utilizar es siempre una decisión individualizada que se basa en los datos de eficacia comparativa de los ensayos controlados aleatorizados y en otras consideraciones que se detallan más adelante.

- ◆ Se deben tener en cuenta la **eficacia comparativa** (las tablas 611.8 y 611.9 registran las dosis) y el **potencial de agravamiento paradójico de la crisis** por algunos FAE (p. ej., la precipitación de las crisis mioclónicas por la lamotrigina en el síndrome de Dravet y la exacerbación de las crisis de ausencia por la carbamazepina y la tiagabina). Aunque bastantes fármacos antiepilepticos no se han estudiado en la población pediátrica, es habitual el uso de estos fármacos en niños fuera de la ficha técnica y existen estudios que han mostrado que, en general, su eficacia en adultos predice la eficacia en niños con el mismo tipo de crisis.
- ◆ **Tolerabilidad comparativa** (v. tabla 611.10): los efectos adversos pueden variar en función del perfil del paciente. El ejemplo más destacado es el mayor riesgo de toxicidad hepática del tratamiento con valproato en niños menores de 2 años, administrado en politerapia, y/o con trastornos metabólicos. Por tanto, si se sospecha la existencia de trastornos metabólicos, se deben valorar otros fármacos en primer lugar y el valproato no debe iniciarse hasta que las enfermedades metabólicas se descarten por unos resultados normales de análisis de aminoácidos, ácidos orgánicos, perfil de acil carnitina, lactato, piruvato, pruebas de función hepática y tal vez pruebas genéticas de trastornos mitocondriales (v. el párrafo sobre la presencia de comorbilidades más adelante). La elección de un anticonvulsivo también puede estar influida por la probabilidad de aparición de efectos secundarios molestos, como aumento de peso (valproato, carbamazepina), hiperplasia gingival (fenitoína), alopecia (valproato), hiperactividad (benzodiazepinas, barbitúricos, levetiracetam, valproato, gabapentina) o irritabilidad/furia (levetiracetam y perampanel). Los niños con problemas conductuales y/o con trastorno por déficit de atención con hiperactividad pueden volverse especialmente

**Tabla 611.8** Comparación de las recomendaciones para el tratamiento de la epilepsia pediátrica

TIPO DE CRISIS O SÍNDROME EPILÉPTICO	APROBADO POR LA FDA <sup>†</sup>	LICE (2013)*†
Inicio focal	CBZ, ezogabina, lacosamida, LEV, LTG, OXC, PB, PER, PHT, TPM, VGB	A: OXC B: ninguno C: CBZ, PB, PHT, TPM, VGB, AVP D: CLB, CZP, LTG, ZNS
EBICT	Ninguno	A, B: ninguno C: CBZ, AVP D: GBP, LEV, OXC, STM
Epilepsia con ausencias infantiles	ESM, AVP	A: ESM, AVP B: ninguno C: LTG D: ninguno
Epilepsia mioclónica juvenil	LEV, LTG, TPM	A, B, C: ninguno D: TPM, AVP
Síndrome de Lennox-Gastaut	CLB, FLB, LTG, rufinamida (atónicas), TPM	No revisado
Espasmos infantiles	ACTH, VGB	No revisado
Crisis tónico-clónicas generalizadas primarias	LEV, LTG, TPM, PER	A: ninguno B: ninguno C: CBZ, PB, PHT, TPM, AVP D: OXC

\*Las recomendaciones de la LICE se enumeran según los niveles de evidencia que apoyan la eficacia de las opciones. Nivel A: uno o más ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de clase I o dos o más ECA de clase II. Nivel B: un ECA de clase II o dos o más ECA de clase III. Nivel C: dos o más ECA de clase III. Nivel D: un estudio de clase III doble ciego o un estudio abierto o un estudio clínico de clase IV o datos de informes de comités de expertos, opiniones de clínicos o experiencia.

<sup>†</sup>Hay más datos recientes disponibles tras la aprobación por la FDA y la revisión por la LICE, y las implicaciones de estos datos han sido incorporados en la medida de lo posible en la anterior [tabla 611.8](#). En conjunto, estas dos tablas intentan aportar un retrato lo más completo posible de las indicaciones de vanguardia y aprobadas para el tratamiento de la epilepsia pediátrica.

AAN, Academia American de Neurología; ACTH, hormona adrenocorticotrópica; AVP, ácido valproico; CBZ, carbamazepina; CLB, clobazam; CZP, clonazepam; EBICT, epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales; ESM, ethosuximida; FDA, Food and Drug Administration; FLB, felbamato; GBP, gabapentina; LEV, levetiracetam; LICE, Liga Internacional Contra la Epilepsia LTG, lamotrigina; NICE, National Institute for Clinical Excellence; OXC, oxcarbazepina; PB, fenobarbital; PER, perampanel; PHT, fenitoína; STM, sultiamto; TPM, topiramato; VGB, vigabatrina; ZNS, zonisamida.

Modificada y actualizada de Perucca E, Tomson T: ILAE Subcommission on AED Guidelines: updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes, *Epilepsia* 54(3):551-563, 2013.

**Tabla 611.9** Dosis de fármacos antiepilépticos seleccionados

FÁRMACO	APROBACIÓN FDA (EDAD DE APROBACIÓN)	DOSIS ORAL DE MANTENIMIENTO (mg/kg/día) SALVO ESPECIFICADO DE OTRO MODO		DOSIS HABITUAL	NIVELES TERAPÉUTICOS	PREPARACIONES
		DE OTRO MODO	DOSIS HABITUAL			
Acetazolamida	Crisis de ausencia (adultos)	1-12 meses: 10; 20-30	>1 año: 2-3 veces/día	2-3 veces/día	10-15 mg/l	Tabletas 125, 250, 500 mg
Brivaracetam	Crisis focales (edad >16 años)	50-200 mg/día	2 veces/día			Tabletas 10, 25, 50, 75, 100 mg Solución oral e i.v. 10 mg/ml
Bromuro		50-100	1-2 veces/día	10-15 mEq/l, otras referencias 75-352 mg/dl		Aportado como solución triple de bromuro (240 mg/ml o 500 mg/ml de sal de bromuro)
Carbamazepina*	Focales y TCG (todas las edades)	10-20	3-4 veces/día SR habitualmente 2 veces/día	3-12 mg/l		Cápsulas 150, 300 mg ER Tabletas ER 100, 200, 400 mg Tabletas masticables 100 mg Tabletas 200 mg Suspensión 100 mg/5 ml
Clobazam <sup>†</sup>	SLG (todas las edades mayores a 2 años)	10-40 mg/día	2 veces/día	60-200 µg/l		Tabletas 10 mg, tabletas 20 mg Solución 2,5 mg/ml
Clonazepam <sup>†</sup>	Crisis de ausencia, SLG, crisis mioclónicas (todas las edades)	0,05	2-3 veces/día	25-85 µg/l		Tabletas 0,5, 1, 2 mg Tabletas de desintegración oral de 0,125, 0,25, 0,5 mg
Diazepam	Crisis focales (todas las edades >6 meses)	0,25-1,5 0,01-0,25 IV 0,2-0,5 mg/kg rectal (según la edad; v. <a href="#">tabla 611.15</a> )	2-3 veces/día	100-700 µg/l		Tabletas 2, 5, 10 mg Solución 5 mg/ml, 5 mg/5 ml Gel rectal que puede dosificarse para dispensar 2,5, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20 mg
Eslicarbazepina	Crisis focales (adulto)	800-1.600 mg/día	1 vez/día			Tabletas 200, 400, 600, 800 mg
Etosuximida	Crisis de ausencia (>3 años)	20-30	2-3 veces/día	40-100 mg/l		Cápsulas 250 mg Solución 250 mg/5 ml
Felbamato	SLG (>2 años) crisis focales (>14 años)	15-45	2-3 veces/día	50-110 mg/l		Tabletas 400, 600 mg Suspensión 600 mg/5 ml
Gabapentina <sup>‡</sup>	Crisis focales (>3 años)	30-60	3 veces/día	2-20 mg/l		Cápsulas 100, 300, 400 mg Tabletas 300, 600, 800 mg Solución 250 mg/5 ml Suspensión 25 mg/ml

**Tabla 611.9** Dosis de fármacos antiepilepticos seleccionados (cont.)

FÁRMACO	APROBACIÓN FDA (EDAD DE APROBACIÓN)	DOSIS ORAL DE MANTENIMIENTO (mg/kg/día) SALVO ESPECIFICADO DE OTRO MODO	DOSIS HABITUAL	NIVELES TERAPÉUTICOS	PREPARACIONES
Lacosamida	Crisis focales (>17 años)	4-12	2 veces/día	≤15 µg/l	Tabletas 50, 100, 150, 200 mg Solución oral 10 mg/ml
Lamotrigina	SLG, crisis focales y tónico-clónicas (edad >2 años)	5-15 <sup>§</sup> 1-5 <sup>¶</sup>	3 veces/día 2 veces/día	1-15 mg/l	Tabletas 25, 100, 150, 200 mg Tabletas dispersables masticables 5, 25 mg TDO 25, 50, 100, 200 mg Tabletas ER 25, 50, 100, 200, 250, 300 mg
Levetiracetam <sup>†</sup>	Inicio focal (edad ≥1 mes), crisis tónico-clónicas (edad ≥6 años), mioclonicas (edad ≥12 años)	20-60	2-3 veces/día	6-40 mg/l	Tabletas 250, 500, 750 mg Solución 100 mg/ml Tabletas SR (ER) 500, 750 mg
Lorazepam	Estado epiléptico (todas las edades)	0,05-0,1	2-3 veces/día	20-30 µg/l	Tabletas 0,5, 1, 2 mg Solución 2 mg/ml
Metosuximida	Crisis de ausencia (niños y mayores)	10-30	2-3 veces/día	10-50 mg/l	Cápsulas 150, 300 mg
Nitrazepam	—	0,25-1	2-3 veces/día	<200 µg/l	Tabletas 5 mg
Oxcarbazepina*	Crisis focales (>2 años)	20-60	2 veces/día	13-35 mg/l	Tabletas 150, 300, 600 mg Suspensión 300 mg/5 ml
Perampanel	Crisis focales (>12 años)	2-12 mg por día (>12 años)	Al acostarse	20-800 ng/ml	Tabletas 2, 4, 6, 8, 10, 12 mg Solución 0,5 mg/ml
Fenobarbital	Crisis mioclonicas, focales y tónico-clónicas y estado (todas las edades)	<5 años, 3-5 >5 años, 2-3	1-2 veces/día	10-40 mg/l	Tabletas 15, 30, 60, 90, 100 mg Solución 4 mg/ml
Fenitoína	Crisis focales, tónico-clónicas y estado (todas las edades)	<3 años, 8-10 >3 años, 4-7	Tabletas, suspensión: 3 veces/día Cápsulas: 1 vez/día	5-20 mg/l	Tabletas 50 mg Cápsulas 30, 100 mg Suspensión 125 mg/5 ml
Pregabalina	Crisis focales (adultos)	2-14	2 veces/día	Hasta 10 µg/ml	Cápsulas 25, 50, 75, 100, 150, 200, 225, 300 mg Solución 20 mg/ml
Primidona	Crisis focales y tónico-clónicas (todas las edades)	10-20	2-3 veces/día	4-13 mg/l	Tabletas 50, 250 mg Suspensión
Rufinamida <sup>†</sup>	SLG (edad >4 años)	30-45	2 veces/día	<60 µg/ml	Tabletas 200, 400 mg
Sultiamel <sup>  </sup>		5-15	2-3 veces/día	1,5-20 µg/ml	Cápsulas 50, 200 mg
Tiagabina	Crisis focales (edad >2 años)	0,5-2	2-4 veces/día	80-450 µg/l	Tabletas 2, 4, 12, 16 mg
Topiramato <sup>†</sup>	SLG, crisis focales y tónico-clónicas (todas las edades)	3-9, titulación lenta	2-3 veces/día	2-25 mg/l	Tabletas 25, 100, 200 mg Cápsulas dispersables 15, 25 mg
Valproato	Crisis de ausencia, mioclonicas, focales y tónico-clónicas (edad >2 años)	15-40. Se usan dosis más altas si el paciente toma inductores enzimáticos ( $\leq 60$ mg/kg/día)	Cápsulas dispersables: 2 veces/día Solución: 3 veces/día	50-100 mg/l	Cápsulas 250 mg Cápsulas dispersables 125 mg Tabletas 125, 250, 500 mg Solución 250 mg/5 ml
Vigabatrina	Espasmos infantiles y crisis focales (edad >1 mes)	50-150	2 veces/día	20-160 µg/ml (no son útiles los niveles en este fármaco)	Tabletas 500 mg Polvo 500 mg para solución
Zonisamida	Crisis focales (edad >16 años)	4-8	1-2 veces/día	10-40 mg/l	Cápsulas 100 mg

Salvo que se especifique algo distinto, como se señala arriba, el objetivo debería ser el rango menor de la dosis terapéutica y luego ajustarla según sea necesario, dependiendo de la respuesta, efectos secundarios y/o niveles. La pauta de dosis (p. ej., 2-3 veces/día) puede depender de la disponibilidad de un preparado de liberación sostenida y si el paciente está tomando inductores enzimáticos (p. ej., carbamazepina) o inhibidores (p. ej., ácido valproico) que pudieran afectar al fármaco (como se indica en la pauta de dosis en la tabla y el texto).

\*Habitualmente se comienza por un cuarto de la dosis de mantenimiento y se incrementa un cuarto cada 2-3 días hasta la dosis plena.

<sup>†</sup>Habitualmente se comienza con un cuarto de la dosis de mantenimiento y se incrementa un cuarto cada 7 días hasta la dosis plena.

<sup>‡</sup>Habitualmente se comienza por un cuarto de la dosis de mantenimiento y se incrementa un cuarto cada día hasta la dosis plena.

<sup>§</sup>Niño que recibe inductores enzimáticos.

<sup>¶</sup>Disponible en algunos países europeos.

<sup>||</sup>Niño que recibe valproato.

ER, liberación retardada; SLG, síndrome de Lennox-Gastaut; SR, liberación sostenida; TCG, tónico-clónica generalizada; TDO, tableta bucodispersable.

**Tabla 611.10** Algunos efectos adversos de los antiepilepticos\*

FÁRMACO ANTIEPILEPTICO	EFFECTO(S) SECUNDARIO(S)
Acetazolamida	Leves: mareo, poliuria, trastornos electrolíticos Graves: síndrome de Stevens-Johnson, nefrolitiasis
Ácido valproico	Leves: ganancia de peso; temblor por hiperamonemia, alopecia, irregularidades menstruales Graves: toxicidad hepática y pancreática
Benzodiazepinas	Leves: neurotoxicidad relacionada con la dosis (somnolencia, sedación, ataxia), hiperactividad, babeo, aumento de las secreciones Grave: apnea
Brivaracetam	Mareo, náuseas/vómitos, fatiga, humor deprimido
Bromuro	Leves: irritabilidad, falsa hipercloremia (cloruro falsamente elevado debido al bromuro) Graves: psicosis, exantema, toxicidad de lento desarrollo debido a la semivida larga
Carbamazepina	Leves: tics, leucopenia transitoria; hiponatremia, ganancia de peso, náuseas; mareo Graves: síndrome de Stevens-Johnson, agranulocitosis, anemia aplásica, hepatotoxicidad
Clobazam	Leves: somnolencia, sedación, sialorrea Graves: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica
Difenilhidantoína y otras hidantoínas	Leves: hiperplasia gingival, cara tosca, hirsutismo, síntomas cerebelovestibulares (nistagmo y ataxia) Graves: síndrome de Stevens-Johnson, hepatotoxicidad
Esilcarbazepina	Mareo, ataxia, náuseas/vómitos, diplopía, temblor, somnolencia, cefalea, fatiga
Felbamato	Leves: anorexia, vómitos, insomnio, hiperactividad, mareo Graves: riesgo grave de toxicidad hepática y hematológica que requiere una monitorización estrecha (1:500 en niños >2 años con trastornos neurológicos complejos)
Fenobarbital y otros barbitúricos	Leves: neurotoxicidad, insomnio, hiperactividad, signos de distraibilidad, fluctuación del estado de ánimo, ataques agresivos Graves: hepatotoxicidad, síndrome de Stevens-Johnson
Gabapentina	En niños: inicio agudo de agresión, hiperactividad En adultos: euforia y desinhibición conductual, ganancia de peso
Lacosamida	Leves: diplopía, cefalea, mareo, náuseas Graves: posibles arritmias cardíacas (si hay predisposición)
Lamotrigina	Leves: efectos secundarios del SNC: cefalea, ataxia, mareo, temblor, pero por lo general menos que con otros anticonvulsivos Graves: síndrome de Stevens-Johnson, pocas veces hepatotoxicidad
Levetiracetam	Efectos adversos del SNC: somnolencia, astenia, mareo, pero por lo general menos que con otros antiepilepticos En los niños: rabia, irritabilidad, otros síntomas conductuales En adultos: estado de ánimo depresivo
Oxcarbazepina	Somnolencia, cefalea, mareo, náuseas, apatía, exantema, hipertrofia gingival, hiponatremia
Perampanel	Agresividad, ideación homicida, conductas/ideación suicida
Pregabalina	Leves: mareo, edema periférico, visión borrosa, ganancia de peso, trombocitopenia Graves: reacciones de hipersensibilidad,
Primidona	Leves: toxicidad del SNC (mareo, disartria, inestabilidad, somnolencia, depresión) Graves: hepatotoxicidad, síndrome de Stevens-Johnson
Rufinamida	Leves: somnolencia, vómitos Graves: contraindicada en el síndrome del intervalo QT corto familiar
Succinimidas	Leves: náuseas, molestias abdominales, anorexia, hipo Graves: síndrome de Stevens-Johnson, lupus inducido por fármacos
Tiagabina	Leves: mareo, somnolencia, astenia, cefalea y temblor, precipitación de crisis de ausencia o mioclónicas Graves: precipitación de estado epiléptico no convulsivo
Topiramato	Leves: disfunción cognitiva, pérdida de peso, hipohidrosis, fiebre Graves: precipitación de glaucoma, nefrolitiasis
Vigabatrina	Leves: hiperactividad Graves: déficits irreversibles del campo visual, retinopatía que requiere evaluaciones oftalmológicas frecuentes y seguimiento
Zonisamida	Fatiga, mareo, anorexia, enlentecimiento psicomotor, ataxia, pocas veces alucinaciones, hipohidrosis y fiebre, nefrolitiasis

\*Prácticamente todos los fármacos anticonvulsivos pueden causar toxicidad del SNC y potencialmente, exantemas y reacciones alérgicas graves. Por favor, revisese la lista completa de efectos secundarios en el prospecto aprobado por la FDA.  
SNC, sistema nervioso central.

- hiperactivos con los fármacos GABAérgicos mencionados previamente. Esto suele influir en la elección de los medicamentos.
- ◆ **Coste y disponibilidad:** el coste de los fármacos antiepilepticos más nuevos a menudo impide su uso, sobre todo en los países en vías de desarrollo, donde el precio es un problema considerable. Además, muchos medicamentos no están disponibles en numerosos países, 1) porque son demasiado caros, 2) porque paradójicamente son demasiado baratos (menor margen de beneficio) o 3) debido a restricciones regulatorias. Los FAE tienen un rango terapéutico estrecho, por lo que cambiar de un fármaco de marca a las formulaciones genéricas o de un genérico a otro puede modificar los niveles, lo que podría dar lugar a la aparición de crisis epilépticas o de efectos secundarios.
  - ◆ **Facilidad de inicio** del FAE: los fármacos que se inician de forma muy gradual, como la lamotrigina y el topiramato, no deberían elegirse en situaciones en las que sea preciso alcanzar un nivel terapéutico rápidamente. En estas situaciones se debería optar por medicamentos que tienen preparaciones intravenosas o que se pueden iniciar y ajustar con más rapidez, como levetiracetam, fenitoína, zonisamida o valproato.
  - ◆ **Interacciones con otros fármacos** y presencia de medicación de base: un ejemplo es la posible interferencia de los fármacos inductores enzimáticos con muchos agentes quimioterápicos. En esos casos se utilizan medicamentos como la gabapentina o el levetiracetam. Además, el valproato inhibe el metabolismo y aumenta los niveles de lamotrigina, fenobarbital y felbamato. También desplaza a la difenilhidantoína unida a proteínas de sus sitios de unión proteica, lo que aumenta la fracción libre, y, por tanto, se debe monitorizar dicha fracción libre y no la concentración total cuando ambos medicamentos se utilizan juntos. Los inductores enzimáticos, como el fenobarbital, carbamazepina, difenilhidantoína y primidona, reducen los niveles de lamotrigina, valproato y, en menor medida, de topiramato, zonisamida y perampanel. Los fármacos que solo se excretan por el riñón, como el levetiracetam y la gabapentina, no presentan estas interacciones.
  - ◆ **Presencia de enfermedades concurrentes:** por ejemplo, la presencia de la migraña en un paciente con epilepsia puede hacer que se elija un fármaco que sea eficaz frente a ambas afecciones, como valproato, topiramato o zonisamida. En un paciente obeso debiera evitarse un medicamento como el valproato y en su lugar se podría emplear un fármaco anorexi-geno, como topiramato o zonisamida. En mujeres adolescentes en edad fértil suelen evitarse los FAE inductores enzimáticos, ya que pueden interferir con los anticonceptivos; otros FAE, en especial el valproato, pueden aumentar los riesgos de malformaciones fetales. El ácido valproico puede desenmascarar o exacerbar ciertos trastornos metabólicos, como la hiperglicinemia no cetósica, las mutaciones de la ADN polimerasa  $\gamma$  (*POLG*) con depleción del ADN mitocondrial (también denominado síndrome de Alpers-Huttenlocher), otras enfermedades mitocondriales (síndrome de Leigh; miopatía mitocondrial; encefalopatía, acidosis láctica y episodios de seudoictus [MELAS]; epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas; síndrome de epilepsia mioclónica-miopatía-ataxia sensitiva) y encefalopatías hipermaniémicas. Las manifestaciones pueden incluir hepatotoxicidad o encefalopatía.
  - ◆ **Crisis coexistentes:** en un paciente con crisis de ausencia y tónico-clónicas podría utilizarse un fármaco que tenga un amplio espectro de efectos anticomiales, como la lamotrigina o el valproato, en lugar de los que tienen un espectro estrecho de eficacia, como la difenilhidantoína y la ethosuximida.
  - ◆ **Antecedentes de respuesta previa** a FAE específicos: por ejemplo, si un paciente o un familiar con el mismo problema había respondido previamente a la carbamazepina, esta podría ser una alternativa de elección.
  - ◆ **Mecanismo de acción de los fármacos:** en este momento, en la mayoría de pacientes, los conocimientos actuales sobre la fisiopatología de la epilepsia no permiten una elección específica de los FAE basándose en la fisiopatología supuesta de la epilepsia. Sin embargo, en general, se cree que es mejor evitar la combinación de medicamentos que tienen mecanismos de acción similares, como la difenilhidantoína y la carbamazepina (ambos actúan sobre los canales de sodio). Se ha descrito que varios medicamentos, como la lamotrigina y el valproato o el topiramato y la lamotrigina, tienen efectos sinérgicos, posiblemente porque sus mecanismos de acción son diferentes.
  - ◆ **Facilidad de uso:** los fármacos que se administran una o dos veces al día son más fáciles de usar que aquellos que se administran 3 o 4 veces al día. La disponibilidad de una preparación líquida pediátrica, sobre todo si tiene un sabor agradable, también es un factor destacado.
  - ◆ **Capacidad para monitorizar la medicación** y ajustar la dosis: algunos medicamentos son difíciles de ajustar y de monitorizar, pues requieren mediciones frecuentes de sus niveles sanguíneos. El prototipo
- de estos medicamentos es la difenilhidantoína, pero muchos de los medicamentos más antiguos, como valproato y fenobarbital, también requieren una monitorización de sus niveles sanguíneos para un ajuste de dosis óptimo. Sin embargo, el propio control puede representar un inconveniente práctico o para la satisfacción del paciente para los fármacos más antiguos en comparación con los nuevos FAE, que no suelen requerir esta monitorización, salvo para comprobar el cumplimiento.
- ◆ **Preferencias del paciente y los familiares:** cuando todos los demás elementos son iguales, la elección entre dos o más FAE alternativos aceptables también podría depender de las preferencias del paciente o la familia. Por ejemplo, algunos pacientes podrían querer evitar los efectos secundarios de hiperplasia gingival e hirsutismo, pero pueden tolerar la pérdida de peso, o viceversa.
  - ◆ **Genética** y pruebas genéticas: una predisposición genética al desarrollo de efectos secundarios inducidos por los FAE es otro factor que puede tenerse en cuenta. Por ejemplo, hay una fuerte asociación entre el alelo HLA-B\*1502 del antígeno leucocitario humano y reacciones cutáneas graves inducidas por carbamazepina, oxcarbazepina, difenilhidantoína o lamotrigina en pacientes chinos de la etnia Han y, en menor medida, en poblaciones del Sudeste asiático; por tanto, estos FAE se deben evitar en personas con susceptibilidad genética después de realizar las pruebas para detectar el alelo. Las mutaciones del gen del canal de sodio *SCN1A* indicativas de un síndrome de Dravet también podrían motivar que se evitase la lamotrigina, la carbamazepina, la oxcarbazepina y la difenilhidantoína, usando en su lugar fármacos más apropiados como el valproato, el clobazam o el estiripentol.
  - ◆ **Perfiles teratogénicos:** basada en la evidencia disponible, levetiracetam y lamotrigina son fármacos de categoría C en la gestación y probablemente los FAE más seguros para usar durante el embarazo. El valproato es un fármaco de categoría X que se asocia a defectos del tubo neural, hipopatías y malformaciones cardiovasculares. *Por tanto, debería evitarse el uso de valproato durante el embarazo.* Topiramato, fenobarbital y fenitoína son fármacos de categoría D en los que se han descrito defectos congénitos al usarse en seres humanos. La decisión de cambiar a un FAE menos teratógeno en vez de continuar con el régimen actual debe realizarse caso por caso y tenerse en cuenta el riesgo de crisis durante el embarazo frente al riesgo de teratogenicidad.
  - ◆ **Etiología subyacente:** debe considerarse la causa de la epilepsia del paciente y puede conducir a elecciones de tratamiento más específicas, como el uso de terapia inmunomoduladora para una encefalopatía autoinmune o terapias personalizadas y precisas para canalopatías epilépticas específicas o para epilepsias que responden a vitaminas.

## INICIO Y MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

En las situaciones no urgentes o cuando no es necesaria una dosis de carga, se comienza con la **dosis de mantenimiento** del anticomicial elegido (v. [tabla 611.9](#)). Con algunos fármacos (p. ej., oxcarbazepina, carbamazepina, topiramato y perampanel) se comienza incluso con dosis más pequeñas, que **se aumentan de forma gradual** hasta la dosis de mantenimiento para lograr la tolerancia a los efectos secundarios, como la sedación. Por ejemplo, la dosis inicial de oxcarbazepina suele ser de 8-10 mg/kg/día. Se pueden añadir incrementos de 5 mg/kg/día cada 3 días hasta lograr un nivel terapéutico y establecer una respuesta terapéutica o hasta que se producen efectos secundarios inaceptables. Con otros fármacos, como la zonisamida, fenobarbital, difenilhidantoína o valproato, suele tolerarse comenzar con la dosis de mantenimiento. Con algunos, como el levetiracetam y la gabapentina, pueden emplearse ambos planteamientos. Los pacientes deben ser asesorados acerca de los posibles efectos secundarios y estos deben ser monitorizados durante las visitas de seguimiento (v. [tabla 611.10](#)).

### Ajuste de dosis

Los niveles de muchos FAE suelen tener que determinarse después de iniciar el tratamiento para verificar el cumplimiento y las concentraciones terapéuticas. La monitorización es más útil para los FAE más antiguos, como difenilhidantoína, carbamazepina, valproato, fenobarbital y ethosuximida. Después de iniciar la dosis de mantenimiento o después de cualquier cambio posológico, no se alcanza el estado estacionario hasta que han transcurrido 5 semividas, lo que, para la mayoría de los FAE, requiere 2-7 días (semivida: 6-24 horas). Para el fenobarbital se requieren 2-4 semanas (semivida media: 69 horas). Para la zonisamida es de 14 días en monoterapia y menos que durante la politerapia con inductores enzimáticos (semivida media: 63 horas en monoterapia y 27-38 horas durante el tratamiento combinado

con inductores enzimáticos). Si el nivel terapéutico se debe lograr más rápido, se puede utilizar una dosis de carga con algunos fármacos, por lo general con una dosis única que sea el doble de la dosis promedio de mantenimiento por cada semivida. Para el valproato es de 20 mg/kg; para la difenilhidantoína, de 20 mg/kg, y para el fenobarbital, de 10-20 mg/kg. En ocasiones se administra una dosis de carga menor de fenobarbital en niños mayores (5 mg/kg, que se puede repetir una o más veces en 24 horas) para evitar una sedación excesiva.

Al principio se debe utilizar solo un fármaco y hay que aumentar la dosis hasta lograr el control completo o hasta que los efectos secundarios impidan más incrementos. Entonces, y solo entonces, puede añadirse otro fármaco y reducir el fármaco inicial de forma gradual. El control con un medicamento (**monoterapia**) debería ser el objetivo, aunque algunos pacientes acaban por requerir múltiples fármacos. Cuando sea apropiado, también deben controlarse los niveles después de la adición (o suspensión) de un segundo medicamento debido a las posibles interacciones farmacológicas. Durante el seguimiento, la repetición del EEG cada pocos meses puede ser útil para evaluar los cambios en la predisposición a las crisis. Esto es especialmente cierto en situaciones en las que se contempla una reducción de la medicación en cualquier tipo de crisis comicial y durante el seguimiento para evaluar la respuesta de las crisis de ausencia, porque el EEG refleja la respuesta en estos pacientes.

### Monitorización

Para los anticomiales más antiguos, antes de comenzar el tratamiento suelen realizarse pruebas basales de laboratorio, como hemograma completo, plaquetas, enzimas hepáticas y, posiblemente, pruebas de función renal y análisis de orina, que se repiten periódicamente. La monitorización de laboratorio es más relevante al principio, porque los efectos adversos idiosincrásicos, como la hepatitis alérgica y la agranulocitosis, aparecen con más frecuencia en los primeros 3-6 meses de tratamiento. Estas pruebas de laboratorio suelen comprobarse inicialmente una o dos veces durante el primer mes y luego, cada 3-4 meses. Han surgido serias preocupaciones sobre la utilidad real de la monitorización rutinaria (en ausencia de signos clínicos), ya que la aparición de efectos adversos graves es baja y los costes pueden ser altos. En este momento hay muchos partidarios de una vigilancia rutinaria más distanciada.

En alrededor del 10% de los pacientes puede producirse una leucopenia reversible relacionada con la dosis en pacientes que toman carbamazepina o difenilhidantoína. Este efecto adverso responde a la disminución de la dosis o la suspensión del medicamento y debe distinguirse de la anemia aplásica o agranulocitosis idiosincrásicas, que son mucho menos frecuentes. Una excepción que requiere una monitorización frecuente (incluso semanal) de la función hepática y de los recuentos sanguíneos durante todo el tratamiento es el felbamato, debido a la alta incidencia de toxicidad hepática y hematológica (1 de cada 500 niños menores de 2 años con trastornos neurológicos complejos que toman el fármaco). La hiperplasia gingival observada con la difenilhidantoína requiere una buena higiene oral (cepillado de los dientes, por lo menos, dos veces al día y enjuagarse la boca después de tomar la difenilhidantoína); en algunos casos puede ser lo bastante grave como para justificar su reducción quirúrgica y/o un cambio de medicamento. Puede aparecer un exantema alérgico con cualquier fármaco, pero es probable que sea más común con la lamotrigina, carbamazepina y difenilhidantoína.

### Efectos secundarios

Durante el seguimiento se debe monitorizar al paciente para detectar los efectos secundarios. En ocasiones se desarrolla un síndrome similar al de Stevens-Johnson, probablemente con más frecuencia con la lamotrigina; también se ha visto que es especialmente común en los pacientes chinos que tienen el alelo HLA-B\*1502 y que toman oxcarbazepina, carbamazepina y/o lamotrigina.

Otros efectos secundarios posibles son el raquitismo por difenilhidantoína, fenobarbital, primidona y carbamazepina (inductores enzimáticos que reducen el nivel de 25-hidroxi-vitamina D mediante la inducción de su metabolismo) e hiperamonemia por valproato. La monitorización esquelética está justificada en pacientes que reciben tratamiento crónico con FAE, porque suele asociarse con osteopenia independiente o secundaria a deficiencia de vitamina D (baja densidad ósea, raquitismo e hipocalcemia), sobre todo en pacientes que toman medicamentos inductores enzimáticos. Por tanto, se recomienda aconsejar al paciente sobre la exposición al sol y la ingesta de vitamina D, monitorizar sus niveles y, en la mayoría de los casos, se recomienda administrar suplementos de vitamina D. En la actualidad, no existe un consenso sobre la dosis que debe utilizarse para la suplementación o la profilaxis, pero las dosis iniciales de 2.000 UI/día con una monitorización de los niveles son razonables.

La lesión hepática irreversible y el fallecimiento son complicaciones especialmente temidas en los niños pequeños (<2 años) que toman valproato en combinación con otros anticomiales, en especial aquellos que pueden tener errores congénitos del metabolismo, como aminoacidopatías y enfermedad mitocondrial. Casi todos los FAE pueden producir somnolencia, ataxia, nistagmo y disartria cuando se alcanzan niveles tóxicos.

La Food and Drug Administration (FDA) ha determinado que el uso de FAE puede asociarse con un aumento del riesgo de ideación suicida y de suicidio, y ha recomendado el asesoramiento acerca de este efecto secundario antes de iniciar esta medicación. Como es obvio, esto es más aplicable a los adolescentes y los adultos.

Cuando se añade un nuevo FAE, las dosis utilizadas suelen verse afectadas por la medicación de base. Por ejemplo, si el paciente está tomando inductores enzimáticos, las dosis necesarias de valproato, lamotrigina, topiramato, zonisamida y perampanel suelen ser más altas, a veces 1,5-2 veces de las dosis de mantenimiento habituales. Por otro lado, si el paciente está tomando valproato (un FAE inhibidor enzimático), la dosis de fenobarbital o lamotrigina son de alrededor de la mitad de lo que suele necesitarse. Por tanto, suelen realizarse cambios de la posología de la medicación de base al comenzar o suspender el fármaco causante de la interacción. La variabilidad genética de las enzimas que metabolizan los FAE y, en presencia de genes inducibles de multirresistencia a fármacos (farmacogenómica), podrían explicar algunas de las variaciones interpersonales de la respuesta a ciertos FAE y la variabilidad en las dosis de fármaco necesarias para el control de las crisis. Sin embargo, el uso de estos nuevos conocimientos actualmente se limita, en gran medida, al ámbito de la investigación y aún no se ha aplicado en la práctica clínica habitual.

### TRATAMIENTOS ADICIONALES

Los principios de la monoterapia indican que debe plantearse un segundo fármaco después del primero si se han alcanzado sus dosis máximas toleradas y aún no controla las crisis o si produce efectos adversos intolerables. En esos casos se inicia un segundo fármaco, mientras el primero se reduce y luego se suspende. A continuación, el segundo fármaco se aumenta hasta la dosis que controla la crisis o que produce efectos secundarios intolerables. Si el segundo fármaco fracasa, se plantea una monoterapia con un tercer fármaco y una **terapia dual (combinada)**.

Los pacientes con **epilepsia farmacorresistente** (denominada antes *intratable* o *refractaria*) (es decir, quienes no han respondido, al menos, a dos pruebas adecuadas de fármacos apropiados) requieren una reevaluación diagnóstica cuidadosa en busca de trastornos subyacentes degenerativos, metabólicos o inflamatorios (p. ej., enfermedad mitocondrial, encefalitis de Rasmussen; v. cap. 611.2) y que se les evalúe como posibles candidatos para la cirugía de la epilepsia. Los trastornos metabólicos tratables que pueden manifestarse como epilepsia farmacorresistente son, entre otros, la epilepsia dependiente de piridoxina y sensible a piridoxal, la deficiencia cerebral de folato, otras entidades que responden a vitaminas (como la enfermedad de los ganglios basales que responde a biotina/tiamina y la epilepsia que responde a riboflavina), trastornos de neurotransmisores, deficiencia de biotinidasa, deficiencia del transportador de glucosa 1 (responde a una dieta cetogena), defectos de la síntesis de serina, síndromes de deficiencia de creatina, fenilcetonuria no tratada, retraso del desarrollo, epilepsia y diabetes neonatal e hiperinsulinemia-hiperamoniemia. A menudo, los pacientes que no responden a los anticomiales son candidatos a recibir esteroides, IGIV o una dieta cetogena.

Los esteroides pueden ser un tratamiento de primera línea en ciertos casos (p. ej., el uso de ACTH en el síndrome de West) aunque también puede usarse en otros síndromes epilépticos farmacorresistentes, como el síndrome de Lennox-Gastaut, mioclónico-astático, punta y onda continua en el sueño de ondas lentas y de Landau-Kleffner. En estas situaciones, el tratamiento esteroideo se administra habitualmente como una infusión intravenosa mensual (pulso de esteroides) o como 2 mg/kg/día (o equivalente) de prednisona oral diaria. Esta dosis se mantiene durante 1-2 meses, después se retira durante un período de 1-3 meses. Habitualmente los pulsos de esteroides se toleran mejor comparados con una pauta diaria de esteroides, la cual puede producir más aumento de peso, hiperglucemia, hipertensión, inmunosupresión y otros efectos secundarios. Puesto que suelen producirse recidivas durante la disminución, así como en síndromes como el de Landau-Kleffner y el de punta y ondas continuas en el sueño lento, a menudo se requiere tratamiento durante más de 1 año.

Se ha descrito que la IGIV también tiene una eficacia similar en los pacientes sin inmunodeficiencia con síndromes de West, Lennox-Gastaut, Landau-Kleffner y de punta y onda continua en el sueño de ondas lentas, y también puede ser eficaz en las crisis parciales. Hay que comprobar los niveles de IgA antes de iniciar las infusiones (para evaluar el riesgo de reacciones alérgicas, ya que este es mayor en los pacientes con

deficiencia completa de IgA) y proteger al paciente frente a las reacciones alérgicas durante la infusión que pueden producirse incluso en ausencia de deficiencia de IgA. Se ha descrito que concentraciones bajas de IgA o de IgG<sub>2</sub>, así como el sexo masculino posiblemente sean factores pronósticos de una respuesta favorable. El régimen habitual es de 2 g/kg repartidos en 2-4 días consecutivos, seguidos de 1g/kg una vez al mes durante 6 meses. Los mecanismos de acción de los esteroides y de la IGIV no se conocen, pero se suponen que son antiinflamatorios, porque se ha demostrado que las crisis incrementan las citocinas y que estas, a su vez, aumentan la excitabilidad neuronal por varios mecanismos, como la activación de receptores del glutamato. Los esteroides y la ACTH también podrían estimular los receptores cerebrales de neuroesteroídes que potencian la actividad del GABA y podrían reducir la hormona liberadora de ACTH, que tiene efectos epileptógenos conocidos.

Se cree que la dieta cetogénica es eficaz en la deficiencia de proteína transportadora de glucosa 1, la deficiencia de piruvato deshidrogenasas, la epilepsia mioclónica-astática, el complejo de esclerosis tuberosa, el síndrome de Rett, la EMGL (síndrome de Dravet) y los espasmos del lactante. También se ha sugerido una posible eficacia en ciertos trastornos mitocondriales, glucogenosis de tipo V, síndrome de Landau-Kleffner, la enfermedad con cuerpos de Lafora y la panencefalitis esclerosante subaguda. La dieta está totalmente contraindicada en la deficiencia de carnitina (primaria), la deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa I o II, la deficiencia de carnitina translocasa, los defectos de β-oxidación, la deficiencia de acil deshidrogenasa (de cadena media, larga y corta), la deficiencia de 3-hidroxiacil-coenzima A de cadena larga y media, la deficiencia de piruvato carboxilasa y las porfirias. Por tanto, suele ser necesario un estudio metabólico adecuado, dependiendo del cuadro clínico, antes de comenzar la dieta (p. ej., perfil de acil carnitina, concentración de carnitina total y libre). La dieta se ha utilizado para las crisis refractarias de diferentes tipos (parcial o generalizada) y consta de un periodo inicial de ayuno seguido por una dieta con una proporción calórica 3:1 o 4:1 de grasa: no grasa, con lípidos basados en grasas animales, aceites vegetales

o triglicéridos de cadena media. Muchos pacientes no la toleran debido a diarrea, vómitos, hipoglucemia, deshidratación o sabor desagradable. Las dietas como la de bajo índice glucémico y la dieta Atkins modificada son más fáciles de aplicar, no requieren hospitalización y también pueden ser útiles para tratar la epilepsia.

El cannabidiol (CBD) es un extracto no psicoactivo de la planta de cannabis que ha ganado aceptación como posible terapia adyuvante (añadida) para epilepsias farmacorresistentes, como los síndromes de Dravet y de Lennox-Gastaut.

La **terapia de precisión**, aplicada a la epilepsia pediátrica, se define como una selección del tratamiento específica al paciente o, de forma más precisa, específica a la fisiología, determinada por la información disponible respecto a la fisiopatología subyacente basada en la causa primaria específica genética, metabólica y/u otra en ese paciente. El uso de las terapias de precisión ([tabla 611.11](#)) se ha expandido desde que se han identificado más mutaciones epileptógenas de genes como parte del cribado genético de rutina para las epilepsias farmacorresistentes. Esto ha permitido tratamientos dirigidos basados en la mutación específica del gen identificado (v. [tabla 611.11](#)). Algunos ejemplos incluyen el uso de quinidina para las mutaciones de KCNT1 con ganancia de función y la retigabina para las mutaciones de KCNQ2 con pérdida de función. Las mutaciones de KCNQ2 con ganancia de función no responden a la retigabina, un hecho que hace hincapié en la necesidad de un análisis cuidadoso del gen que explica el resultado funcional de cada mutación concreta del gen.

Las **epilepsias que responden a vitaminas** también merecen una atención especial porque, si se diagnostican precozmente y se les administra la terapia de precisión, el tratamiento puede tener un impacto significativo sobre el control de las crisis y la evolución del neurodesarrollo. Algunos ejemplos incluyen el uso de piridoxina para las epilepsias asociadas a deficiencia de antiquitina, biotina para la deficiencia de biotinidasa, folato para la deficiencia de folato cerebral y biotina/tiamina para la **enfermedad de los ganglios basales con respuesta a la biotina tiamina**, que puede coexistir con epilepsia y está producida por defectos en un transportador de tiamina cerebral.

**Tabla 611.11** Terapia de precisión: consideraciones de tratamiento para las epilepsias genéticas y otros síndromes con prevalencia elevada de epilepsia

GEN MUTADO	TRASTORNO EPILÉPTICO	CONSIDERACIONES DE TRATAMIENTO
ALDH7A1	Epilepsia dependiente de piridoxina	Piridoxina
BTD	Deficiencia de biotinidasa-epilepsia asociada	Biotina
FOLR1	Deficiencia cerebral de folato	Ácido folínico
GRIN2A	Epilepsia relacionada con GRIN2A	Memantina y dextrometorfano para la mutación congananancia de función
KCNQ2	Crisis familiares neonatales o infantiles benignas; encefalopatía epiléptica relacionada con KCNQ2	Retigabina para mutaciones con pérdida de función*
KCNT1	Crisis focales migratorias de la infancia	Quinidina para las mutaciones con ganancia de función
PNPO	Epilepsia dependiente de piridoxal 5'-fosfato	Piridoxal 5'-fosfato
PRRT2	Epilepsia infantil familiar benigna; discinesias paroxísticas; migraña hemipléjica; ataxia episódica	Oxcarbazepina y carbamazepina
SCN1A	Síndrome de Dravet; GEFS + ; otras epilepsias relacionadas con SCN1A	Evitar el uso de bloqueantes de los canales de sodio (carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, lacosamida, fenitoína) y vigabatrina
SCN2A	Crisis neonatales o infantiles benignas, síndrome de Dravet; GEFS + ; espasmos infantiles; otras encefalopatías epilépticas infantiles precoces	Fenitoína y carbamazepina
SCN8A	Encefalopatías epilépticas infantiles tempranas; crisis infantiles benignas; trastornos del movimiento	Fenitoína a dosis altas
SLC2A1	Deficiencia del transportador de glucosa	Dieta cetogénica
SLC19A3	Enfermedad de ganglios basales que responde a biotina tiamina	Biotina y tiamina
TSC1; TSC2	Complejo esclerosis tuberosa	Vigabatrina para espasmos infantiles; posiblemente everolimus para crisis farmacorresistentes

\*Retirada del mercado.

Modificada de Hani A, Mikati MA: Current and emerging therapies of severe epileptic encephalopathies, *Semin Pediatr Neurol* 23(2):180-186, 2016; Mudigoudar B, Weatherspoon S, Wheless JW: Emerging antiepileptic drugs for severe pediatric epilepsies, *Semin Pediatr Neurol* 23(2):167-179, 2016; Smith LA, Ullman JFP, Olson HE, et al: A model program for translational medicine in epilepsy genetics, *J Child Neurol* 32(4):429-436, 2017.

## ENFOQUE DE LA CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA

Si un paciente no ha obtenido respuesta con tres fármacos, la posibilidad de lograr que desaparezcan las crisis utilizando FAE suele ser menor del 10%. Por tanto, es necesario realizar una evaluación apropiada con vistas a la cirugía en cuanto los pacientes no responden a dos o tres FAE, por lo general en los 2 primeros años tras la aparición de la epilepsia y a menudo incluso en menos de 2 años. La realización de la cirugía de la epilepsia en los niños en una etapa más precoz (p. ej., antes de los 5 años) permite una transferencia de la función en el cerebro en desarrollo. Para considerar que un niño es candidato a cirugía de la epilepsia, se requiere demostrar la resistencia a los FAE utilizados en dosis máximas tolerables y no tóxicas, la ausencia de consecuencias adversas inaceptables previsibles de la cirugía y una **zona epileptógena** bien definida (área que debe ser reseada para lograr la desaparición de las crisis). La zona epileptógena se identifica mediante el análisis cuidadoso por parte de un equipo experto de especialistas en epilepsia en un centro de epilepsia de los siguientes parámetros: semiología de las crisis, EEG intercrítico, monitorización mediante vídeo-EEG a largo plazo, perfil neuropsicológico y RM. Otras técnicas, como el EEG invasivo (electrodos profundos, subdurales), la tomografía por emisión de fotón único, la magnetoencefalografía y la tomografía por emisión de positrones, también suelen ser necesarias cuando la zona epileptógena es difícil de localizar o cuando está cerca de corteza elocuente. El **estereó-EEG** es un método más novedoso de monitorización EEG invasiva que se utiliza para localizar áreas epilépticas de la corteza. Implica el implante estereotáctico de electrodos profundos a través de trépanos craneales múltiples utilizando implantes asistidos por robot y localización 3-D basada en ordenador, lo que permite el implante de bastantes más electrodos profundos de lo que antes era posible. Para evitar la resección de la corteza elocuente pueden emplearse varios procedimientos, incluida la **prueba de Wada**. En ella se utiliza la infusión intracarotidea de amobarbital para anestesiar un hemisferio con el fin de lateralizar la memoria y el habla, que se evalúan durante esta anestesia unilateral. Otras pruebas para localizar la función son la **RM funcional**, la magnetoencefalografía y la estimulación cortical con electrodos subdurales y profundos. Hay que tener en cuenta un retraso del desarrollo o enfermedades psiquiátricas al evaluar el impacto potencial de la cirugía en el paciente. La evaluación preoperatoria mínima habitual consiste en la monitorización vídeo-EEG, pruebas de imagen y la evaluación neuropsicológica específica para la edad.

La cirugía de la epilepsia a menudo se utiliza para tratar la epilepsia farmacorresistente debida a diversas etiologías, como displasia cortical, esclerosis tuberosa, polimicrogiria, hamartoma hipotalámico, síndrome de Landau-Kleffner y los síndromes hemisféricos, como el síndrome de Sturge-Weber, hemimegalencefalitis y encefalitis de Rasmussen. Los pacientes con epilepsia farmacorresistente debida a problemas metabólicos o degenerativos no son candidatos para la cirugía ablativa de la epilepsia. La **resección focal** de la zona epileptógena es el procedimiento más común. La **hemisferectomía** se utiliza para lesiones hemisféricas difusas en casos como la encefalitis de Rasmussen; la **sección subpial múltiple**, una técnica quirúrgica en la que las conexiones horizontales del foco epiléptico se seccionan parcialmente sin resecarlo se utiliza a veces para los focos no resecables localizados en la corteza elocuente, como en el síndrome de Landau-Kleffner. En el síndrome de Lennox-Gastaut se utiliza como un procedimiento paliativo la **sección del cuerpo calloso** para las crisis de caída súbita. La **estimulación del nervio vago** se emplea a menudo para las epilepsias farmacorresistentes de diversos tipos y para las crisis de origen anatómico focal difuso o multifocal que no se prestan a la cirugía ablativa. Esta técnica se considera paliativa más que curativa porque a menudo consigue una reducción más que una desaparición de las crisis. Este dispositivo produce una disminución de crisis mediante la estimulación produciendo corrientes de amplitud baja, generalmente una cada 5 minutos. Además, los cuidadores pueden activar el dispositivo deslizando un imán sobre este en el momento de la crisis, lo cual puede reducir la duración de esta. Los estimuladores del nervio vago más reciente integran una monitorización de la frecuencia cardíaca que detecta patrones de taquicardia que se asocian de forma característica con las crisis y entonces activa el estimulador durante estos momentos. La **neuroestimulación de respuesta** es una técnica que ha sido utilizada en adultos con epilepsia; requiere el implante de electrodos subdurales o profundos para monitorizar directamente la actividad epiléptica a largo plazo con el fin de detectar y abortar las crisis. Una vez que se detecta una crisis, se administra una estimulación eléctrica a ese área cerebral para detener las crisis. La radiocirugía estereotáctica mediante gamma knife es una técnica quirúrgica menos invasiva que usa un haz de radiación gamma para extirpar áreas epileptógenas en la corteza; se ha utilizado para tratar

esclerosis temporal mesial y hamartomas hipotalámicos y en callosotomías. Otras técnicas mínimamente invasivas incluyen la terapia térmica intersticial con láser (TTIL) para extirpar áreas epileptógenas relativamente pequeñas ( $<3 \times 3$  cm) y la callosotomía con láser CO<sub>2</sub>. La resección focal y la hemisferectomía logran un alto porcentaje (50-80%) de eliminación de las crisis. La sección del cuerpo calloso y la estimulación del nervio vago proporcionan tasas más bajas de eliminación de crisis (5-10% para la estimulación del nervio vago y más bajas para la callosotomía); sin embargo, estos procedimientos logran reducciones significativas de la frecuencia y gravedad de las crisis, disminuyen las necesidades de medicación y ofrecen mejoras significativas de la calidad de vida en alrededor de la mitad o más de los pacientes considerados candidatos.

## INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO

La interrupción de los FAE se suele indicar cuando los niños no presentan crisis durante, al menos, 2 años. En los síndromes más graves, como la epilepsia del lóbulo temporal secundaria a esclerosis mesial temporal, síndrome de Lennox-Gastaut o epilepsia mioclónica grave, a menudo se requiere un periodo prolongado de ausencia de crisis mientras se recibe tratamiento antes de retirar los FAE, en el caso de que llegue a intentarse dicha suspensión. En los síndromes epilépticos autolimitados (benignos), la duración del tratamiento a menudo puede ser de tan solo 6 meses.

Hay muchos factores que deben considerarse antes de suspender la medicación, como la probabilidad de permanecer sin crisis después de la retirada del fármaco basándose en el tipo de síndrome epiléptico y en la etiología, el riesgo de lesiones en caso de recidiva de las crisis (p. ej., si el paciente conduce) y los efectos adversos del tratamiento de los FAE. La mayoría de los niños que no han tenido una crisis durante, al menos, 2 años y que tienen un EEG normal cuando se inicia la retirada del fármaco se mantienen sin crisis después de suspender la medicación y la mayoría de las recidivas suceden en los primeros 6 meses.

Algunos factores de riesgo pueden ayudar a los clínicos a predecir el pronóstico tras la retirada de los FAE. El factor de riesgo principal para la recidiva de las crisis es la existencia de anomalías del EEG antes de interrumpir la medicación. Los niños que tienen epilepsia estructural (sintomática) remota son menos propensos a que se puedan interrumpir los anticonvulsivos que aquellos con epilepsia genética benigna (idiopática). En los pacientes con ausencias o en aquellos tratados con valproato para la epilepsia generalizada primaria, el riesgo de recidiva aún podría ser elevado a pesar de un EEG normal, porque el valproato (y aunque menos también, otros FAE para epilepsia generalizada primaria) puede normalizar los EEG que presentan anomalías generalizadas de tipo punta y onda. Por tanto, en estos pacientes repetir el EEG durante la reducción del fármaco puede ayudar a identificar la recidiva de las anomalías del EEG y el riesgo comicial asociado antes de que reaparezcan las crisis clínicas. Una edad más avanzada de aparición de la epilepsia, la mayor duración de esta, la presencia de múltiples tipos de crisis y la necesidad de utilizar más de un FAE son todos factores que se asocian con mayor riesgo de recidiva de las crisis después de retirar el FAE.

El tratamiento con un FAE debe interrumpirse de forma gradual, a menudo durante un periodo de 3-6 meses. La interrupción brusca puede provocar crisis por abstinencia o un estado epiléptico. Las crisis por abstinencia son especialmente frecuentes con el fenobarbital y las benzodiazepinas; por tanto, se debe prestar especial atención a una pauta prolongada de reducción durante la retirada de estos FAE. Las crisis que ocurren más de 2-3 meses después de haber interrumpido por completo los FAE indican una recidiva y suele requerirse la reanudación del tratamiento. Las crisis que se producen antes, durante o poco tiempo después de la retirada de medicación, pueden ser crisis por abstinencia o alternativamente pueden indicar una recidiva.

La decisión de intentar retirar los anticonvulsivos debe evaluarse mutuamente entre el médico, los progenitores y el niño (dependiendo de la edad de este). Los factores de riesgo deben ser identificados y se han de tomar medidas de precaución. El paciente y su familia deben recibir un asesoramiento completo sobre lo que es previsible, las precauciones que se deben tomar (p. ej., dejar de conducir durante un tiempo) y qué hacer en caso de recidiva. Suele ser necesario proporcionar una prescripción de diazepam rectal o de midazolam intransal para que se administre durante las crisis que pueden ocurrir durante y después de la reducción de los anticonvulsivos (v. tabla 611.16 para la posología).

## MUERTE SÚBITA INESPERADA EN LA EPILEPSIA (MSIE)

La MSIE es la causa más frecuente de mortalidad relacionada con la epilepsia y es responsable del 17% de las muertes en pacientes con epilepsia. Los factores de riesgo incluyen politerapia con más de tres FAE, sexo masculino, edad

**Tabla 611.12**

Medidas en la práctica clínica para evitar el riesgo de MSIE

**Asesoramiento:** es obligatorio explicar MSIE y factores de riesgo, incluso si el asunto es incómodo. Hacer hincapié en los factores de riesgo modificables, como cumplimiento de la toma de medicación

**Reducción de las crisis tónico-clónicas:** tratamiento óptimo, buen cumplimiento de la medicación, consejos del estilo de vida (p. ej., ingesta de alcohol, privación de sueño)

**Cambios terapéuticos:** cambio de forma gradual escalonada; al cambiar los fármacos, introducir el nuevo antes de suspender el antiguo; los pacientes deberían poder consultar de inmediato si empeoran las crisis comitiales durante los períodos de cambio

**Supervisión por la noche en los pacientes de alto riesgo:** vigilancia, uso de alarmas (sopesando los beneficios de la vida independiente y los inconvenientes de la monitorización intrusiva)

**Elección de los fármacos:** precaución con los FAE con posibles efectos adversos cardiorrespiratorios

**Actuación ante los signos de alerta de crisis:** crisis tónico-clónicas prolongadas, que se asocian con cianosis marcada, bradicardia intensa o apnea y supresión del EEG poscrítico; crisis parciales complejas con atonía marcada (caída súbita) en pacientes con alteraciones cardíacas o respiratorias preexistentes

**Supervisión después de una crisis tónico-clónica:** vigilancia continua hasta la recuperación completa de la conciencia; llamar a los servicios de urgencia en las crisis de alto riesgo

EEG, electroencefalograma; MSIE, muerte súbita inesperada en epilepsia.

De Shorvan S, Tomson T: Sudden unexpected death in epilepsy, *Lancet* 378:2028-2036, 2011.

temprana al inicio de la epilepsia, retraso del desarrollo, mal cumplimiento de los FAE, crisis nocturnas, crisis convulsivas mal controladas (sobre todo si >3 años) y padecer epilepsia durante >30 años en adultos. Los pacientes suelen encontrarse muertos en la cama en posición de decúbito prono con signos sugestivos de una crisis epiléptica reciente. Los mecanismos que se han sugerido como causantes de MSIE han sido respiratorios, cardiogénicos y mixtos respiratorios/cardiorespiratorios. Los modelos respiratorios incluyen hipovenitilación central inducida por las crisis, edema pulmonar neurogénico y trastornos en el sistema serotonérígico del tronco encefálico que conducen a una parada respiratoria. Los modelos cardiorespiratorios incluyen arritmias cardíacas inducidas por crisis, así como **canalopatías cardiocerebrales** en las que los canales iónicos expresados tanto en el cerebro como en el corazón producen disfunción cardíaca simultánea con las crisis. *SCN1A*, *SNC8A*, *ATP1A3* y *KCNQ1* son ejemplos de genes que codifican canales iónicos cardiocerebrales que se sabe que producen epilepsia y que también se han asociado a MSIE. Los modelos mixtos respiratorio/cardiorespiratorio incluyen disautonomía inducida para las crisis, niveles elevados de adenosina durante las crisis que producen un colapso cardiorespiratorio y depresión propagada en el tronco encefálico que produce disautonomía. Se necesitan más datos para determinar si las almohadas de seguridad, los dispositivos de detección de crisis o los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina pueden ser beneficiosos para prevenir una MSIE. Actualmente se recomienda aconsejar a los pacientes y familias sobre el SMIE, incluso si el tema no es cómodo para tratarlo. Además de aportarles información importante, este asesoramiento puede motivar a las familias a abordar factores de riesgo modificables, como el cumplimiento con los FAE. La tabla 611.12 enumera otras posibles medidas preventivas.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## 611.7 Crisis neonatales

Mohamad A. Mikati y Dmitry Tchapyjnikov

Las crisis epilépticas son, posiblemente, el indicador principal y más común de disfunción neurológica significativa en el período neonatal. La incidencia de crisis es mayor durante este período que en cualquier otro momento de la vida: 57,5/1.000 lactantes con un peso al nacer <1.500 g y 2,8/1.000 lactantes con un peso de 2.500-3.999 g tienen crisis epilépticas.

## FISIOPATOLOGÍA

El cerebro inmaduro tiene muchas diferencias respecto a su homólogo maduro que lo convierten en más excitante y más propenso a desarrollar crisis. Basándose, sobre todo, en estudios con animales, se trata del retraso de la maduración de la  $\text{Na}^+$ -K<sup>+</sup>-ATPasa y del aumento de la densidad de receptores de NMDA y AMPA. Además, los tipos específicos de estos receptores que se incrementan son los permeables al calcio (receptores GLUR2 AMPA). Esto contribuye al aumento de la excitabilidad y a las consecuencias a largo plazo asociadas con las crisis, sobre todo las derivadas de la hipoxia perinatal. Por tanto, los fármacos que bloquean los receptores del AMPA, como el topiramato, pueden ser útiles en este contexto clínico.

Otra diferencia es el retraso del desarrollo de la transmisión GABAérgica inhibitoria. De hecho, el GABA en el cerebro inmaduro tiene una función excitatoria porque el gradiente de cloruro se invierte respecto al cerebro maduro, de modo que existen mayores concentraciones de cloruro a nivel intracelular que extracelular. Por tanto, la apertura de los canales de cloruro en el cerebro inmaduro produce la despolarización de la célula y no su hiperpolarización. Este fenómeno parece ser más prominente en los recién nacidos varones, lo que tal vez explique su mayor predisposición a las crisis. Sin embargo, este fenómeno es más aplicable a los animales recién nacidos que a los seres humanos neonatos porque la regla es que los fármacos GABAérgicos son inhibitorios en neonatos humanos, incluidos los prematuros.

## TIPOS DE CRISIS NEONATALES

Hay cinco tipos principales de crisis neonatales: sutiles, clónicas, tónicas, espasmos y mioclónicas. Las crisis de espasmos, clónicas focales, tónicas focales y las mioclónicas generalizadas se suelen asociar a descargas electroencefalográficas (crisis epilépticas), mientras que los automatismos motores y crisis sutiles, tónicas generalizadas y otros episodios mioclónicos multifocales no suelen asociarse con descargas, por lo que se cree que suelen representar fenómenos de liberación secundarios a la lesión cerebral en lugar de verdaderas crisis epilépticas (tabla 611.13). Determinar clínicamente si estas manifestaciones son crisis epilépticas o fenómenos de liberación suele ser difícil, pero la precipitación de estas manifestaciones por la estimulación y su interrupción mediante sujeción o manipulación sugeriría que no son crisis epilépticas. Sin embargo, hay que tener en cuenta que las crisis epilépticas también pueden inducirse por estimulación. Por tanto, en muchos casos, específicamente en recién nacidos enfermos con antecedentes de lesiones neurológicas, es necesaria la monitorización continua del EEG a la cabecera del paciente para hacer esta distinción.

### Crisis sutiles

Las crisis sutiles pueden ser desviaciones transitorias de los ojos, nistagmo, parpadeo, hociqueo, movimientos anómalos de las extremidades (remo, natación, pedaleo y dar pasos), fluctuaciones del ritmo cardíaco, episodios de hipertensión y apnea. Las crisis sutiles son más frecuentes en prematuros que en recién nacidos a término.

### Crisis clónicas

Las crisis clónicas pueden ser focales o multifocales. Las crisis clónicas multifocales implican a varias partes del cuerpo y son migratorias. La migración sigue una tendencia no jacksoniana; por ejemplo, las sacudidas del brazo izquierdo pueden asociarse a sacudidas de la pierna derecha. Las crisis clónicas generalizadas, que son bilaterales, simétricas y sincrónicas, son poco frecuentes en el período neonatal, supuestamente por la disminución de la conectividad asociada con la mielinización incompleta a esta edad.

### Crisis tónicas

Las crisis tónicas pueden ser focales o generalizadas (estas son más comunes). Las crisis tónicas focales consisten en una postura persistente de una extremidad o la posición del tronco o el cuello de manera asimétrica, a menudo con desviación horizontal persistente del ojo. Las crisis tónicas generalizadas son la extensión bilateral tónica de las extremidades o la flexión tónica de las extremidades superiores, a menudo asociada con la extensión tónica de las extremidades inferiores y del tronco.

### Espasmos

Los espasmos son sacudidas generalizadas súbitas de 1-2 segundos de duración que se distinguen de las crisis tónicas generalizadas por su duración más corta y porque los espasmos suelen asociarse con una única descarga generalizada muy breve.

**Tabla 611.13** Características clínicas, clasificación y fisiopatología supuesta de las crisis neonatales

CLASIFICACIÓN	CARACTERÍSTICAS
Clónicas focales	Contracciones rítmicas repetitivas de grupos musculares de las extremidades, la cara o el tronco Pueden ser unifocales o multifocales Pueden ocurrir de forma sincrónica o asincrónica en grupos musculares en un lado del cuerpo Pueden producirse simultáneamente, pero de forma asíncrona en ambos lados No se pueden suprimir por la sujeción Fisiopatología: epiléptica
Tónicas focales	Postura sostenida de miembros individuales Postura asimétrica sostenida del tronco Desviación ocular sostenida No pueden provocarse por la estimulación ni suprimirse por la sujeción Fisiopatología: epiléptica
Tónicas generalizadas	Postura simétrica sostenida de las extremidades, el tronco y el cuello Pueden ser flexoras, extensoras o mixtas extensoras/flexoras Pueden provocarse o intensificarse por la estimulación Pueden suprimirse por la sujeción o el reposicionamiento Fisiopatología supuesta: no epiléptica
Mioclónicas	Contracciones aleatorias, individuales y rápidas de grupos musculares de las extremidades, la cara o el tronco Por lo general, no repetitivas o pueden reaparecer a un ritmo lento Pueden ser generalizadas, focales o fragmentarias Pueden provocarse por la estimulación Fisiopatología supuesta: puede ser epiléptica o no epiléptica
Espasmos	Pueden ser flexoras, extensoras o mixtas extensoras/flexoras Pueden ocurrir en grupos No pueden provocarse por la estimulación ni suprimirse por la sujeción Fisiopatología: epiléptica
Automatismos motores	
Signos oculares	Movimientos oculares erráticos ( <i>roving</i> ) y aleatorios o nistagmo (distintos de la desviación ocular tónica) Pueden provocarse o intensificarse por la estimulación táctil Fisiopatología supuesta: no epiléptica
Movimientos oro-buco-linguales	Succión, masticación, protrusión lingual Pueden provocarse o intensificarse por la estimulación Fisiopatología supuesta: no epiléptica
Movimientos de progresión	Movimientos de remo o de natación Movimientos de pedaleo o de bicicleta de las piernas Pueden provocarse o intensificarse por la estimulación Pueden suprimirse por la sujeción o el reposicionamiento Fisiopatología supuesta: no epiléptica
Movimientos complejos sin finalidad	Excitación repentina con aumento transitorio de la actividad aleatoria de las extremidades Pueden provocarse o intensificarse por la estimulación Fisiopatología supuesta: no epiléptica

De Mizrahi EM, Kellaway P: *Diagnosis and management of neonatal seizures*. Philadelphia, 1998, Lippincott-Raven, Table 4, p 21.

## Crisis mioclónicas

Las crisis mioclónicas se dividen en los tipos focal, multifocal y generalizada. Las crisis mioclónicas se pueden distinguir de las crisis clónicas por la rapidez de las sacudidas (<50 ms) y por su falta de ritmicidad. Las crisis mioclónicas focales se caracterizan porque afectan de forma característica a los músculos flexores de las extremidades superiores y en ocasiones se asocian con actividad comicial en el EEG. Los movimientos mioclónicos multifocales consisten en contracciones asincrónicas de varias partes del cuerpo y no se suelen asociar con descargas comiciales en el EEG. Las crisis mioclónicas generalizadas consisten en sacudidas bilaterales asociadas con la flexión de las extremidades inferiores y, en ocasiones, de las superiores. Este último tipo de sacudidas mioclónicas se correlaciona con más frecuencia con anomalías del EEG que los otros tipos.

## Crisis frente a temblores neonatales (*jitteriness*)

Los temblores neonatales se pueden definir como actividades motoras rápidas, como una oscilación rítmica o sacudidas que pueden interrumpirse por la flexión o la sujeción de la extremidad. Las crisis, por otro lado, no suelen interrumpirse mediante la supresión táctil o motora. Los temblores, a diferencia de la mayoría de las crisis, se suelen inducir por un estímulo.

También, a diferencia de los temblores, las crisis suelen asociar una desviación ocular y alteraciones neurovegetativas.

## ETIOLOGÍA

Las causas de crisis neonatales se muestran en la [tabla 611.14](#).

## Encefalopatía hipóxica-isquémica

Esta es la causa más común de crisis neonatales y supone el 50-60% de los pacientes. Las crisis secundarias a esta encefalopatía aparecen en las primeras 12 horas de vida.

## Accidentes vasculares

En este grupo hay que citar las hemorragias intracraneales y los ictus isquémicos. Son responsables del 10-20% de los pacientes. Se pueden distinguir tres tipos de hemorragias: hemorragia subaracnoidea primaria, hemorragia de la matriz germinal-intraventricular y hemorragia subdural. Los pacientes con ictus arterial o trombosis de senos venosos pueden presentar crisis comiciales que se pueden diagnosticar mediante pruebas de neuroimagen. La trombosis de los senos venosos podría pasarse por alto a menos que se soliciten estudios venosos mediante TC o RM.

**Tabla 611.14**

Causas de crisis neonatales según la edad frecuente de presentación

**1-4 DÍAS DE EDAD**

- Encefalopatía hipóxico-isquémica
- Abstinencia de fármacos, consumo materno de narcóticos o barbitúricos
- Toxicidad farmacológica: lidocaína, penicilina
- Hemorragia intraventricular
- Trastornos metabólicos agudos
  - Hipocalcemia
  - Sepsis
  - Hipertiroidismo o hipoparatiroidismo materno
  - Hipoglucemia
  - Agresiones perinatales, prematuridad, niño pequeño para la edad gestacional
  - Diabetes materna
  - Hipoglucemia hiperinsulinémica
  - Hipomagnesemia
  - Hiponatremia o hipernatremia
  - Secreción inadecuada de hormona antidiurética o de causa yatrógena
- Errores congénitos del metabolismo
  - Galactosemia
  - Hiperglicinemia
  - Trastornos del ciclo de la urea
- Dependencia de piridoxina y de piridoxal-5-fosfato (debe considerarse a cualquier edad)

**4-14 DÍAS DE EDAD**

- Infección
  - Meningitis (bacteriana)
  - Encefalitis (enterovírica, herpes simple)
- Trastornos metabólicos
  - Hipocalcemia relacionada con la dieta, fórmula de lactancia artificial
  - Hipoglucemia, persistente
  - Trastornos hereditarios del metabolismo
  - Galactosemia
  - Fructosemia
  - Sensibilidad a la leucina
  - Hipoglucemia hiperinsulinémica, hiperinsulinismo, síndrome de hiporamoniemia
  - Hipoplasia hipofisaria anterior, tumor de las células de los islotes pancreáticos
  - Síndrome de Beckwith
- Abstinencia de fármacos, consumo materno de narcóticos o barbitúricos
- Convulsiones neonatales benignas, familiares y no familiares
- Querníctero, hiperbilirrubinemia
- Retraso del desarrollo, epilepsia, síndrome de diabetes neonatal

**2-8 SEMANAS DE EDAD**

- Infección
  - Encefalitis por herpes simple o enterovírica
  - Meningitis bacteriana
- Traumatismos craneales
  - Hematoma subdural
  - Maltrato infantil
- Trastornos hereditarios del metabolismo
  - Aminoacidurias
  - Defectos del ciclo de la urea
  - Acidurias orgánicas
  - Adrenoleucodistrofia neonatal
- Malformaciones del desarrollo cortical
  - Lisencefalia
  - Displasia cortical focal
- Esclerosis tuberosa
- Síndrome de Sturge-Weber

**Infecciones intracraneales**

Las infecciones bacterianas y no bacterianas representan el 5-10% de los casos de crisis neonatales y engloban la meningitis bacteriana, y las infecciones TORCH (*toxoplasmosis, otras infecciones, rubéola, citomegalovirus, virus herpes simple*) y, sobre todo, la encefalitis por herpes simple.

**Malformaciones cerebrales**

Las malformaciones cerebrales causan el 5-10% de los casos de crisis neonatales. Un ejemplo es el **síndrome de Aicardi**, que afecta solo a las niñas y consiste en lagunas retinianas, agenesia del cuerpo calloso y crisis epilépticas graves, incluidos espasmos del lactante posteriores con hipsarritmia, que a veces es unilateral al principio en el EEG.

**Trastornos metabólicos**

Las alteraciones metabólicas pueden consistir en alteraciones de la glucosa, calcio, magnesio, otros electrolitos, aminoácidos o ácidos orgánicos, así como la dependencia de piridoxina (tabla 611.15).

La **hipoglucemia** puede causar trastornos neurológicos y es muy común en los recién nacidos de bajo peso y en aquellos cuyas madres son diabéticas o prediabéticas. La duración de la hipoglucemia es crítica a la hora de determinar la incidencia de los síntomas neurológicos.

La **hipocalcemia** se produce en dos picos. El primero se corresponde con los lactantes de bajo peso al nacer y es evidente en los primeros 2-3 días de vida. El segundo se produce más tarde en la vida neonatal e implica a menudo a bebés grandes nacidos a término que toman una leche con una proporción desfavorable de fósforo y calcio respecto al magnesio. La **hipomagnesemia** suele asociarse con hipocalcemia. La **hiponatremia** puede causar crisis epilépticas y con frecuencia es secundaria a la secreción inadecuada de hormona antidiurética o a una intoxicación acuosa.

Las crisis por **intoxicación con anestésicos locales** pueden deberse a la intoxicación neonatal con anestésicos locales administrados accidentalmente en el cuero cabelludo del bebé.

Las crisis neonatales también pueden deberse a alteraciones del metabolismo de **aminoácidos o ácidos orgánicos**, que suelen asociarse con acidosis y/o hiporamoniemia. Sin embargo, incluso en ausencia de estos hallazgos, si no hay una causa evidente de las crisis, hay que realizar un estudio metabólico completo para descartar las causas metabólicas (v. cap. 611.2), incluido el análisis sérico de aminoácidos, perfil de acil carnitina, lactato, piruvato, amoniaco, ácidos grasos de cadena muy larga (para la adrenoleucodistrofia neonatal y el síndrome de Zellweger), análisis de orina para detectar ácidos orgánicos, ácido  $\alpha$ -aminoacético semialdehído y sulfocisteína, así como análisis del LCR para la glucosa, proteínas, células, aminoácidos, lactato, piruvato, ácido  $\alpha$ -aminoacético semialdehído, piridoxal fosfato, 5-MTHF (5-metiltetrahidrofolato), succiniladenosina y metabolitos de los neurotransmisores en el LCR. Esto se debe al hecho de que muchos errores congénitos del metabolismo, como la hiperglicinemia no cetósica, pueden manifestarse con crisis comiciales neonatales (que a menudo se confunden al principio con hipo, que también tienen estos pacientes) y solo pueden detectarse mediante la realización de estas pruebas. El diagnóstico definitivo de **hiperglicinemia no cetósica**, por ejemplo, requiere la determinación de la proporción de glicina entre el LCR y el plasma.

Los trastornos con **dependencia de piridoxina y piridoxal** pueden causar crisis comiciales graves. Estas crisis, que suelen ser clónicas multifocales, a menudo comienzan durante las primeras horas de vida. Suelen asociarse a deterioro cognitivo si el tratamiento se retrasa (v. cap. 611.4).

**Abstinencia de fármacos**

En casos infrecuentes, las crisis pueden deberse a la adicción pasiva del recién nacido y la abstinencia posterior del fármaco tras el nacimiento. Entre los fármacos responsables hay que citar los analgésicos narcóticos, sedantes-hipnóticos y otros. Las crisis asociadas aparecen durante los primeros 3 días de vida.

**Síndromes epilépticos neonatales**

Entre los síndromes epilépticos se engloban las **convulsiones neonatales benignas (crisis del 5.º día)**, que suelen ser crisis apneicas y motoras focales que se inicien en torno al 5.º día de vida. El EEG intercrítico muestra un patrón característico denominado *theta puntiagudo alternante* (actividad de puntas a 4-7 Hz) y el EEG durante las crisis muestra crisis electroencefalográficas multifocales. Los pacientes responden bien a los fármacos y tienen un buen pronóstico. Las **crisis neonatales familiares benignas** autosómicas dominantes se inicien a los 2-4 días de vida y suelen remitir a las 2-15 semanas de edad. Consisten en desviación ocular, postura tónica, sacudidas clónicas y, en ocasiones, automatismos motores. El EEG intercrítico es normal. Se deben a mutaciones en los genes KCNQ2 y KCNQ3. Alrededor del 16% de los pacientes desarrolla epilepsia con posterioridad. La **encefalopatía mioclónica precoz** y la **encefalopatía epiléptica precoz del lactante (síndrome de Ohtahara)** se describen en el capítulo 611.4.

**Trastornos diversos**

Entre los trastornos diversos hay que citar las mioclonías neonatales benignas del sueño y la hiperekplexia, que son afecciones no epilépticas (v. cap. 612).

**Tabla 611.15** Resumen de los hallazgos diagnósticos en los errores congénitos del metabolismo que se presentan como crisis neonatales aisladas

TRASTORNO	HALLAZGOS EN RM Y ERM	HALLAZGOS EN LCR	OTRAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS
Crisis dependientes de piridoxina	Normal o hipoplasia del cuerpo calloso y cerebelo	Niveles aumentados de $\alpha$ -AASA, ácido pipecólico y de marcadores neurotransmisores	$\alpha$ -AASA o ácido pipecólico urinario y sérico, examen del gen ALDH7A1
Crisis dependientes de piridoxal-fosfato	Atrofia generalizada	Puede ser normal o cambios inespecíficos	Examen del gen piridoxamina-5-fosfato oxidasa
Defectos de la biogénesis de serina	Inicialmente normal, progres a una hipomielinización profunda	Niveles bajos de serina; también puede haber niveles bajos de glicina o de 5-MTHF	Biopsia de piel para medir actividad de 3-fosglicerato deshidrogenasa
Deficiencia de GLUT-1	Normal o atrofia generalizada	Glucosa LCR <40 mg/dl o menos de la mitad de glucosa sérica	PET-FDG; captación de 3-OMG eritrocitaria; examen del gen SLC2A1
Hiperglicinemia no cetósica	Normal o agenesia o adelgazamiento del cuerpo calloso	Niveles elevados de glicina y aumento de la proporción glicina LCR/plasma	Actividad del complejo enzimático del aclaramiento de glicina hepático; examen del gen de la hiperglicinemia no cetósica
Deficiencia de sulfato oxidasa/cofactor de molibdeno	Los hallazgos en la RM pueden simular los del daño hipóxico-isquémico La ERM muestra niveles elevados de lactato, mioinositol y colina, con niveles disminuidos de NAA	Normal o cambios inespecíficos en el perfil de aminoácidos	Homocisteína y ácido úrico en plasma; sulfitos en orina, sulfocisteína y tiosulfatos; actividad enzimática de sulfato oxidasa en biopsia cutánea o hepática
Ceroidolipofuscinosis neuronal congénita	Hipoplasia cerebral generalizada	Normal	Examen del gen catepsina D
Deficiencia de ácido $\gamma$ -aminobutírico transferasa	La RM muestra leucodistrofia y agenesia del cuerpo calloso; la ERM indica niveles elevados de ácido $\gamma$ -aminobutírico en los ganglios basales	Niveles aumentados de homocarnosina	Actividad enzimática en linfocitos
Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa	Atrofia difusa	Niveles elevados de uracilo y timina	Examen del gen de la dihidropirimidina deshidrogenasa
Síndrome de deficiencia de creatina	La RM evidencia mielinización retrasada; la ERM muestra pico de creatina ausente	Normal	Creatina y guanidinoacetato en suero y orina; creatina urinaria; actividad enzimática en fibroblastos; examen genético específico

$\alpha$ -AASA,  $\alpha$ -aminoacidíco semialdehido; 3-OMG, 3-O-metil-D-glucosa; 5-MTHF, 5-metiltetrahidrofolato; ERM, espectroscopia por resonancia magnética; LCR, líquido cefalorraquídeo; NAA, N-acetilaspartato; PET-FDG, tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa; RM, resonancia magnética.

Para una información actualizada de los mejores lugares para realizar los exámenes bioquímicos y genéticos, véase genereviews.org.

De Ficicioglu C, Bearden D: Isolated neonatal seizures: when to suspect inborn errors of metabolism, *Pediatric Neurol* 45:283-291, 2011, Table 2.

## DIAGNÓSTICO

Algunos casos se pueden diagnosticar de forma correcta, simplemente realizando la anamnesis prenatal y posnatal, y una exploración física adecuada; sin embargo, las *Guías de la Sociedad Americana de Neurofisiología Clínica para la Monitorización EEG Neonatal recomiendan la monitorización EEG en los casos en que existe una sospecha clínica de crisis y/o cuando el lactante tenga una condición que le predisponga a las crisis*. La monitorización EEG puede mostrar actividad epileptiforme (p. ej., ondas agudas) en medio de las crisis (que sugiere un riesgo aumentado de crisis) y confirmar actividad electroencefalográfica epiléptica si se registra una crisis clínica. Además, a menudo es necesaria la monitorización EEG porque las crisis electroencefalográficas pueden ocurrir sin que se observen signos clínicos (**dissociación electroclínica**). Esto se atribuye a la inmadurez de las conexiones corticales, que motiva que en muchos casos las manifestaciones clínicas sean mínimas o nulas.

Por tanto, ahora la monitorización continua del EEG a la cabecera del paciente en la unidad de cuidados intensivos neonatales para los recién nacidos con riesgo de sufrir crisis neonatales y lesiones cerebrales forma parte de la práctica clínica de rutina. El EEG integrado de amplitud (EEGa) cada vez se emplea más como adyuvante a la monitorización EEG convencional y aporta representación gráfica en la cabecera del paciente de la actividad eléctrica cerebral del neonato, lo cual puede ayudar en la identificación más precoz de las crisis. El personal de enfermería entrenado apropiadamente puede identificar posible actividad epiléptica utilizando un EEG y luego contactar con el neurofisiólogo para confirmar la presencia o ausencia de

crisis. Ejemplos de situaciones en las que debería usarse una monitorización EEG continua incluyen casos de **daño hipóxico-isquémico** (sobre todo si un neonato sufre hipotermia terapéutica), infarto o hemorragia intracranal o infección del SNC; para el cribado de crisis en neonatos que reciben paralizantes; en neonatos con malformaciones cerebrales congénitas, y/o en neonatos en los que los eventos clínicos sospechados como crisis necesiten ser definidos.

Una exploración neurológica cuidadosa del lactante puede descubrir la causa del trastorno epiléptico. La exploración de la retina puede mostrar la presencia de coriorretinitis, lo que sugiere una infección congénita TORCH, en cuyo caso está indicado realizar análisis serológicos de la madre y el lactante. El **síndrome de Aicardi** se asocia con coloboma del iris y lagunas retinianas. La inspección de la piel puede mostrar lesiones hipopigmentadas características de la esclerosis tuberosa (que se observa mejor mediante exploración con luz ultravioleta) o las típicas lesiones vesiculares costrosas de incontinencia pigmentaria; ambos síndromes neurocutáneos suelen asociarse con crisis mioclónicas generalizadas que comienzan en una etapa precoz de la vida. Un olor corporal o de la orina inusual sugiere un error congénito del metabolismo.

Se debe extraer una muestra de sangre para analizar la glucosa, el calcio, el magnesio, los electrolitos y el nitrógeno ureico sanguíneo. Si puede haber hipoglucemias, está indicado analizar la glucemia capilar para iniciar el tratamiento de inmediato. La hipocalcemia puede aparecer de forma aislada o asociada con hipomagnesemia. Una disminución de la calcemia suele asociarse a un traumatismo obstétrico o a una agresión del SNC en el

periodo perinatal. Otras causas son la diabetes materna, prematuridad, síndrome de DiGeorge y una alimentación rica en fosfatos. La hipomagnesemia ( $<1,5 \text{ mg/dl}$ ) se asocia a menudo con hipocalcemia y aparece, sobre todo, en los lactantes de madres malnutridas. En esta situación, las crisis son refractarias al tratamiento con calcio, pero responden al magnesio intramuscular (0,2 ml/kg de una solución de  $\text{MgSO}_4$  al 50%). Las determinaciones séricas de electrolitos pueden mostrar un grado significativo de hiponatremia (sodio sérico  $<115 \text{ mEq/l}$ ) o hipernatremia (sodio sérico  $>160 \text{ mEq/l}$ ) como causa del trastorno epiléptico.

La **punción lumbar** puede estar indicada en casi todos los recién nacidos con crisis, a menos que la causa esté claramente relacionada o sea atribuible a un trastorno metabólico (como la hipoglucemía o hipocalcemia) o a una etiología estructural, como una lesión hipóxico-isquémica o una hemorragia intracraneal. Los hallazgos del LCR pueden apuntar a una meningitis bacteriana o una encefalitis aséptica. El diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado mejoran el pronóstico de estos niños. Un LCR hemático indica una punción traumática o una hemorragia subaracnoidea o intraventricular. La centrifugación inmediata de la muestra puede ayudar a diferenciar entre ambos trastornos. Un sobrenadante claro sugiere una punción traumática y un color xantocrómico sugiere una hemorragia subaracnoidea. Los lactantes sanos con ictericia leve pueden tener una discoloración amarillenta del LCR, por lo que la inspección del sobrenadante es menos fiable en el periodo neonatal.

Muchos **errores congénitos del metabolismo** causan crisis generalizadas en el periodo neonatal. Puesto que estas afecciones suelen heredarse de forma autosómica recesiva o ligada al cromosoma X de forma recesiva, es obligatorio recabar los antecedentes familiares de forma detallada para determinar si existe consanguinidad o si los hermanos o familiares cercanos tenían crisis o fallecieron a una edad temprana. La determinación sérica de amoniaco es útil para el cribado del síndrome de hiperamonemia hipoglucémica y para la sospecha de anomalías del ciclo de la urea. Además de tener crisis clínicas generalizadas, estos niños presentan letargo en los primeros días de vida que progresa hasta el coma, anorexia y vómitos, con abombamiento de la fontanela. Si la gasometría sanguínea muestra un hiato aniónico y acidosis metabólica con hiperamonemia, se deben determinar de inmediato los ácidos orgánicos urinarios para evaluar la posibilidad de un **acidemia orgánica**, como acidemia metilmalónica o propiónica.

Se debe sospechar una enfermedad de la orina del jarabe de arce cuando la acidosis metabólica se asocia con crisis clínicas generalizadas, vómitos, fontanela abultada y rigidez muscular durante la 1.<sup>a</sup> semana de vida. El resultado de una prueba de cribado rápido con 2,4-dinitrofenilhidrazina que identifica los cetoderivados en la orina es positiva en la enfermedad de la orina del jarabe de arce.

Otras causas metabólicas de crisis neonatales son la **hiperglicinemia no cetósica** (una enfermedad refractaria al tratamiento caracterizada por niveles muy elevados de glicina en el plasma y el LCR, hipo intenso, crisis generalizadas persistentes y letargo rápidamente progresivo hasta llegar al coma), la hiperglicinemia cetósica (en la que las crisis se asocian a vómitos, trastornos del equilibrio hidroelectrolítico y acidosis metabólica) y la enfermedad de Leigh (que se sospecha por la presencia de niveles elevados de lactato en suero y LCR o un incremento del cociente lactato/piruvato). También debe tenerse en cuenta el **déficit de biotinidasa**. En la parte X, Trastornos del metabolismo, se describen detalladamente el diagnóstico y el tratamiento de estos trastornos metabólicos.

La **inyección** involuntaria de **un anestésico local** en el feto durante el parto puede producir crisis tónicas intensas. A menudo se considera que estos lactantes han sufrido un parto traumático, ya que presentan flacidez al nacer, reflejos troncoencefálicos anómalos y signos de depresión respiratoria que en ocasiones requiere ventilación mecánica. En la exploración se puede observar la marca cutánea de la punción de la aguja o una perforación o laceración del cuero cabelludo. Un nivel sérico elevado del anestésico confirma el diagnóstico. El tratamiento consiste en medidas de soporte y forzar la diuresis mediante la administración de líquidos intravenosos con un control adecuado para evitar la sobrecarga de líquidos.

Las **crisis neonatales familiares benignas**, un trastorno autosómico dominante, comienzan el 2.<sup>º</sup>-3.<sup>er</sup> día de vida con una frecuencia de 10-20 crisis/día. Los pacientes están normales entre las crisis, que desaparecen en 1-6 meses. Se deben a mutaciones de los genes del canal de potasio sensible al voltaje *Kv7.2* y *Kv7.3* (*KCNQ2* y *KCNQ3*). Otras mutaciones del gen *Kv7.2* causan una encefalopatía epiléptica neonatal grave. Las **crisis del quinto día** aparecen el 5.<sup>º</sup> día de vida (4-6 días) en recién nacidos sin alteraciones clínicas. Son multifocales y suelen durar menos de 24 horas. Para establecer el diagnóstico, se deben excluir otras causas de crisis y secuenciar los genes mencionados previamente. El pronóstico es bueno en la forma benigna.

La **dependencia de piridoxina** es un trastorno muy poco frecuente que debe tenerse en cuenta cuando las crisis aparecen poco después de nacer en un niño con signos de sufrimiento fetal intraútero y son resistentes a los antiepilepticos convencionales, como el fenobarbital o la difenilhidantoína, incluso aunque haya una respuesta inicial al tratamiento. La anamnesis puede sugerir la existencia de crisis intraútero similares. Cuando se sospechan crisis dependientes de piridoxina, deben administrarse 100 mg por vía intravenosa de piridoxina durante la realización del EEG, que debe solicitarse nada más sospechar el diagnóstico. Las crisis cesan súbitamente y el EEG a menudo se normaliza durante las siguientes horas o más tiempo. Sin embargo, no todos los casos de dependencia de piridoxina responden con tanta rapidez al bolo intravenoso inicial de piridoxina. Por ello, posteriormente se recomienda un tratamiento de prueba durante 6 semanas con piridoxina oral (100-200 mg/día) o preferiblemente con piridoxal fosfato (porque la piridoxina no beneficia a los lactantes que tienen el síndrome de dependencia de piridoxal, que es un cuadro relacionado, pero diferente) en lactantes en los que continúa existiendo un alto índice de sospecha tras una respuesta inicial negativa a la piridoxina intravenosa. La determinación del ácido pipecólico y del ácido  $\alpha$ -aminoadípico semi-aldehído séricos (elevados) y de piridoxal-5-fosfato en el LCR (disminuido) debe realizarse antes de iniciar el tratamiento de prueba sin demora. Estos niños requieren suplementos de por vida con piridoxina oral (100 mg/día, en ocasiones con ácido folínico) o piridoxal fosfato (hasta 50 mg/kg/día cada 6 horas). También debe descartarse una deficiencia de folato cerebral mediante un tratamiento de prueba farmacológico (ácido folínico, 1-3 mg/kg/día) y determinando la concentración en el LCR de 5-MTHF. La secuenciación génica puede confirmar el diagnóstico (v. cap. 611.4). Cuanto más precoz sea el tratamiento en estos trastornos sensibles a vitaminas, más favorable será el pronóstico.

Las crisis por abstinencia a drogas o fármacos pueden presentarse en la unidad neonatal, aunque pueden tardar varias semanas en aparecer debido a la excreción prolongada de los fármacos en los recién nacidos. Entre las sustancias responsables se incluyen barbitúricos, benzodiazepinas, heroína y metadona. El lactante puede encontrarse inquieto, irritable, letárgico y puede presentar mioclonias o crisis clínicas francas. La madre puede negar el consumo de drogas; el cribado en suero u orina podría identificar el agente responsable.

Se debe realizar una RM o TC cerebral a los lactantes con crisis focales, sospecha de ictus o hemorragia intracraneal y **malformaciones citoarquitectónicas** cerebrales graves (incluidas la lisencefalía y esquizencefalía) que pueden presentarse sin alteraciones clínicas o con microcefalia. De hecho, se recomiendan las pruebas de imagen en todos los recién nacidos con crisis que no pueden explicarse por trastornos de la glucosa, el calcio o los electrolitos séricos.

## PRONÓSTICO

Durante las últimas décadas, el pronóstico de las crisis neonatales ha mejorado debido a los avances de la atención obstétrica y de los cuidados intensivos neonatales. Las tasas de mortalidad han disminuido del 40 al 20%. La correlación entre el EEG y el pronóstico es muy clara. Aunque la interpretación del EEG neonatal es muy difícil, se ha observado que existe una elevada asociación entre el EEG y el pronóstico en los recién nacidos prematuros y a término. Una actividad de fondo anómala es un potente factor pronóstico de un peor pronóstico posterior. Además, las crisis electroencefalográficas prolongadas ( $>10$  minutos/hora), las descargas electroencefalográficas periódicas multifocales y la propagación de las crisis electroencefalográficas al hemisferio contralateral también se correlacionan con un peor pronóstico. La etiología subyacente de las crisis es el principal determinante del pronóstico. Por ejemplo, los pacientes con crisis secundarias a la encefalopatía hipóxico-isquémica tienen el 50% de posibilidades de desarrollarse con normalidad, mientras que aquellos con crisis debido a una hemorragia subaracnoidea primaria o hipocalcemia tienen un pronóstico mucho mejor.

## TRATAMIENTO

Uno de los pilares terapéuticos de las crisis neonatales es el diagnóstico y el tratamiento de la etiología subyacente (p. ej., hipoglucemía, hipocalcemia, meningitis, abstinencia del fármaco, traumatismo), siempre que se pueda identificar una. Hay enfoques contradictorios en relación con el control de las crisis neonatales. La mayoría de los expertos recomienda el control total tanto de las crisis clínicas como electroencefalográficas. Otros solo son partidarios de tratar las crisis clínicas. Un elemento esencial que debe tenerse en cuenta antes de iniciar los anticonvulsivos es decidir (dependiendo de la gravedad, la duración y la frecuencia de las crisis) si el paciente requiere tratamiento intravenoso y una carga con un bolo inicial, o si simplemente se puede comenzar con dosis de mantenimiento de un fármaco de acción

prolongada. Los pacientes a menudo requieren ventilación asistida después de recibir las dosis intravenosas o de carga oral de los anticomiales, por lo que se precisan precauciones para su observación y las intervenciones que sean necesarias.

### Lorazepam y otras benzodiazepinas

A menudo se usa el lorazepam para el tratamiento agudo de las crisis neonatales; este se distribuye al cerebro muy rápidamente y ejerce su efecto anticomial en menos de 5 minutos. No es muy lipófilo y no se elimina del cerebro muy deprisa. Su acción puede durar 6-24 horas. Por lo general, no causa hipotensión ni depresión respiratoria. La dosis es de 0,1 mg/kg cuando se usa para el tratamiento agudo de las crisis y de 0,05 mg/kg (rango: 0,02-0,1 mg/kg) cada 4-8 horas cuando se usa como medicación pautada. También se ha usado diazepam y el midazolam se inicia habitualmente como una infusión continua para casos refractarios de crisis neonatales. Las dosis de midazolam empleadas han oscilado en el intervalo de 0,05-0,1 mg/kg por vía intravenosa en bolo inicial, con infusión continua de 0,5-1 µg/kg/minuto por vía intravenosa que pueden aumentarse gradualmente cada 5 minutos o más, si se toleran, hasta un máximo de alrededor de 33 µg/kg/minuto (2 mg/kg/hora).

### Fenobarbital

Muchos autores consideran que el fenobarbital es el fármaco de larga acción de primera elección en las crisis neonatales. La utilización de una benzodiazepina en primer lugar depende de la situación clínica. La dosis de carga habitual es de 20 mg/kg. Si esta dosis no es eficaz, pueden administrarse dosis adicionales de 5-10 mg/kg hasta llegar a una dosis acumulada de 40 mg/kg. Es posible que se requiera soporte respiratorio después de la carga de fenobarbital. A las 24 horas de comenzar la dosis de carga se puede comenzar una dosis de mantenimiento de 3-6 mg/kg/día, en general en dos dosis separadas. El fenobarbital se metaboliza en el hígado y se excreta por vía renal. Por tanto, cualquier anomalía de la función de estos órganos altera el metabolismo del fármaco y puede causar toxicidad. En los recién nacidos con acidosis o enfermedades graves que puedan alterar el contenido de proteínas séricas se debe monitorizar estrechamente la concentración del fármaco libre (es decir, no unido a proteínas). El uso de fenobarbital puede asociarse a la disociación electroclínica, en la que persisten crisis electroencefalográficas a pesar de la resolución de las crisis clínicas. Por consiguiente es obligatoria la monitorización EEG subsiguiente para descartar actividad epiléptica subclínica.

### Fenitoína y fosfenoína

El único ensayo clínico controlado aleatorizado que compara la eficacia entre fenobarbital y fenitoína no mostró que ningún fármaco fuera superior al otro en el tratamiento de las crisis neonatales. Por tanto, puede usarse fosfenoína o fenitoína como agente de primera o de segunda línea. Debido a su solubilidad reducida, a las reacciones cutáneas locales potencialmente graves, a la interacción con otros fármacos y a la posible toxicidad cardiaca, la fenitoína intravenosa no se usa de forma generalizada y la fosfenoína es el agente preferido. La fenitoína se administra a una dosis de carga de 20 mg/kg a una tasa que no excede 0,5-1,0 mg/kg/minutos, con el fin de prevenir problemas cardíacos; el fármaco debe ser evitado en pacientes con una cardiopatía significativa. Debería monitorizarse la frecuencia cardíaca mientras se administra el fármaco. No es posible mezclar fenitoína o fosfenoína con soluciones de dextrosa. Además, no deberían usarse fenitoína ni fosfenoína junto a lidocaína intravenosa debido al problema de que ambos fármacos pueden aumentar el riesgo de arritmias cardíacas e hipotensión.

Como se señaló arriba, la fosfenoína, que es un profármaco éster fosfato, es una alternativa preferible a la fenitoína. Es muy hidrosoluble y se puede administrar con mucha seguridad por vía intravenosa e intramuscular, sin lesionar los tejidos. La fosfenoína se administra en equivalentes de fenitoína (EF). La dosis de carga habitual de fosfenoína es de 15-20 EF/kg administrados durante 30 minutos. Se pueden usar dosis de mantenimiento de 4-8 EF/kg/día. Al igual que con los niveles de fenobarbital, debe monitorizarse la concentración de fármaco libre en los recién nacidos con posibles anomalías del pH sérico o del contenido de proteínas.

### Otros fármacos

Alrededor del 45% de los recién nacidos responde al primer fármaco utilizado si es fenobarbital o difenilhidantoína, y el 15% adicional responde al segundo fármaco. Se ha descrito que el levetiracetam (que puede administrarse por vía intravenosa con una conversión posterior más cómoda a una solución oral) y el topiramato (oral) son los fármacos de segunda y tercera

elección para alrededor de la mitad de los neuropediatras consultados y algunos los han utilizado incluso antes que el fenobarbital o la fenitoína en casos seleccionados. Se han utilizado posologías de 30-60 mg/kg/día de levetiracetam, en ocasiones menores o mayores, y de 5-10 mg/kg/día de topiramato (a veces mayores). Hay una evidencia creciente que la lidocaína es eficaz como agente de segunda o tercera línea, y algunos estudios sugieren que puede ser superior a las benzodiazepinas en el tratamiento de crisis neonatales. Se administra una dosis en bolo de 2 mg/kg, seguida de una infusión a una tasa de 4-6 mg/kg/hora. No se han comunicado arritmias ni hipotensión a este rango de dosis, pero existen efectos adversos potenciales a dosis más altas. No debería usarse lidocaína junto a fenitoína o fosfenoína debido a los problemas de efectos adversos cardíacos. La bumetanida se ha usado anteriormente como fármaco adyuvante, en particular con el fenobarbital, debido a su efecto sobre el gradiente de cloruro. Sin embargo, el estudio abierto más reciente no mostró beneficio añadido y sugirió que el uso de bumetanida se asocia a un riesgo aumentado de pérdida de audición. Se ha comunicado el uso de primidona, carbamazepina, lamotrigina o valproato, aunque pocas veces son necesarios. El valproato, por ejemplo, tiene más probabilidades de ser tóxico en niños menores de 2 años que en niños mayores.

### Duración del tratamiento

La duración del tratamiento se relaciona con el riesgo de desarrollar epilepsia más adelante en los lactantes que sufren crisis neonatales, un riesgo que oscila entre el 10 y el 30%, y depende de la exploración neurológica individual, la etiología de las crisis y el EEG en el momento del alta del hospital. En general, si el EEG antes del alta no muestra actividad epileptiforme, suele aplicarse una pauta descendente de la medicación en ese momento. Si el EEG mantiene la actividad paroxística, esta decisión se suele retrasar hasta varios meses después del alta.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 611.8 Estado epiléptico

Mohamad A. Mikati y Dmitry Tchapyjnikov

El estado epiléptico (EE) es una urgencia médica que debe preverse en cualquier paciente que presenta una crisis comicial aguda. La LICE ha depurado la definición del EE para reflejar el tiempo en el que debería iniciarse ( $t_1$ ) y el tiempo en el que la actividad epiléptica continua conduce a secuelas a largo plazo ( $t_2$ ), como daño neuronal, dependiendo del tipo de EE. Anteriormente, el punto de corte temporal estaba en 30 minutos, basado en los estudios animales que mostraban evidencia de daño neuronal tras ese periodo de tiempo, pero esto se ha reducido para subrayar los riesgos que conllevan las duraciones más prolongadas y la necesidad de una intervención farmacológica temprana y agresiva. Para las crisis tónico-clónicas generalizadas, el EE se define como una actividad convulsiva continua o actividad epiléptica convulsiva generalizada recurrente en la que no se recupera la conciencia ( $t_1 = 5$  minutos,  $t_2 \geq 30$  minutos). La definición difiere del EE que consiste en crisis focales con alteración de la conciencia ( $t_1 = 10$  minutos,  $t_2 = 30$  minutos) y ausencias ( $t_1 = 10-15$  minutos,  $t_2 = \text{desconocido}$ ). El tipo más común de EE es el **estado epiléptico convulsivo** (tóxico generalizado, clónico o tónico-clónico), pero se producen otros tipos, como el **estado no convulsivo** (focal con alteración de la conciencia, ausencia), el estado mioclónico, la epilepsia parcial continua y el estado epiléptico neonatal. La incidencia de EE oscila entre 10 y 60 por 100.000 habitantes en varios estudios. El EE es más frecuente en niños menores de 5 años, con una incidencia en este grupo de edad de más de 100 por 100.000 niños.

En alrededor del 30% de los pacientes con EE, esta es su primera crisis epiléptica y alrededor del 40% de ellos desarrolla después una epilepsia. El **estado epiléptico febril** es el tipo más frecuente de EE en niños. En las décadas de 1950 y 1960, la mortalidad después del EE era del 6-18%; en la actualidad, tras haber identificado el EE como una urgencia médica, se observa una mortalidad menor del 4-5%, que corresponde en su mayor parte a la etiología subyacente y no a las crisis. El EE conlleva un riesgo de alrededor del 14% de nuevos déficits neurológicos, cuya mayor parte (12,5%) son secundarios a la afeción subyacente.

El **estado epiléptico no convulsivo** se manifiesta como un estado confusional, demencia, hiperactividad con problemas conductuales, alteraciones fluctuantes del nivel de conciencia, en ocasiones con inestabilidad de la sedestación o la marcha, estado mental fluctuante, estado confusional,

alucinaciones, paranoia, agresividad, catatonia o síntomas psicóticos. Debería considerarse en cualquiera de estas situaciones, en especial en los niños que no respondan a estímulos o con encefalopatía. La epilepsia parcial continua se ha definido previamente y puede deberse a causas tumorales o vasculares, enfermedad mitocondrial (miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios de seudoictus [MELAS]) y encefalitis de Rasmussen.

El **estado epiléptico refractario** es el EE que no ha respondido al tratamiento, por lo general con, al menos, dos fármacos (como una benzodiazepina y otro medicamento). En la actualidad se tiende a no asignar una duración mínima, mientras que previamente se indicaba una duración mínima de 30, 60 o incluso 2 horas. El **estado epiléptico superrefractario** es el EE que no puede resolverse o que recurre en las 24 horas o más a pesar del tratamiento que incluye una infusión continua de midazolam y/o pentobarbital.

Se ha identificado el **estado epiléptico refractario de nueva aparición (EERNA)** como una entidad distinta que puede deberse a casi cualquiera de las causas de un EE en un paciente sin epilepsia previa. También suele ser de etiología desconocida, aunque se sospecha una causa encefálica o postencefálica, puede durar varias semanas o más, y a menudo tiene mal pronóstico, aunque no siempre. La **encefalopatía epiléptica devastadora en niños en edad escolar**, también denominada **encefalopatía epiléptica refractaria inducida por fiebre en niños en edad escolar (FIRES** por sus siglas en inglés), es un síndrome de EE refractario que se asocia a infecciones febiles agudas, parece que es de naturaleza parainfecciosa y muy refractaria a fármacos, pero a menudo responde a una dieta cetogena.

## ETIOLOGÍA

Las posibles etiologías son la epilepsia de reciente aparición de cualquier tipo, intoxicación farmacológica (p. ej., antidepresivos tricíclicos) en los niños y consumo de drogas y alcohol en los adolescentes, abstinencia del fármaco o sobredosis en pacientes que toman FAE, hipoglucemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipomagnesemia, traumatismo craneal agudo, encefalitis, meningitis, encefalitis autoinmunitaria (como los síndromes de anticuerpos complejos contra el receptor de NMDA; encefalopatía que responde a esteroides asociada a tiroiditis autoinmune/ERETA y contra el complejo del canal de potasio activado por voltaje), ictus isquémico (arterial o venoso), hemorragia intracraneal, dependencia de ácido folínico, piridoxina y piridoxal fosfato (que suelen estar presentes en la lactancia, pero también pueden debutar en la infancia), errores congénitos del metabolismo (v. cap. 611.2), como hiperglicinemia no cetósica en los recién nacidos y MELAS en lactantes, niños y adolescentes, epilepsias relacionadas con los canales iónicos (p. ej., mutaciones de los canales de sodio y potasio revisadas en las secciones previas), lesiones hipoxico-isquémicas (p. ej., después de una parada cardiaca), enfermedades sistémicas (como la encefalopatía hipertensiva, encefalopatía reversible posterior o encefalopatía renal o hepática), tumores cerebrales y cualquier otro trastorno que pueda causar epilepsia (como malformaciones cerebrales, enfermedades neurodegenerativas, diferentes tipos de epilepsia mioclónica progresiva, enfermedades por depósito).

Una rara afección denominada **síndrome de hemiconvulsión-hemiplejía-epilepsia** consiste en un EE febril prolongado causado supuestamente por una encefalitis aguda focal con atrofia resultante en el hemisferio afectado, hemiplejía contralateral y epilepsia crónica. Este cuadro debe sospecharse de forma precoz para tratar de controlar las crisis lo antes posible. Es probable que esta y otra afección algo similar mencionada previamente, denominada FIRES, tengan una etiología parainfecciosa-autoinmunitaria. La encefalitis de Rasmussen a menudo causa epilepsia parcial continua (v. cap. 611.3) y en ocasiones un EE convulsivo. Varios tipos de infecciones son más propensos a causar encefalitis con EE, como el virus del herpes simple (estado parcial complejo y convulsivo), *Bartonella* (sobre todo, estado no convulsivo), virus de Epstein-Barr y micoplasma (encefalomieltitis postinfecciosa con cualquier tipo de EE). La encefalitis postinfecciosa y la encefalomieltitis diseminada aguda son causas comunes de EE, incluido el de tipo refractario. El VHH-6 puede causar un síndrome epiléptico específico con EE límbico en pacientes inmunodeprimidos.

## MECANISMOS

Los mecanismos que culminan en la aparición de la actividad comicial sostenida que se observa en el EE parecen implicar 1) la ausencia de desensibilización de los receptores de glutamato de tipo AMPA, lo que provoca la persistencia de una excitabilidad aumentada, y 2) la reducción de la inhibición mediada GABA debido a la interiorización intracelular de los receptores GABA<sub>A</sub>. Esto explica la observación clínica de que suele ser

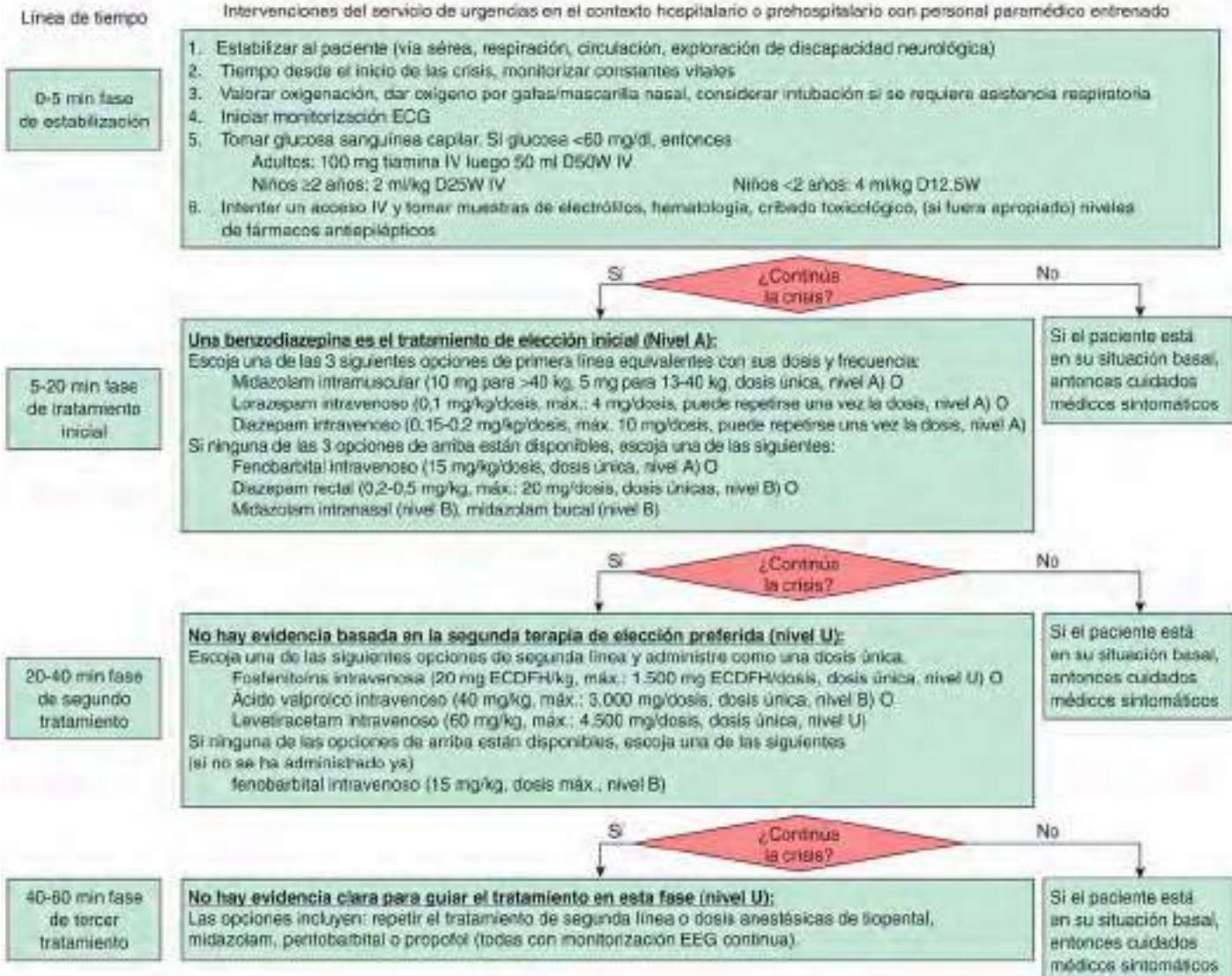
menos probable que el EE se interrumpa en el siguiente periodo específico de tiempo cuanto más haya durado la crisis y por qué las benzodiazepinas parecen perder eficacia cuanto más dura la actividad epiléptica. Durante el EE aumenta la tasa metabólica cerebral y se produce un incremento compensatorio del flujo sanguíneo cerebral que, después de unos 30 minutos, no puede seguir el ritmo del aumento de la tasa metabólica cerebral. Esto hace que la presión de oxígeno cerebral cambie de adecuada a inadecuada y, junto con otros factores, contribuya a la lesión neuronal secundaria al EE.

## TRATAMIENTO

El EE es una urgencia médica que requiere una atención inicial y continua para asegurar la vía aérea, la respiración y la circulación (con monitorización continua de las constantes vitales, incluido el ECG), además de diagnosticar y tratar la etiología subyacente (p. ej., la hipoglucemia). Las pruebas de laboratorio, incluidos la glucosa, el sodio, el calcio, el magnesio, hemograma completo, grupo metabólico básico, TC y EEG continuo, son necesarias en todos los pacientes. Los cultivos de sangre y de LCR, el cribado de tóxicos y las pruebas para detectar errores congénitos del metabolismo suelen ser necesarios y se deben determinar los niveles de anticonvulsivos en todos los pacientes que ya tomen estos fármacos. El EEG es útil para descartar un **seudoeestado epiléptico** (reacción de conversión psicológica que simula un EE) u otros trastornos del movimiento (corea, tics), escalofríos, clono con estimulación y postura de descerebración/descorticación. El EEG también puede ser útil para identificar el tipo de EE (generalizado frente a focal), lo que puede guiar la realización de más pruebas para determinar la etiología subyacente y el tratamiento adicional. El EEG también puede ayudar a distinguir entre la depresión poscrítica y las etapas posteriores del EE en las que las manifestaciones clínicas son sutiles (p. ej., sacudidas mioclónicas mínimas) o están ausentes (disociación electroclínica) y puede ayudar a monitorizar el tratamiento, sobre todo en pacientes paralizados e intubados. Las pruebas de neuroimagen deben plantearse una vez que el niño se ha estabilizado, sobre todo si están indicadas por las manifestaciones clínicas, por la asimetría o focalidad de las anomalías del EEG, o bien si se desconoce la etiología subyacente.

El tratamiento de emergencia inicial debería iniciarse en crisis convulsivas que duren más de 5 minutos e implica el uso de una benzodiazepina (fig. 611.7). Las guías sobre EE de la Sociedad Americana de Epilepsia recomiendan el uso tanto de lorazepam intravenoso, diazepam intravenoso o midazolam intramuscular como agentes de primera línea. Las guías para el EE de la Sociedad de Cuidados Neurocríticos recomiendan el lorazepam intravenoso como un agente de primera línea y, si el paciente no dispone de una acceso intravenoso, el uso de midazolam intramuscular. La tabla 611.16 resume los fármacos y dosis que se utilizan habitualmente en el EE. Si no se dispone de un acceso intravenoso, otras opciones, además del midazolam intramuscular, incluyen el midazolam bucal o intranasal, el lorazepam intranasal o el diazepam rectal. Todas las opciones pueden asociarse a depresión respiratoria, por lo que el paciente debe monitorizarse y tratarse según precise. Si las crisis persisten 5 minutos tras la dosis inicial de benzodiazepina, debería administrarse una segunda dosis del fármacos. Menor evidencia apoya el uso de fenitoína/fosfenoftaloína, fenobarbital, valproato o levetiracetam como agentes alternativos de primera línea. Además, en algunos lactantes, puede estar indicado un ensayo con piridoxina.

Si el tratamiento fracasa de emergencia con una benzodiazepina (crisis persistentes 5 minutos después de la segunda dosis de benzodiazepina), la opción recomendada de tratamiento urgente es fosfenoftaloína, valproato o levetiracetam. La fosfenoftaloína se administra a una dosis de carga de 20 EF/kg y se suele medir su concentración 2 horas después para asegurar que se logra una concentración terapéutica. Dependiendo del nivel y la respuesta, una dosis de mantenimiento se puede iniciar de inmediato o, lo que es más frecuente, en 6 horas tras el bolo inicial. El valproato se administra a una dosis de carga de 20-40 mg/kg, aunque su uso debería evitarse en pacientes menores de 2 años y en aquellos con disfunción hepática o enfermedad mitocondrial. El levetiracetam se utiliza a una dosis de carga de 30-60 mg/kg y es bien tolerada, aunque hay menos datos disponibles respecto a su eficacia. El fenobarbital intravenoso es una alternativa si no está disponible valproato, fosfenoftaloína o levetiracetam, pero no se recomienda como tratamiento urgente de primera línea debido a sus efectos adversos. La dosis de fenobarbital utilizada en los recién nacidos es, habitualmente, de 20 mg/kg como una dosis de carga, pero en los lactantes y los niños suele ser menor (para evitar la depresión respiratoria), repitiendo la dosis si no hay una respuesta adecuada. Si persisten crisis tras la administración de un tratamiento urgente, debe tomarse la decisión



**Fig. 611.7** Algoritmo de tratamiento propuesto para el estado epiléptico. Descarga de responsabilidad: este algoritmo/guía clínica es diseñada para ayudar a los clínicos mediante la provisión de un marco de trabajo analítico para evaluar y tratar a pacientes con estado epiléptico. No está planeado para establecer un estándar de cuidado comunitario, reemplazar la decisión clínica del facultativo o para establecer un protocolo para todos los pacientes. Las condiciones clínicas contempladas por este algoritmo/guía podrán o no concordar o funcionar con todos los pacientes. Las estrategias no cubiertas por este algoritmo/guía pueden ser apropiadas. (De Glaser T, Shinnar S, Gloss D, et al: Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the guideline committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsia Currents* 16[1]:48-61, 2016, Fig 1.)

de redosificar con otro agente de segunda línea o proceder a una infusión continua. Esta decisión depende de cada caso. Las guías sobre EE de la Sociedad de Cuidados Neurocríticos sugieren que el control definitivo de las crisis debería lograrse dentro de 60 minutos del inicio de las crisis de midazolam, lo cual puede hacer optar por un tratamiento más agresivo (es decir, proceder a una infusión continua e intubación) en un paciente que ya ha tenido crisis convulsivas durante más de 30-60 minutos. Debido a las múltiples opciones disponibles en la elección de fármacos para abortar crisis prolongadas, es importante que cada institución desarrolle su propio algoritmo para el manejo del EE para aumentar la eficacia y disminuir los retrasos del tratamiento.

Después de administrar el segundo o tercer fármaco, y en ocasiones antes, es posible que sea necesario intubar al paciente. Todos los pacientes con SE, incluso los que responden al tratamiento, deben ingresar en la unidad de cuidados intensivos para completar el tratamiento y ser monitorizados. Lo ideal es que los tratamientos de emergencia y de urgencia se administren antes de 30 minutos para comenzar el tratamiento posterior pronto, lo que reduce las probabilidades de que se produzcan secuelas. El **tratamiento del estado epiléptico refractario** consiste en un bolo intravenoso seguido de

la infusión continua de midazolam, propofol, pentobarbital o tiopental. Las respuestas clínica y del EEG suele determinar la administración de bolos posteriores y el ajuste de la velocidad de infusión. Puesto que la mayoría de estos pacientes deben ser intubados y paralizados, el EEG se convierte en el método de elección para su seguimiento. El objetivo es detener la actividad comicial electroencefalográfica antes de reducir el tratamiento. Por lo general, esto implica lograr el aplanamiento completo del EEG. Algunos autores consideran que lograr un patrón de ráfaga y supresión puede ser suficiente y los períodos de aplanamiento en este caso deben ser de 8-20 segundos para garantizar la interrupción de actividad comicial electrográfica. Sin embargo, se requieren más estudios al respecto.

Los pacientes que reciben estos tratamientos requieren que se preste una atención cuidadosa a la presión arterial y las complicaciones sistémicas, y algunos desarrollan insuficiencia multiorgánica. No es infrecuente que en los pacientes en quienes se induce un estado de coma con pentobarbital tengan que recibir múltiples vasopresores para mantener su presión arterial durante el tratamiento.

La elección entre las diversas opciones descritas previamente para tratar el EE refractario y superrefractario a menudo depende de la experiencia

**Tabla 611.16** Posología de antiepilepticos usados habitualmente para el estado epiléptico

FÁRMACO*	VÍA	POSOLOGÍA
Lorazepam	Intravenosa Intranasal	0,1 mg/kg hasta un máximo 4 mg en total, se puede repetir en 5-10 min 0,1 mg/kg hasta un máximo de 5 mg
Midazolam	Intravenosa	0,2 mg/kg hasta 10 mg de dosis total, se puede repetir en 5-10 min Infusión continua de mantenimiento: 0,05-0,2 mg/kg/h
	Intramuscular	0,2 mg/kg
	Intranasal Bucal	0,2 mg/kg 0,5 mg/kg
Diazepam	Intravenosa Rectal	0,15 mg/kg hasta una dosis total máxima de 10 mg; se puede repetir en 5-10 min 2-5 años: 0,5 mg/kg 6-11 años: 0,3 mg/kg ≥12 años: 0,2 mg/kg
Fosfentoína	Intravenosa	Carga: 20 mg/kg EDFHS, velocidad de carga máxima 50 mg EDFHS/min Mantenimiento: 4-8 mg/kg/24 h dividido 3 veces/día
Ketamina	Intravenosa	Carga: 1 mg/kg Mantenimiento: 0,5-2 mg/kg/h
Fenobarbital	Intravenosa	Carga: 15-20 mg/kg (máximo: 1.000 mg) Mantenimiento: 3-5 mg/kg/24 h dividido 2 veces/día
Coma con pentobarbital	Intravenosa	Carga: 5-15 mg/kg Mantenimiento: 1-5 mg/kg/h
Propofol	Intravenosa	Carga: 1-2 mg/kg Infusión de mantenimiento: 1,2-3,9 mg/kg/h
Tiopental	Intravenosa	Carga: 2-7 mg/kg/; tasa máxima de infusión: 50 mg/min Infusión de mantenimiento: 0,5-5 mg/kg/h
Valproato	Intravenosa	Carga: 20-40 mg/kg Mantenimiento: 30-60 mg/kg/24 h dividido 2 veces/día
Lacosamida <sup>†</sup>	Intravenosa	Carga: 4-8 mg/kg (máximo: 400 mg) Mantenimiento: 4-12 mg/kg/24 h dividido 2 veces/día (máximo: 400 mg/día)
Levetiracetam	Intravenosa	Carga: 30-60 mg/kg (máximo: 4.500 mg) Mantenimiento: 30-60 mg/kg/24 h dividido 2 veces/día (máximo: 3.000 mg/día)
Topiramato	Enteral	Carga: 5-10 mg/kg Mantenimiento: 5-12 mg/kg/día dividido 2 veces/día (máximo: 400 mg/día)

\*Refleja las tendencias actuales en el uso que pueden no estar aprobadas por la FDA. Para las indicaciones de la FDA, véase la tabla 611.8.

<sup>†</sup>Puede causar prolongación del intervalo PR.  
EDFHS, equivalentes de difenilhidantoína sódica.

del centro específico. El midazolam probablemente tenga menos efectos secundarios, pero es menos eficaz, mientras que el coma barbitúrico es más eficaz, pero conlleva mayor riesgo de efectos secundarios. El propofol provoca que algunos pacientes desarrollen un síndrome de infusión de propofol con acidosis láctica, inestabilidad hemodinámica y rabdomiolisis con velocidades de infusión más altas ( $>67 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ ). Esto limita el uso de propofol en la población pediátrica. Deben monitorizarse la creatina fosfocinasa y los estudios de función orgánica si un paciente recibe tratamiento con propofol en infusión. Con frecuencia, el coma barbitúrico y los tratamientos similares se mantienen durante 1 o más días antes de que se pueda reducir gradualmente sus dosis, por lo general en unos pocos días. Sin embargo, en ocasiones, incluidos los casos de estado epiléptico refractario de nueva aparición (NORSE, por sus siglas en inglés), estos tratamientos deben mantenerse durante varias semanas o meses. Incluso aunque el pronóstico en los casos de NORSE suele ser malo y muchos pacientes no sobreviven, aún es posible lograr una recuperación significativa a pesar de una evolución prolongada. Esto también parece aplicarse al síndrome FIRES.

Los pacientes con **estado epiléptico superrefractorio (EESR)** tienen actividad epiléptica persistente o recurrencia de las crisis a pesar de 24 horas de anestesia general con fármacos como midazolam, pentobarbital y/o propofol. Además de estas infusiones continuas, habitualmente se inicia una politerapia con otros FAE, aunque se carece de datos respecto a la estrategia óptima de tratamiento. Los fármacos más utilizados habitualmente son fosfentoína, valproato, fenobarbital, levetiracetam, topiramato y lacosamida. Si la adición de estos fármacos no es exitosa, en el siguiente párrafo se resumen otras opciones del tratamiento para el EESR, aunque la evidencia que apoya la mayoría de estos tratamientos se limita a la comunicación de casos o series de casos. El tratamiento debe ser individualizado e identificar la etiología

subyacente del EESR es de la mayor importancia porque el tratamiento de la etiología subyacente también puede tratar las crisis (p. ej., inmunoterapia para la encefalitis antirreceptor NMDA).

La infusión de ketamina está siendo reconocida como una opción de tratamiento mejor. Es un antagonista del receptor NMDA y puede suponer un beneficio concreto porque los receptores NMDA están regulados al alza en el EE. También se ha mostrado eficaz en niños la **dieta cetogénica**, aunque la respuesta puede tardar hasta 1 semana y puede ser más difícil de lograr una cetosis si el paciente está en tratamiento con pentobarbital, que está contenido en suero rico en hidratos de carbono. Con frecuencia se usa la inmunoterapia con esteroides intravenosos, inmunoglobulinas y/o plasmaféresis en casos de EESR. En situaciones específicas, como la **encefalitis antirreceptor NMDA** o **vasculitis del SNC**, la inmunoterapia puede ser el tratamiento de primera línea. Dado que puede requerirse un tiempo para establecer el diagnóstico definitivo de encefalitides autoinmunes, con frecuencia se inicia la inmunoterapia de forma empírica si la historia clínica es compatible con el diagnóstico. Los **anestésicos inhalados** como el isoflurano se han utilizado en el EESR, pero se asocian a diversas reacciones adversas y requieren la presencia de un anestesiólogo a la cabecera del enfermo, lo cual limita su uso. También ha sido utilizada la **hipotermia inducida** aunque se necesitan aún más estudios para valorar su seguridad y eficacia. En casos seleccionados de EESR lesional, la neurocirugía urgente puede ser una opción. Estos casos incluyen la realización de una hemisferectomía para una **encefalitis de Rasmussen** o una resección focal si las crisis son secundarias a un área de displasia cortical. También se ha comunicado el uso de la estimulación del nervio vago, la terapia electroconvulsiva y la estimulación magnética transcraneal (para la epilepsia parcial continua). La alopregnanolona, un neuroesteroide, se ha mostrado prometedor en el

tratamiento del EESR pediátrico y del adulto, y en el momento actual están en marcha ensayos clínicos para determinar mejor su eficacia.

Para el **estado epiléptico no convulsivo** y la **epilepsia parcial continua**, el tratamiento debe adaptarse de acuerdo con las manifestaciones clínicas y a menudo consiste en tratamientos de prueba de anticonvulsivos orales o a veces parenterales de forma secuencial, sin recurrir al coma barbitúrico o a sobredosis de medicamentos que podrían causar un compromiso respiratorio. El enfoque del estado epiléptico focal con alteración de la conciencia a veces es similar al del estado epiléptico convulsivo y en ocasiones se usa una estrategia intermedia entre la que se aplica en la epilepsia parcial y la utilizada para el estado convulsivo, dependiendo de la gravedad.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## 611.9 Crisis epilépticas reflejas (crisis precipitadas por estímulos)

Mohamad A. Mikati y Dmitry Tchapyjinikov

Muchos pacientes con epilepsia pueden identificar factores precipitantes o provocadores que les predisponen a sufrir una crisis epiléptica. Precipitantes habituales en estos pacientes son el estrés, la falta de sueño, la fiebre o la fatiga.

Hay otro grupo de pacientes que tienen crisis en respuesta a estímulos sensoriales o una actividad específica e identificable, y se considera que tienen crisis reflejas. Puesto que es posible que no esté implicado ningún «reflejo» conocido, los términos más apropiados pueden ser crisis precipitadas por estimulación sensorial o crisis sensibles a estímulos. Los estímulos pueden ser externos (luz, patrones, música, cepillarse los dientes) o internos (matemáticas, lectura, pensamiento, autoinducidas). Las crisis reflejas pueden ser generalizadas, parciales, no convulsivas, de ausencia o mioclonicas. Un patrón es el de las crisis fotosensibles en las que la **estimulación fótica** repetitiva induce descargas epileptógenas fotoparoxísticas en el EEG y, a veces, crisis.

Las crisis fotosensibles son un trastorno bien conocido que se ve estimulado por luces brillantes o centelleantes (televisión, videojuegos, discotecas, espectáculos de luces y música) o por patrones (televisión, videojuegos, líneas en la carretera al viajar). La sensibilidad visual puede producirse en el 0,3-3% de la población, mientras que las crisis fotosensibles o inducidas por patrones pueden producirse en 1 de cada 4.000 personas en el grupo de edad de riesgo de 5-25 años. En el caso de bastantes niños japoneses que sufrieron crisis tras ver dibujos animados de Pokémon, solo el 24% de ellos tenía antecedentes de crisis espontáneas previas. Los pacientes tienden a desarrollar crisis fotosensibles o inducidas por patrones entre los 30 y los 39 años. Las respuestas fotoparoxísticas, con una respuesta del EEG anormal a la estimulación luminosa son más frecuentes que las crisis fotoinducidas.

En los pacientes con crisis aisladas fotosensibles o inducidas por patrones, la evitación o modificación de los estímulos es la estrategia inicial. Estas

actividades pueden incluir el uso de gafas de sol azules o polarizadas, evitar los videojuegos con luces centelleantes de alto contraste, evitar las discotecas, utilizar un mando a distancia o ver la televisión en una habitación bien iluminada a más de 2,5 m y cubrirse un ojo cuando se esté en una situación desencadenante.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## 611.10 Síndrome del cabeceo

Michael J. Boivin

El síndrome del cabeceo es un síndrome de encefalopatía epiléptica epidémica progresiva tipificado por crisis atónicas que afecta a niños entre 5 y 15 años en regiones geográficas concretas, como Uganda, Liberia, Tanzania, la República Democrática del Congo y Sudán del Sur. La prevalencia es de alrededor de 6,8/1.000 niños. Los episodios de cabeceo se caracterizan por crisis al menos diarias de balanceo paroxístico de la cabeza hacia delante que duran varios minutos; algunos pacientes no responden a estímulos durante los episodios, mientras que otros pueden responder a órdenes o seguir con lo que estaban haciendo antes del episodio. Estos episodios pueden ser indicativos de crisis atónicas, aunque también pueden asociarse crisis tónico-clónicas generalizadas bien definidas o crisis de *ausencia*. El EEG muestra una actividad de fondo lenta desorganizada y puntas y ondas lentas generalizadas de 2,5 a 3 Hz intercríticas, con un electrodecreto generalizado y una disminución de la actividad electromiográfica paraespinal sugestiva de una crisis atónica. Los episodios de cabeceo pueden desencadenarse durante las comidas al ingerir alimentos calientes o beber líquidos fríos; una temperatura ambiental fría también puede desencadenar un episodio de cabeceo. Está indicado tratar las crisis; sin embargo, la respuesta al tratamiento es escasa.

El síndrome de cabeceo se caracteriza por un crecimiento cerebral retrasado, que incluye una atrofia cerebral significativa próxima al hipocampo y a la sustancia blanca cerebral y una afectación cerebelosa significativa. Los análisis rutinarios del LCR habitualmente son negativos, pero la RM muestra atrofia cerebral y cerebelosa. Un estudio por RM de pacientes con enfermedad del cabeceo en Tanzania mostró que la alteración más frecuente era una atrofia generalizada, seguida de patologías intraparenquimatosas, como cambios en el hipocampo, lesiones glióticas y alteraciones de señal subcorticales. Epidemiológicamente, hay una asociación entre las patologías intraparenquimatosas cerebrales y la infección cutánea por *Onchocerca volvulus*. Este nematodo es transportado por la mosca negra, cuyas mordeduras pueden producir oncocercosis, un tipo de ceguera altamente prevalente producida por la infección. Dada la extensión de la patología cerebral en la enfermedad del cabeceo, no sorprende que se acompañe de neurodiscapacidad cognitiva profunda, problemas graves del comportamiento y tasas elevadas de mortalidad (la tabla 611.17 enumera las definiciones de caso). El origen de estas crisis es desconocido; de forma característica surgen en niños previamente sanos, aunque puede haber antecedentes familiares de crisis.

**Tabla 611.17** Definición de consenso de caso y definición de consenso de caso modificada del síndrome de cabeceo: Uganda, 2012-2013\*

TIPO DE CASO	DEFINICIÓN DE CONSENSO DE CASO	DEFINICIÓN DE CONSENSO DE CASO MODIFICADA
Caso sospechoso	Cabeceo notificado (caídas involuntarias repetitivas de la cabeza hacia el tórax en 2 o más ocasiones) en una persona previamente normal	Cabeceo notificado (caídas involuntarias repetitivas de la cabeza hacia el tórax en 2 o más ocasiones) en una persona previamente normal
Caso probable	Caso sospechoso de cabeceo con ambos criterios mayores: Edad de inicio del cabeceo entre los 3 y los 18 años Frecuencia del cabeceo de 5-20 por minuto Más, al menos, uno de los siguientes criterios menores: Otras anomalías neurológicas (deterioro cognitivo, abandono escolar por problemas cognitivos o conductuales, otras crisis comiciales o anomalías neurológicas) Agrupamiento en el espacio o el tiempo con casos similares Desencadenado por alimentos o tiempo frío Retraso del crecimiento o emaciación Retraso del desarrollo sexual o físico Síntomas psiquiátricos	Caso sospechoso de cabeceo con un criterio mayor: Edad de inicio del cabeceo entre los 3 y los 18 años  Más, al menos, uno de los siguientes criterios menores: Otras anomalías neurológicas (deterioro cognitivo, abandono escolar por problemas cognitivos o conductuales, otras crisis comiciales o anomalías neurológicas) Agrupamiento en el espacio o el tiempo con casos similares Desencadenado por alimentos o tiempo frío Retraso del crecimiento o emaciación Síntomas psiquiátricos

Tabla 611.17	Definición de consenso de caso y definición de consenso de caso modificada del síndrome de cabeceo: Uganda, 2012-2013 (cont.)	
TIPO DE CASO	DEFINICIÓN DE CONSENSO DE CASO	DEFINICIÓN DE CONSENSO DE CASO MODIFICADA
Caso confirmado	Caso probable, con episodio de cabeceo documentado Observado y registrado por un profesional sanitario entrenado, o Episodio de cabeceo grabado en vídeo, o Vídeo/EEG/EMG que documenta el cabeceo como crisis epilépticas atónicas	Caso probable, con episodio de cabeceo documentado Observado y registrado por un profesional sanitario entrenado, o Episodio de cabeceo grabado en vídeo, o Vídeo/EEG/EMG que documenta el cabeceo como crisis epilépticas atónicas

\*La definición de consenso de caso se elaboró en el primer Congreso Científico Internacional sobre el Síndrome de Cabeceo, celebrado del 30 de julio al 1 de agosto de 2012 en Kampala, Uganda. Puede consultarse un informe del Congreso en [http://who.int/neglected\\_diseases/diseases/Nodding\\_syndrom\\_Kampala\\_Report\\_2012.pdf](http://who.int/neglected_diseases/diseases/Nodding_syndrom_Kampala_Report_2012.pdf). La definición de consenso de caso modificada se desarrolló durante el estudio agrupado de una única fase de marzo de 2013, llevado a cabo por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y el Ministerio de Sanidad de Uganda para evaluar la prevalencia del síndrome de cabeceo en Uganda. EEG, electroencefalográfico; EMG, electromiográfico.

De Iyengar PJ, Wamala J, Ratto J, et al: Prevalence of nodding syndrome—Uganda, 2012–2013, MMWR Morb Mortal Wkly Rep 63:603–606, 2014, Table 1.

Los estudios en Uganda apoyan la hipótesis que el síndrome del cabeceo es un trastorno epiléptico autoinmune producido por un mimetismo molecular con antígenos de *O. volvulus*. El examen histológico *post mortem* de los cerebros ha mostrado un material polarizable en la mayoría de las muestras, aunque ha sido difícil de definir o de identificar. Hay evidencia de autoanticuerpos contra la leiomodina 1 tanto en suero como en LCR de pacientes ugandeses con el síndrome del cabeceo. Puesto que los anticuerpos contra la leiomodina 1 tienen una reacción cruzada contra proteínas de *O. volvulus*, el síndrome del cabeceo puede ser una epilepsia autoinmune iniciada por la infección producida por este parásito. Por consiguiente, puede ser prevenible con tratamiento antiparasitario, como el fármaco ivermectina. Quizá también pueda ser tratable en fases tempranas con terapias inmunomoduladoras.

La oncocercosis tiende a presentar la prevalencia más elevada en áreas rurales de África central y oriental con servicios sanitarios e infraestructuras sociales poco desarrolladas. Debido a esto, las familias con niños afectados por la enfermedad del cabeceo, a menudo con escasos recursos en áreas empobrecidas, tienen pocos medios para administrar los cuidados necesarios para sobrelevar la profunda discapacidad derivada de esta enfermedad. Esto empeora aún más el pronóstico de estos niños debido a riesgo mayores de lesiones accidentales (p. ej., quemaduras al cocinar con fuego), desnutrición debida a dificultad en la alimentación y/o abandono.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## SÍNCOPE Y OTROS PAROXISMOS GENERALIZADOS

### Apnea

Los episodios de apnea (cese de la respiración >20 s) en neonatos y la apnea por compresión del tronco encefálico generalmente se acompañan de bradicardia. Por el contrario, la apnea secundaria a una crisis epiléptica suele acompañarse de taquicardia. Pueden verse excepciones, pues se puede producir bradicardia durante crisis epilépticas, de manera que una apnea grave de cualquier causa puede seguirse de crisis anóxicas. El término **evento breve inexplicado resuelto** (EBIR) ha sustituido al término **evento aparentemente letal** (EAL) y se define como un evento en un lactante, documentado como un episodio repentino, breve, autorresuelto que consta de uno o más de los siguientes datos: 1) cianosis o palidez; 2) respiración ausente, disminuida o irregular; 3) cambio marcado del tono (hiper o hipotonía), y 4) una capacidad de respuesta alterada (v. cap. 403). Un EBIR, que habitualmente dura menos de 1 min, se diagnostica solo cuando no hay una explicación evidente tras una anamnesis apropiada y haber realizado una exploración física. La **apnea del sueño** puede ser bien central (con mayor frecuencia en neonatos prematuros) u obstructiva. Una apnea también puede ser secundaria a una herniación cerebral próxima y a una compresión intermitente del tronco del encéfalo en el contexto de un aumento de la presión intracranal o de malformaciones de Chiari. El **síndrome de Ondina** (síndrome de hipoventilación central alveolar congénita idiopática) consiste en un impulso respiratorio inadecuado durante el sueño con períodos de apnea prolongada que requieren traqueostomía y ventilación mecánica (v. cap. 446.2).

### Espasmos del sollozo

El término **espasmos del sollozo** es en realidad inexacto, porque no se trata necesariamente de espasmos autoinducidos, sino que se deben a la inmadurez del sistema autónomo y se producen de dos formas diferentes. El primer tipo es el **espasmo del sollozo pálido**, que está causado por bradicardia debida a un reflejo cardíaco vagal y asistolia. El segundo tipo es el **espasmo del sollozo cianótico o «azul»**, que no se produce durante la inspiración, sino que se debe a una apnea inspiratoria prolongada y a un cortocircuito intrapulmonar (v. cap. 43). Los episodios suelen comenzar con un grito (a menudo, en el caso del tipo pálido, un grito «silencioso») y una marcada palidez y progresan a apnea y cianosis. Los espasmos del sollozo comienzan, por lo general, entre los 6 y 18 meses. Los episodios más graves suelen seguirse de síncopes, posturas tónicas y crisis anóxicas reflejas, sobre todo en los espasmos del sollozo de tipo pálido. Los traumatismos (incluso un pequeño golpe en la cabeza), el dolor y la frustración, sobre todo si son por sorpresa, son los desencadenantes más frecuentes. Habitualmente hay antecedentes familiares de síncopes vasovagales o espasmos del sollozo. Informar y tranquilizar a los padres suele ser todo lo que se necesita, porque estos episodios son, por regla general, autolimitados y desaparecen en pocos años. Sin embargo, se recomienda el cribado de anemia y de trastornos eléctricos cardíacos con un electrocardiograma porque los espasmos empeoran con la anemia ferropénica y raramente pueden ser el signo de presentación de síndromes con QT prolongado. Los fármacos anticolinérgicos (p. ej., sulfato de atropina, 0,03 mg/kg/24 horas en 2-3 dosis divididas, con una dosis máxima diaria de 1,2 mg) o el tratamiento con fármacos anticomiales para las crisis anóxicas coexistentes que sean recurrentes, prolongadas y que no respondan a otras medidas pueden, en raras ocasiones, ser necesarios. Si se necesitan fármacos antiepilepticos, es desacertado el uso de medicamentos

## Capítulo 612

# Condiciones que imitan crisis epilépticas

Mohamad A. Mikati y Makram M. Obeid

Se estima que puede realizarse un diagnóstico erróneo de epilepsia en el 5-40% de casos. A menudo, todo lo que se necesita para diferenciar los trastornos paroxísticos no epilépticos de la epilepsia es una historia clínica cuidadosa y detallada, y una exploración física exhaustiva, pero, a veces, puede ser necesaria la realización de un electroencefalograma (EEG) o de pruebas diagnósticas más específicas. La fácil disponibilidad de grabación en vídeo en los teléfonos móviles puede proporcionar una información de incalculable valor. Los trastornos paroxísticos no epilépticos se pueden clasificar de acuerdo con la edad de presentación y las manifestaciones clínicas: 1) síncope y otros paroxismos generalizados, 2) trastornos del movimiento y otros movimientos y posturas paroxísticas, 3) anomalías oculomotoras y visuales, y alucinaciones visuales y 4) trastornos relacionados con el sueño (tabla 612.1).

Tabla 612.1 Trastornos que imitan crisis epilépticas según la edad de presentación

EDAD	SÍNCOPE Y OTROS PAROXISMOS GENERALIZADOS	TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO Y OTROS MOVIMIENTOS ANORMALES	ANOMALÍAS OCULOMOTORAS Y VISUALES	TRASTORNOS DEL SUEÑO
Recién nacido	Apnea Trastorno de dolor paroxístico intenso	Nerviosismo, temblor, reflejo de sobresalto aumentado, hipo Hiperekplexia, coreoatetosis paroxística distónica	Paroxismo tónico de la mirada vertical Hemiplejía alternante de la infancia, ensimismamientos, ensoñaciones y bloqueos con «arreactividad»	Mioclonías neonatales benignas durante el sueño Trastornos de la transición vigilia-sueño, REM
Lactantes	Crisis anóxicas reflejas Espasmo del sollozo Vértigo paroxístico benigno Trastorno de dolor paroxístico intenso	Tremor Síndrome de Sandifer Coreoatetosis paroxística distónica Mioclonía benigna del lactante Sobresalto patológico Crisis de estremecimiento, ataques atónicos cefálicos infantiles Torticolis paroxística benigna Trastornos psicológicos Hemiplejía alternante de la infancia <i>Jactatio capitis</i> (movimientos estereotipados de la cabeza) Reacciones medicamentosas	Paroxismo tónico de la mirada vertical Apraxia oculomotora Espasmo nutans o movimientos de cabecazo Síndrome de <i>opsoclonus-mioclonus</i> , ensimismamiento, ensoñaciones y bloqueo mental	Trastornos por despertar incompleto en fase no REM Trastornos del sueño REM Narcolepsia Trastornos de la transición vigilia-sueño (sonambulismo, somniloquia)
Niños y adolescentes	Vértigo paroxístico benigno Valsalva compulsivo Migraña hemipléjica familiar Síncope (QT largo, vasovagal, vagovagal, ortostático, inducido por migraña) Crisis psicogénas Amnesia global transitoria Crisis de hiperventilación, trastorno facticio	Tics Tremor Sobresalto patológico Discinesias paroxísticas Hemiplejía alternante de la infancia Torticolis paroxística benigna Ataxia episódica Trastornos psicológicos incluido el trastorno facticio aplicado a otro, simulación Masturbación Crisis psicogénas Cataplejía <i>Jactatio capitis</i> o movimientos estereotipados de la cabeza Ataque de rabia Reacciones medicamentosas, trastorno facticio	Ensimismamiento, ensoñaciones y bloqueos con «arreactividad» Reacciones a fármacos, alucinaciones, niebla visual, reacciones conversivas, trastorno facticio	Trastornos por despertar incompleto en fase no REM Trastornos del sueño REM Narcolepsia Trastornos de la transición vigilia-sueño (sonambulismo, somniloquia) Mioclonías durante el sueño Síndrome de piernas inquietas, reacciones conversivas, trastorno facticio

REM, movimientos oculares rápidos.

De Obeid M, Mikati MA: Expanding spectrum of paroxysmal events in children: potential mimickers of epilepsy, *Pediatr Neurol* 37(5):309-316, 2007.

que puedan aumentar la irritabilidad, como el levetiracetam. También es importante informar a los progenitores del modo de manejar los espasmos más graves con medidas de primeros auxilios o incluso con reanimación cardiopulmonar básica cuando sea necesario. Se ha descrito que los casos extremadamente graves que provoquen una bradicardia acusada y asistolia responden a un marcapasos cardíaco. Se debe enseñar a todos los progenitores a que no se obtenga una ganancia secundaria cuando se producen los episodios, ya que esto puede reforzarlos. Además, se debe preparar al niño para experiencias desagradables (como recibir una inyección) en lugar de sorprenderle con ellas, lo que puede ayudar a limitar el número de espasmos.

### Maniobra similar a Valsalva compulsiva

En niños con discapacidad intelectual, incluido el síndrome de Rett, pueden autoinducirse convulsiones sincopales por maniobras como la de Valsalva. En este caso ocurren verdaderos espasmos del sollozo y, por lo general, duran unos 10 segundos durante la inspiración. Algunos médicos recomiendan la utilización de naloxona en estos casos. Según las experiencia de los autores, una maniobra de tipo Valsalva compulsiva raramente puede ser una característica de un ataque de pánico o de un trastorno conversivo. Cuando clínicamente son estereotipados, se necesita un EEG prolongado y un estudio cuidadoso por un epileptólogo pediátrico, con el fin de descartar crisis epilépticas.

### Síncope neuromediado

El síncope puede manifestarse como una caída súbita o como convulsiones generalizadas, denominadas *crisis anóxicas*. Estas convulsiones, provocadas por una reducción súbita del aporte de oxígeno al cerebro, son clínicamente similares y pueden ser erróneamente diagnosticadas como crisis comiciales generalizadas. El **síncope vasovagal (neurocardiogénico)** habitualmente es

provocado por el calor, la deshidratación, estar de pie durante mucho tiempo sin moverse, una ducha de agua caliente, la visión de la sangre, el dolor, la deglución, el vómito, la exposición súbita al frío como en la inmersión en agua fría y un episodio de estrés repentino (v. cap. 87). La anamnesis suele ser la clave para distinguir entre el síncope y las crisis epilépticas: inicialmente se produce palidez y sudoración, seguidas de visión borrosa, sensación de mareo y náuseas, a las que sigue colapso gradual con pérdida del conocimiento. De importancia es el hecho de que estas características prodrómicas tienen un inicio insidioso y aparecen de forma gradual, a menudo surgiendo a partir de un estado de malestar cuando preceden al síncope. Sin embargo, en la epilepsia donde aura con características similares preceden a una crisis epiléptica, estas características suelen comenzar de forma repentina y duran poco tiempo, y se siguen de otras manifestaciones de crisis parciales complejas, como automatismos estereotípicos. El dolor abdominal, que es un aura frecuente en la epilepsia del lóbulo temporal, aparece en el síncope vasovagal y puede ser un desencadenante o una consecuencia de este proceso (hiperactividad vaginal intestinal). En el síncope vasovagal se puede observar incontinencia urinaria y alguna sacudida convulsiva, con una frecuencia del 10 y el 50% de los casos, respectivamente. La confusión postictal solo aparece en muy pocos casos y lo habitual es que únicamente se produzca una fatiga postictal breve con una capacidad considerable posterior de reanudar las actividades previstas. La mayoría de los niños con síncope vasovagal tiene un familiar de primer grado afectado; se han publicado casos de herencia autosómica dominante, al menos en algunas familias. El EEG es normal y la prueba de la mesa basculante se ha utilizado con fines diagnósticos en casos seleccionados. En la mayoría de los casos con una historia clínica típica, esta prueba no es necesaria. Además, se ha comunicado raramente una **anafilaxia inducida por el ejercicio**. El **síncope por estiramiento**, que ocurre mayoritariamente en adolescentes mientras estienden el cuello

y el tronco hacia atrás y los brazos hacia afuera, o durante la flexión del cuello, el mecanismo de presunción es una interrupción mecánica de la perfusión cerebral producida por una compresión de las arterias vertebrales. En algunos casos, esto puede asociarse a unas apófisis estilomastoideas anormalmente largas que provocan compresión de las carótidas. Si se sospecha la última situación, se requiere neuroimagen con TC o IRM craneal para el diagnóstico apropiado de la anomalía estilomastoidea. La **migránea** también puede inducir un síncope vasovagal. Otras causas de síncope incluyen la insuficiencia autonómica primaria, la cual es rara en niños, y la disautonomía familiar es la única forma relativamente frecuente. La **disautonomía familiar**, una enfermedad que se encuentra en los judíos asquenazies, se caracteriza por la ausencia de secreción de lágrimas con las emociones, hiporreflexia rotuliana y ausencia de reacción de exacerbación tras la administración de histamina intradérmica. El **déficit de dopamina β-hidroxilasa** es una causa muy rara de insuficiencia autonómica primaria y se caracteriza por complicaciones en el periodo neonatal (hipotensión, hipotonía, hipotermia), ptosis, paladar óval, hiperlaxitud articular, nicturia y más tarde dificultades en la eyaculación.

### Síndrome de taquicardia postural

Véase el capítulo 87.1.

### Síncope cardíaco

Véanse también los capítulos 87 y 463.

Los síndromes de QT largo (LQT) pueden causar sínopes de tipo «pájaro» amenazantes para la vida. Acompañando a estos pueden aparecer arritmias ventriculares y, por lo general, *torsades de pointes* o incluso fibrilación ventricular. Cuando se acompaña de sordera congénita, forma parte del síndrome de Jervell y Lange-Nielsen, de herencia autosómica recesiva (tipo 1, LQT 1, asociado con una mutación del canal del potasio *KvLQT1*). El síndrome de Romano-Ward es un síndrome autosómico dominante con penetrancia incompleta (LQT 2 asociado con una mutación en el canal *HERG* del potasio). El LQT 3 se asocia con una mutación en el canal del sodio *SCN1A*, el LQT 4 con una mutación en la proteína ankirina, el LQT 5 (forma más leve) con mutaciones del gen *KCNEL1*, el LQT 6 con mutaciones en el gen del canal de potasio *KCNE2*, el LQT 9 con mutaciones en la proteína caveolina relacionada con los canales del sodio y el LQT 10 con mutaciones del gen *SCN4B* de los canales del sodio. Los LQT 7 y LQT8 se asocian a manifestaciones clínicas y neurológicas. El LQT 7 (síndrome de Andersen-Tawil) está asociado con parálisis periódica, anomalías en el desarrollo del esqueleto, clinodactilia, orejas de implantación baja y micrognatia (mutaciones en el gen *KCNJ2*). El LQT 8 o síndrome de Timothy (con mutaciones en el gen del canal de calcio *CACNA1C*) se manifiesta con cardiopatía congénita, autismo, sindactilia e inmunodeficiencia. Se debe estudiar a todos los miembros de la familia de un niño afectado por un síndrome de LQT. Las personas afectadas necesitan la implantación de desfibriladores cardíacos y a sus familias se les debe enseñar maniobras de reanimación cardiopulmonar. Como regla general, a todos los niños con crisis de nueva aparición de etiología incierta se les debería realizar un ECG para descartar el síndrome LQT, ya que puede enmascarar un trastorno epiléptico. El síncope cardíaco es generalmente súbito, sin aparición gradual y presenta los síntomas que acompañan al síncope vagal. La estenosis aórtica puede causar un síncope repentino en el momento más intenso del ejercicio (por lo general, hipertrófica) o directamente al final (por lo general, valvular) y, si se sospecha, habría que realizar un ecocardiograma.

### Migránea y variantes de migránea

La **migránea hemipléjica familiar (MHF)** es un tipo raro de migránea autosómica dominante con la característica predominante de una debilidad motora transitoria. Los ataques comienzan a los 5-7 años. En un niño genéticamente susceptible, los ataques se pueden precipitar por un traumatismo craneoencefálico, ejercicio físico o estrés emocional. Los tres genes identificados habitualmente son *CACNA1A* en la MHF1 (subunidad del canal del calcio neuronal), *ATP1A2* en la MHF2 (subunidad sodio-potasio ATPasa) y *SCN1A* en la MHF3 (subunidad del canal del sodio neuronal). Las mutaciones de otros genes, como *PRRT2*, también pueden producir MHF. Sin embargo, al menos un cuarto de las familias afectadas y la mayoría de los pacientes esporádicos no son portadores de una mutación en estos tres genes. La mayoría de los pacientes presenta cefaleas durante los episodios agudos. La presencia de fenómenos negativos (p. ej., insensibilidad, escotomas visuales), además de fenómenos positivos (parestesias, luces parpadeantes) y la aparición progresiva y sucesiva de síntomas visuales, sensitivos, motores, afásicos y basilares, por ese orden, ayuda a diferenciar estos episodios de las crisis epilépticas. Puede haber déficits cerebelosos persistentes (p. ej., nistagmo, ataxia). Se han usado con éxito el verapamilo, la acetazolamida y la lamotrigina para

prevenir los ataques, y el verapamilo y la ketamina se han empleado para el episodio agudo, los derivados ergotamínicos, el nimodipino, la combinación de mucato de isometepteno, dycloralfenazona y paracetamol, así como probablemente los triptanes y el propranolol se deben evitar, porque se sospecha que agravan los ataques. Como dato interesante, la aparición simultánea de crisis epilépticas también se ha descrito en una minoría de pacientes con migránea hemipléjica. También es importante señalar que los ataques recurrentes similares a la migránea hemipléjica pueden ser un síntoma del síndrome de Sturge-Weber o de varias enfermedades metabólicas (p. ej., encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios de seudoictus, así como la hemiplejia alternante de la infancia).

El **vértigo paroxístico benigno de la infancia** es un equivalente migrañoso común que consiste en episodios breves de segundos a minutos de vértigo que a menudo se acompaña de desequilibrio postural y nistagmo. Es importante señalar que el término vértigo no siempre se refiere a un movimiento giratorio; también puede referirse a un movimiento de retropulsión o antepulsión (vértigo titubeante) en el que el niño en ocasiones refiere que ve los objetos moviéndose hacia él. El niño parece asustado durante el episodio. Puede haber sudoración, náuseas y vómitos, así como, en pocos casos, acúfenos. Los episodios suelen remitir a los 6 años. La RM cerebral y el EEG son normales, pero las pruebas calóricas, si se efectúan, pueden mostrar una función vestibular anormal. Se puede utilizar difenhidramina en dosis de 5 mg/kg/día (máximo: 300 mg/día) para los ataques que aparecen de forma agrupada. En raras ocasiones puede requerirse un tratamiento preventivo con ciproheptadina para los ataques frecuentes.

El **síndrome de vómitos cíclicos (SVC)** es otra variante de migránea periódica que responde a los fármacos antimigráneos o antiepilepticos. Este y otros síndromes periódicos se han asociado con mutaciones que también pueden causar una migránea hemipléjica. Los vómitos recurrentes también pueden estar producidos por una neuromielitis óptica, enfermedad de Alexander, patología del tronco del encéfalo, errores congénitos del metabolismo con la presentación intermitente de crisis epilépticas y crisis, habitualmente a partir del lóbulo temporal no dominante. En esta última existe como regla una alteración de la conciencia. La profilaxis del SVC ha incluido fármacos como amitriptilina, propranolol, ciproheptadina, sumatriptán, eritromicina, coenzima Q, fluoxetina o antiepilepticos. El tratamiento agudo consiste generalmente en dextroso al 10% por vía intravenosa, con ondansetrón y un antihistamínico o una benzodiazepina. El síndrome de Alicia en el país de las maravillas (v. Alucinaciones visuales más adelante), migránea confusional y migránea abdominal también son variantes de migránea. Uno debería darse cuenta de que bastantes pacientes con migránea o variantes de migránea (incluida MHF) tienen una epilepsia simultáneamente y los niños con epilepsia tiene una incidencia más alta de cefaleas migrañas comparados con la población general, por lo que los médicos deben ser conscientes de que estos pacientes pueden tener síntomas atribuibles a cualquiera de las dos.

### Trastornos psicológicos

Las crisis psicológicas no epilépticas (seudocrisis, CPNE) son reacciones de conversión que pueden diagnosticarse clínicamente basándose en las características de los episodios (tabla 612.2). Normalmente es posible una grabación en vídeo del evento porque la mayoría de los eventos son presenciados. Si es necesario, el diagnóstico se puede confirmar mediante video-EEG con la captación de un episodio que permita eliminar cualquier duda residual acerca de su naturaleza, porque estas crisis suelen ocurrir en pacientes que también sufren crisis epilépticas. Es muy importante una historia social porque las CPNE son, con frecuencia, una reacción ante un abuso físico o sexual ante la incapacidad para afrontar los deberes psicosociales. Se manejan mejor en el momento agudo tanto por la certeza de su naturaleza relativamente benigna como por la realización de un tratamiento de soporte, a la vez que se evita el refuerzo positivo de los episodios. El uso de términos como *crisis no epilépticas por estrés* facilita la comunicación con las familias, dada la connotación percibida a menudo como negativa del término *psicológico*. Se necesita una evaluación psiquiátrica y un seguimiento para destapar la psicopatología subyacente y para establecer un apoyo continuado, porque las crisis psicológicas pueden persistir durante largos períodos de tiempo. La simulación y el trastorno facticio aplicado a otro (antes denominado síndrome de Münchhausen por poderes) son, a menudo, difíciles de diagnosticar, aunque en numerosas ocasiones puede resultar útil realizar un enfoque similar al de las crisis psicológicas, incluyendo un seguimiento con video-EEG. También se han comunicado casos tristes de pérdida de conciencia relacionados con asfixia por los cuidadores a lactantes y preescolares.

### Trastorno por dolor paroxístico intenso

El trastorno por dolor paroxístico intenso, previamente denominado síndrome de dolor rectal familiar, está causado por una mutación autosómica

**Tabla 612.2** Comparación entre crisis generalizadas y algunos trastornos que pueden simularlas

TRASTORNO	PRECIPITANTES (NO APLICABLE A TODOS LOS PACIENTES)	PRÓDROMOS	SÍNTOMAS ICTALES	SÍNTOMAS POSTICTALES
Crisis generalizadas	Privación de sueño, televisión, videojuegos, patrones visuales y estimulación lumínica	Raramente irritabilidad o cambios de conducta inespecíficos	Habitualmente 2-3 minutos La conciencia puede estar conservada si se producen crisis atónicas o en algunas crisis tónicas Movimientos bilaterales sincrónicos Mordedura de la lengua	Retraso en la recuperación con una depresión postictal o incontinencia (puede ser también ictal)
Síncope: vasovagal	Fatiga, estrés emocional, deshidratación, vómitos, asfixia, deglución	Visión borrosa, acúfenos, mareo, náuseas, diaforesis Llanto en los espasmos del sollozo	Pérdida del conocimiento durante segundos, palidez y raramente crisis anóxicas reflejas	Recuperación rápida con ausencia de depresión postictal
Síncope con crisis anóxicas reflejas	Pequeños golpes en la cabeza, sustos			
Síncope: trigémino-vagal	Derramar agua fría sobre la cara			
Síncope: ortostático	Bipedestación, baño, despertar			
Hiperekplexia	Estímulos auditivos y táctiles	Ninguno	Rigidez tónica, cianosis si es grave, sobresaltos no agotables inducidos por toques en la nariz	Dependiendo de la gravedad, puede haber una depresión postictal
Cardiaco	Ejercicio físico	Ninguno	Pérdida del conocimiento: a menudo de solo pocos segundos, palidez cutánea	Raramente
Psicógeno	Sugestión, estrés	Ninguno	Ojos cerrados, con oposición activa a los intentos de abrirllos Movimientos asincrónicos de agitación de las extremidades que varían entre los ataques Actividad motora que cesa y comienza durante un ataque Llanto No traumatismo Puede responder a la sugestión durante la «pérdida del conocimiento» Habitualmente, más largo de 2-3 minutos	Sin depresión postictal

Adaptada de Obeid M, Mikati MA: Expanding spectrum of paroxysmal events in children: potential mimickers of epilepsy, *Pediatr Neurol* 37(5):309-316, 2007.

dominante con ganancia de función en un canal de sodio (Nav1.7) codificado por el gen *SCN9A*. El trastorno de dolor paroxístico intenso suele comenzar en la infancia y persiste durante toda la vida. Al inicio predominan las manifestaciones autonómicas, con enrojecimiento de la piel en todos los casos y cambio de color arlequín y ataques tónicos. Se observa un síncope muy aparatoso con bradicardia y, a veces, con asistolia. Más tarde, el trastorno se caracteriza por ataques de dolor profundo e insoportable de tipo quemazón a menudo en la región ocular, rectal o en áreas de la mandíbula, pero también de forma difusa en algunos casos. Los ataques son provocados por la defecación, el aire frío, el viento, la comida y las emociones. Se puede usar carbamazepina, pero la respuesta es, a menudo, incompleta. Los niños discapacitados neurológicamente con frecuencia pueden tener irritabilidad sin una etiología clara incluso tras estudios y se ha comunicado que esta responde a gabapentina (para la irritabilidad neurológica).

### Tormentas autonómicas

Las tormentas autonómicas también se denominan crisis diencefálicas, hiperactividad simpática paroxística, tormentas simpáticas, inestabilidad autonómica paroxística con distonía, disautonomía y disfunción autonómica central. Los episodios de hiperhidrosis y los cambios de la presión arterial e inestabilidad de la temperatura y autonómica se producen en pacientes con lesión cerebral difusa o lesión hipotalámica localizada, y se han denominado tormentas autonómicas. El término *crisis diencefálicas* no se recomienda, porque los episodios no son verdaderas crisis epilépticas. El tratamiento es difícil y ha incluido, con resultados mixtos, la clonidina, propranolol, baclofeno (oral o intratecal), benzodiazepinas (particularmente, clonazepam), bromocriptina, clorpromazina, hidralazina, metadona, ciproheptadina, morfina y la simpatectomía.

El **síndrome serotoninérgico** causado por antidepresivos, estimulantes, opioides, algunos preparados de fitoterapia, como el hipérico y otros fármacos, puede producir síntomas similares y, si no se identifican, en ocasiones puede ser mortal, al igual que un cuadro similar, el **síndrome neuroléptico maligno** causado por fármacos antipsicóticos.

### TRASTORNOS DE LOS MOVIMIENTOS Y OTROS MOVIMIENTOS Y POSTURAS PAROXÍSTICAS

#### Nerviosismo y clonus neonatal

El nerviosismo consiste en temblores recurrentes. Estos se manifiestan como movimientos simétricos de las extremidades hacia delante y hacia atrás, que se producen de forma espontánea o provocada por el tacto o sonidos fuertes. La supresión del movimiento tras la eliminación del estímulo o mediante la relajación de las extremidades afectadas, la ausencia de síntomas autonómicos y la clara diferencia de las dos fases (contracción rápida, relajación lenta) de actividad clónica y sacudidas mioclónicas muy rápidas indican un evento no epiléptico. Entre las causas posibles hay que citar la hipocalcemia, la hipoglucemias, la retirada de un fármaco y la encefalopatía hipóxico-isquémica, pero los temblores neonatales a menudo también se observan en neonatos normales. El *clonus* producido por una lesión del tracto corticoespinal se observa al final de la lactancia y en la infancia, y puede suprimirse con el cambio de posición. Se considera normal en algunos neonatos la presencia de dos o tres batidas de *clonus*.

#### Hiperekplexia (síndrome del bebé rígido) y sobresaltos patológicos

La hiperekplexia es un trastorno poco frecuente, esporádico o de herencia dominante, de comienzo neonatal, que se presenta como episodios aparente-

mente letales con rigidez tónica que precipitan una apnea y crisis comiales hipóxicas. Se caracteriza por una triada de rigidez generalizada, mioclonia nocturna y más tarde una respuesta patológica al sobresalto. La rigidez puede causar disfagia, episodios de asfixia, luxaciones de cadera, hernias umbilicales o inguinales y retraso del desarrollo motor. La rigidez en la forma neonatal mejora hacia el año de vida y puede desaparecer durante el sueño. La causa genética consiste en un defecto en las subunidades  $\alpha$  o  $\beta$  de los receptores de glicina sensibles a la estricnina. Sin embargo, también se han descrito como causantes otras mutaciones menos comunes que alteran el complejo de señalización del receptor de glicina. Se puede provocar un signo específico de diagnóstico tocando la nariz, lo que produce un reflejo de sobresalto inagotable con retracción de la cabeza. El baño, un despertar repentino y los estímulos táctiles o auditivos pueden inducir los ataques. El diagnóstico diferencial incluye el síndrome congénito de la persona rígida, la epilepsia por sobresalto, las crisis mioclónicas, la tetania neonatal, la toxicidad por fenotiazina y el síndrome de Schwartz-Jampel. Es fundamental establecer un diagnóstico precoz para comenzar el tratamiento con clonazepam, porque un episodio prolongado puede causar una lesión cerebral hipólica. Otros antiepilepticos también han sido eficaces. La flexión repetida del cuello y de las caderas del niño (maniobra de Vigevano) puede abortar los episodios. Es de señalar que se han comunicado casos raros complejos de niños con hiperekplexia y crisis epilépticas simultáneas (incluidas crisis mioclónicas). En otros niños, después de una lesión cerebral, y en muchos pacientes con parálisis cerebral puede observarse un **reflejo de sobresalto exagerado**. Esto es más frecuente que la hiperekplexia. En la enfermedad de Tay-Sachs y en otras gangliosidosis similares se produce un sobresalto exagerado por el sonido, que ha sido interpretado, de manera inapropiada, como hiperacusia. Puede aparecer normalmente **hipo** en neonatos aunque puede ser una característica de los síndromes de hiperglicinemia no cétosica, citrulinemia y neuromielitis óptica; el último se presenta más tarde durante la infancia y la adolescencia más que en neonatos. Además, en niños con enfermedades neurológicas, pueden expresarse clínicamente un repertorio limitado de movimientos y conductas, sobresalto, despertares o signos de distrés con movimientos estereotipados que imitan crisis epilépticas.

### Torticolis paroxística benigna de la lactancia

Este trastorno se presenta generalmente como episodios matutinos indoloros de retrocolis y más tarde torticolis, a menudo causado por los cambios de postura. Los ataques pueden comenzar con movimientos oculares anormales, para progresar a la permanencia en una postura anormal. Esto, por lo general, tiene una duración de minutos (denominados habitualmente paroxísticos más que periódicos) o más frecuentemente horas, y a veces días (generalmente periódicos). Los exámenes neurológicos entre los ataques, el EEG y los estudios de neuroimagen son normales. Afecta más a las niñas que a los niños (3:1), a menudo comienza antes de los 3 meses y remite de forma espontánea antes de cumplir los 5 años. El tratamiento médico no es necesario. Se considera como un equivalente migrañoso y se puede observar asociado con migraña en algunas familias.

### Síndrome de Sandifer y rumiación

El reflujo gastroesofágico en los bebés puede causar episodios paroxísticos de rigidez generalizada y postura en opistótónos que puede acompañarse de apnea, mirada fija y sacudidas mínimas de extremidades. Los episodios suelen ocurrir 30 minutos después de la toma. En los niños mayores, este síndrome se manifiesta con movimientos episódicos distónicos o discinéticos consistentes en laterocolis, retrocolis o torticolis, cuya fisiopatología exacta se desconoce. El reflujo también puede presentarse como rumiación consistente en una contracción de los músculos abdominales seguida de movimientos de masticación y salivación, y en ocasiones vómitos.

### Hemiplejía alternante de la infancia

Este trastorno infrecuente, a menudo grave, consiste en ataques de hemiplejía flácida que afectan a uno o ambos lados, con una duración de minutos a días, a partir de los primeros 18 meses de vida. Las manifestaciones más precoces incluyen nistagmo paroxístico que a menudo es monocular e ipsilateral a la hemiplejía o a la distonía. Es la norma que se producen episodios distónicos. Los pacientes pueden tener episodios de disminución del nivel de conciencia y confusión que no son epilépticos. La mayoría de los niños también tienen ataxia y un retraso en el desarrollo, y bastantes pueden tener coreoatetosis y problemas del comportamiento. La mayoría de los pacientes al principio son diagnosticados erróneamente de tener una epilepsia focal refractaria con parálisis de Todd. Alrededor de la mitad también tienen crisis epilépticas, lo que hace incluso más difícil el diagnóstico diferencial. La flunarizina a dosis de 2,5-20 mg/día reduce la frecuencia y gravedad de los ataques. La mayoría de los casos se deben a mutaciones del gen *ATP1A3* aunque, en pocas ocasiones, se puede producir un cuadro clínico similar por mutaciones

del gen *ATP1A2* o del gen del transportador de glucosa 1 (*GLUT1/SLC2A1*). Es de remarcar que también se ha comunicado el gen *ATP1A3* en un síndrome de **encefalopatía recurrentes con ataxia cerebelosa (ERAC)** durante enfermedades febres.

### Discinesias paroxísticas y otros trastornos del movimiento

Estos trastornos se caracterizan por ataques repentinos, que consisten en movimientos coreicos y distónicos, balísticos o mixtos (tabla 612.3). Una sensación de fatiga o debilidad limitada hacia un lado puede anunciar un ataque. La conciencia está preservada y los pacientes pueden realizar una actividad motora, como caminar, a pesar del ataque. La variabilidad en el patrón de la gravedad y la localización entre los distintos ataques también pueden ayudar a diferenciarlas de las convulsiones. La frecuencia de los ataques aumenta en la adolescencia y disminuye constantemente en la tercera década de la vida. El examen neurológico entre los ataques, el EEG, las pruebas de laboratorio y los estudios de neuroimagen son normales. La **corea** consiste en unos movimientos involuntarios rápidos que son más lentos que la mioclonía y no son ritmicos. Las causas frecuentes son la corea de Sydenham postestreptocócica, el síndrome antifosfolípido primario y el lupus eritematoso sistémico. Las **reacciones medicamentosas** pueden dar lugar a movimientos anormales, estas incluyen las **crisis oculógiras** con muchos antieméticos y toxicidad por lamotrigina, coreoatetosis con la fenitoína, distonía y discinesias faciales con los fármacos antidopaminérgicos y los tics con la carbamazepina. Los accidentes cerebrovasculares, las lesiones focales cerebrales, los trastornos del tejido conjuntivo (p. ej., el lupus eritematoso sistémico), la vasculitis o los trastornos metabólicos y genéticos también pueden causar trastornos del movimiento. Se han descrito mutaciones en los genes del transportador de glucosa 1 (*GLUT1/SLC2A1*) en pacientes con **discinesia inducida por el ejercicio**.

### Tics motores

Se trata de movimientos que pueden controlarse de forma parcial y se asocian con un impulso para realizarlos y con alivio posterior. Suelen agravarse con las emociones y con frecuencia cambian de características a lo largo del tiempo. Los **tics simples**, que se producen en algún momento en, aproximadamente, uno de cada cinco niños, implican a uno o dos grupos musculares: los **tics complejos** implican tics o grupos musculares múltiples, y el **síndrome de Tourette** consiste en tics motores múltiples y tics vocales durante más de 1 año. En los pacientes con tics que tienen el síndrome de Tourette, a menudo existe una historia familiar de tics y/o trastorno obsesivo-compulsivo o rasgos de personalidad. Algunos casos raros parecen ocurrir después de infecciones estreptocócicas precedentes y han sido denominados PANDAS (trastorno neuropsiquiátrico pediátrico autoinmune asociado a infecciones estreptocócicas). Por otra parte, PANS se refiere al inicio agudo de síntomas obsesivo-compulsivos con otros problemas del comportamiento y a menudo con tics, pero sin la asociación con infecciones estreptocócicas (síndrome neuropsiquiátrico de inicio agudo).

### Ataxias episódicas

Las ataxias episódicas abarcan grupos de enfermedades clínica y genéticamente heterogéneas que se manifiestan con ataxia truncal recurrente e incoordinación. De los ocho síndromes descritos hasta el momento, solo dos (los tipos 1 y 2) se han descrito en un gran número de familias de grupos étnicos distintos. El **tipo 1** está causado por mutaciones en los canales Kv1.1 de potasio dependientes de voltaje. Se caracteriza por breves episodios (de segundos a minutos de duración) de ataxia cerebelosa y, ocasionalmente, crisis parciales con mioquimia interictal como principal característica diagnóstica. El **tipo 2** se caracteriza por ataques más largos (de minutos a horas de duración) y signos cerebelosos interictales. Está causado por mutaciones en el gen del canal del calcio voltaje-independiente CACNA1A. Este tipo es más sensible que el tipo 1 a la acetazolamida; el fármaco puede reducir la frecuencia y gravedad de los ataques, pero no los signos y síntomas interictales.

### Paroxismos motores benignos de la infancia

Las **mioclonías benignas de la infancia** consisten en sacudidas mioclónicas de las extremidades en estado de vigilia y, a veces, también durante el sueño sin cambios epilépticos simultáneos en el EEG en un niño neurológicamente normal. Los **ataques de temblor** se caracterizan por temblores rápidos de la cabeza, los hombros y el tronco, de segundos de duración, a menudo asociados con la comida, que se repiten varias veces al día. Otros han considerado estos ataques como una manifestación temprana del temblor esencial, porque a menudo presentan antecedentes familiares de temblor esencial. Los **ataques atónicos cefálicos infantiles** consisten en caídas de la cabeza repetidas, cientos o miles al día, generalmente aparecen a los 3-6 meses de vida y remiten espontáneamente en el primer año de vida, sin

**Tabla 612.3** Diagnósticos diferenciales de varios tipos de discinesia paroxística

CARACTERÍSTICAS		DPC	DPNC		DPE	DPH (EPILEPSIA CON CRISIS EPILÉPTICAS DISTÓNICAS)
			DPNC1 (MR1+VE)	DPNC2 (MR1-VE)		
Nomenclatura	CPC	CPD, CPF	CPD, CPF	DtPE	ENLFAD	
Herencia	AD-16q	AD-2q35	AD-2q13	AD/AR	AD-20q13, 15q24, 1q21, 8p21	
Gen	PRRT2	MR1	Desconocido	SLC2A1	CHRNA4, CHRNB2, KCNT1	
Edad en el momento del inicio (años)	1-20	<1-12	1-23	Generalmente en la infancia	Generalmente en la infancia	
Desencadenantes	Movimiento súbito de todo el cuerpo	Café, alcohol, estrés	Ejercicio	Después de 10-15 min de ejercicio	Sueño	
Características clínicas	Corea, atetosis, balismo, distonía	Corea, atetosis, distonía, balismo	Corea, atetosis, distonía, balismo	Sobre todo, distonía de la pierna	Despertares con postura distónica	
Duración habitual	<1-5 min	De 10 min a 1 h	De 10 min a 2-3 h	10-15 min	<1 min	
Frecuencia	1-20/día	1/semana	1/semana	Diaría, semanal o mensual	Varias/noche	
Asociaciones	Crisis del lactante, migraña, calambre del escribiente, temblor esencial	Migraña	Epilepsia	ER-DPE-CE		
Fármacos	Carbamazepina Difenilhidantoína Oxcarbazepina	Clonazepam Benzodiazepina	Clonazepam Benzodiazepina	Acetazolamida L-DOPA Antiepilépticos Trihexifenidilo Dieta cetogénica en los casos de la mutación SLC2A1	Carbamazepina Oxcarbazepina	
Pronóstico	Excelente	Excelente, peor que DPC	Mínimamente peor que DPNC MR1+	Mala respuesta a la medicación	Excelente	

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; CPC, coreoatetosis paroxística cinesigénica; CPD, coreoatetosis paroxística distónica; CPF, coreoatetosis paroxística familiar; DPC, discinesia paroxística cinesigénica; DPE, discinesia paroxística inducida por el ejercicio; DPH, discinesia paroxística hipnogénica; DPNC, discinesia paroxística no cinesigénica; DtPE, distonía paroxística inducida por el ejercicio; ENLFAD, epilepsia nocturna del lóbulo frontal autosómica dominante; ER-DPE-CE, epilepsia rolandica-distonía paroxística inducida por el ejercicio-calambre del escribiente; MR1, regulador de la miofibrillogénesis 1 negativo; MR1+, regulador de la miofibrillogénesis 1 positivo.

De Friedman NR, Ghosh D, Moodley M: Syncope and paroxysmal disorders other than epilepsy. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, editors: *Swaiman's Pediatric Neurology*, 5th ed., Philadelphia, 2012, WB Saunders, Table 65-1.

actividad EEG epiléptica simultánea. La remisión espontánea se produce en los tres síndromes, en general al cabo de unos meses. El video-EEG es normal ictal e interictalmente en estos síndromes aunque se debe realizar para distinguirlos de los espasmos infantiles y de las mioclonías epilépticas. Se ha descrito en varias familias un cuadro de **temblor mentoniano hereditario** a una frecuencia más rápida de 3 Hz, que comienza poco después de nacer y se precipita por el estrés.

### Disfunción del tronco del encéfalo

La postura de decorticación o de descerebración que simula una crisis epiléptica tónica puede ser secundaria a una hidrocefalia descompensada, hemorragia intracraneal, tumores cerebrales, malformación de Chiari u otras causas de aumento súbito de la presión intracraneal que causen una disfunción del tronco del encéfalo. El término crisis cerebelosas se ha usado para describir caídas súbitas, posturas en extensión con grados variables de alteración de la conciencia y compromiso respiratorio secundarios a lesiones ocupantes de espacio de fosa posterior y casi herniación en «tumores cerebelosos descompensados» y casos concretos de malformación de Chiari.

### Trastornos psicológicos

Muchos trastornos psicológicos pueden confundirse con crisis epilépticas. Una conducta placentera similar a la masturbación puede aparecer desde la infancia y puede consistir en movimientos de balanceo rítmico en una posición de sentado o acostado, o flexión y aducción rítmica de la cadera. La **gratificación infantil** (masturbación) es más frecuente en niñas de 2-3 años y se asocia a menudo con sudoración, respiración irregular y gruñidos, pero sin pérdida de conciencia. Ocasionadamente se asocia con abuso infantil o con otras psicopatologías. Las **estereotipias** o movimientos repetitivos que son más complejos que los tics y que no cambian ni aparecen ni desaparecen como lo hacen los tics (p. ej., pequeños golpes en la cabeza, movimientos de balanceo de la cabeza y del cuerpo, y movimientos de aleteo de las manos), por lo general ocurren en niños con daño neurológico. Un **manierismo** es un patrón de conducta situacional y socialmente aceptable que se observa

en situaciones particulares, como realizar gestos al hablar. Los manierismos no deberían confundirse con las estereotipias, que suelen ser omnipresentes en casi cualquier actividad, como agitar la cabeza o las manos en múltiples situaciones. Las estereotipias, a diferencia de los manierismos, aumentan con el estrés. A diferencia de los tics y los manierismos, las estereotipias suelen comenzar antes de los 3 años, afectan a más partes del cuerpo, son más rítmicas y, lo más importante, se producen cuando un niño está abstraído con un objeto o actividad de interés; los niños pocas veces tratan de suprimir las estereotipias. Los **ataques de pánico y ansiedad** se han descrito, a veces, en niños y pueden ser clínicamente indistinguibles de las crisis epilépticas verdaderas y, por tanto, pueden requerir una monitorización de video-EEG. Los **ataques de rabia**, por lo general, ocurren en pacientes con un trastorno de la personalidad y no suelen ser crisis comiciales, aunque algunos casos raros de crisis parciales pueden manifestarse como ataques de ira. Los **desmayos por hiperventilación** pueden ser precipitados por ansiedad y se asocian con mareos, hormigueo y, a veces, espasmo carpopedal. La **amnesia global transitoria** consiste en la pérdida aislada de memoria a corto plazo de minutos a horas que se produce, sobre todo, en los adultos aunque ha sido comunicada en niños. La etiología puede ser estrés emocional, un trastorno epiléptico, migraña, un trastorno vascular o una reacción relacionada con un fármaco.

### ANOMALÍAS OCULOMOTORAS Y VISUALES Paroxismo tónico de la mirada vertical de la infancia

Por lo general, comienza antes de los 3 meses y consiste en ataques prolongados (horas o días) de desviación de la mirada continua o episódica hacia arriba, conservándose los movimientos oculares horizontales. Se puede observar un nistagmo con la fase rápida hacia abajo con la mirada hacia el suelo. Los síntomas disminuyen o se alivian con el sueño, se exacerbán con la fatiga y las infecciones y remiten espontáneamente después de unos años. Hasta el 50% de los pacientes puede tener retraso psicomotor y del lenguaje. Aunque los estudios de laboratorio y de neuroimagen no fueron reveladores en los casos más trascendentales, se han descrito más tarde lesiones de sus-

tancia blanca en algunos pacientes. Se ha comunicado una asociación con mutaciones del gen *CACNA1A* en unos pocos pacientes que también sufrían ataxia, lo que apunta a una heterogeneidad etiológica y clínica. El diagnóstico diferencial incluye reacciones farmacológicas, tics, enfermedad de Chediak-Higashi, síndrome de Rett y enfermedad de Wilson. Sin embargo, la mayoría de estas aparecen a edades más tardías. El tratamiento con dosis bajas de levodopa/carbidopa puede ser útil. Es de remarcar que se ha comunicado simultáneamente epilepsia con crisis de ausencia en unos pocos casos.

### Apraxia oculomotora e intrusiones sacádicas

En la apraxia oculomotora se hallan afectados los movimientos sacádicos oculares. La cabeza se gira de forma súbita para compensar el deterioro de la mirada lateral y simula convulsiones. Este trastorno puede ser idiopático (apraxia oculomotora congénita de Cogan) o puede ocurrir en el contexto de un síndrome de Joubert, ataxia-telangiectasia, ataxias espinocerebelosas o en enfermedades lisosomales. Se cree que en algunos de estos trastornos se produce una pérdida selectiva de células de Purkinje necesarias para inhibir a las neuronas que regulan los movimientos rápidos de los ojos e iniciar el movimiento sacádico del ojo. Las intrusiones sacádicas son movimientos conjugados de los ojos, involuntarios y repentinos, desde la posición ocular deseada, y que no son necesariamente patológicos.

### Espasmo nutans

Este trastorno se presenta con una tríada consistente en nistagmo, inclinación de la cabeza y movimientos de cabeceo de esta. Si se produce una fluctuación diurna, los síntomas pueden simular los de las crisis epilépticas. Se debe realizar una RM cerebral, porque la tríada se ha asociado con masas en el quiasma óptico y en el tercer ventrículo. También se debe descartar una retinopatía. Si no se presentan estas asociaciones, la remisión se produce antes de los 5 años.

### Síndrome opsoclonus-mioclonus

En el síndrome de *opsoclonus-mioclonus*, el término «ojos danzantes» se refiere a los movimientos oculares continuos, al azar, irregulares y conjugados que pueden fluctuar en intensidad. El hallazgo generalmente se acompaña de mioclónias y ataxia («pies danzantes»). El neuroblastoma (con mayor frecuencia), encefalitis y una presunta etiología postinfecciosa son causas posibles. Además de tratar la etiología subyacente, con frecuencia se necesitan la hormona adrenocorticotropa (ACTH), los corticoides, el rituximab y el clonazepam. Las recurrencias no son infrecuentes y es común un retraso en el desarrollo. El *opsoclonus* y el *mioclonus* pueden recurrir tras el tratamiento. El pronóstico neurológico a largo plazo continúa siendo sombrío, aunque la presencia de este síndrome se asocia a una respuesta favorable al tratamiento de un neuroblastoma concomitante. El *opsoclonus* con *mioclonus* epiléptico también se ha descrito en un niño con deficiencia del transportador de glucosa 1 (GLUT1).

### Ensimismamiento y mirada perdida

La mirada perdida o mirada fija puede ser una manifestación de una crisis de ausencia, aunque debe diferenciarse de la actitud de soñar despierto o ensimismamiento, del comportamiento de mirada fija por fatiga y de una falta de atención. Esto es habitual en niños con **trastorno por déficit de atención** porque a estos pacientes con frecuencia se les deriva para descartar crisis de ausencia. La hiperventilación en la consulta precipita las ausencias y es una prueba clínica útil. Los episodios de mirada fija solo en ciertos ambientes (p. ej., el colegio) es poco probable que sean crisis epilépticas. Además, la sensibilidad a estimulaciones como el tacto y la falta de interrupción de la actividad de juego caracterizan los episodios de mirada fija no epiléptica. Los niños a menudo se quedan **ensimismados**, y cuando se siente sobrecargados por estímulos o exigencias externas pueden **quedarse con la mirada perdida** y desconectar, ignorando lo que tienen alrededor.

### Alucinaciones visuales

Las **crisis del lóbulo temporal** pueden asociarse a auras visuales complejas, como la visión de personas y lugares, a menudo con manifestaciones subsiguientes de una crisis focal. Las **crisis del lóbulo occipital** generalmente producen alucinaciones visuales y pueden aparecer como auras aisladas o pueden acompañarse de cefalea y náuseas (epilepsia occipital benigna de tipo **Gastaut**), lo que dificulta diferenciarlas de la migraña. Las alucinaciones en las crisis occipitales se caracterizan por la visualización de formas, círculos y puntos coloreados que se observan unos segundos y que se limitan a un hemisferio, mientras que las auroras migrañosas suelen durar minutos y consisten en líneas blancas y negras, escotomas y/o espectros de fortificación que comienzan en el centro de la visión. La **niebla visual** es un fenómeno que

puede confundirse con crisis occipitales y con un aura migrañosa. Consiste en puntos diminutos dinámicos continuos en todo el campo visual que dura >3 meses con, al menos, dos de cuatro síntomas visuales específicos adicionales (imágenes persistentes [esto es, palinopsia], fenómenos visuales potenciados [es decir, fenómenos entotópicos, como miodesopsias excesivas y fotopsias], fotofobia y alteración de la visión nocturna [esto es, nictalopia]). Aunque puede aparecer en pacientes con migraña o con estrés psicológico, la patología subyacente no ha sido aclarada. Al contrario que en la migraña, se asocia a un metabolismo aumentado en vez de disminuido en los escáneres mediante PET del *girus lingual*, que es el área de la memoria visual, y los pacientes no responden habitualmente a los tratamientos antimigránnos. El **síndrome de Alicia en el país de las maravillas** consiste en una distorsión visual del propio cuerpo o del entorno (más grande, más pequeño, más cercano o más distante) y se ha asociado a migraña, epilepsia, infección aguda, como el virus de Epstein-Barr, o fiebre. Las alucinaciones también pueden ser **secundarias a otras causas**: exposición a fármacos, lesiones menencefálicas y enfermedades psiquiátricas. Además, se pueden producir alucinaciones asociadas a la retina en forma de destellos de luz en el contexto de etiologías inflamatorias, traumatismos o edema del nervio óptico. El **síndrome de Charles Bonnet** es la aparición de alucinaciones visuales debidas a una pérdida visual de origen ocular o, a veces, de patología intracraneal.

### TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL SUEÑO

Los eventos paroxísticos no epilépticos relacionados con el sueño son más frecuentes en los pacientes epilépticos que en la población general, por lo que su diagnóstico es difícil. Hay que destacar que el patrón EEG de las crisis epilépticas del lóbulo frontal puede ser similar al que se observa en los despertares normales, lo que dificulta su diagnóstico, sobre todo porque tienen manifestaciones hipermotoras inespecíficas, como movimientos de golpeteo, balanceo corporal, patadas, movimientos de boxeo o pedaleo, flexión del cuerpo, movimientos de carrera y diversas vocalizaciones. El diagnóstico de estas crisis epilépticas se basa en la aparición de eventos muy estereotipados, generalmente breves (<1 minuto) varias veces por la noche en la fase de sueño sin movimientos oculares rápidos.

### Mioclonía benigna durante el sueño y mioclónias neonatales durante el sueño

Las mioclónias neonatales durante el sueño consisten en movimientos repetitivos y rítmicos, por lo general bilaterales, con participación de los miembros superiores e inferiores durante el sueño sin movimientos oculares rápidos, a veces imitando crisis clónicas. Aunque la regla es que no es sensible a estímulos, un balanceo lento (1 Hz) del niño en una dirección cefalocaudal es una prueba diagnóstica específica que a veces puede reproducir la mioclónia neonatal del sueño. La falta de cambios autonómicos, la aparición solo en el sueño y la supresión por despertares pueden ayudar a diferenciar estos eventos de las crisis epilépticas. La remisión es espontánea generalmente a los 2-3 meses. En niños mayores y adultos, las mioclónias durante el sueño consisten en sacudidas mioclónicas al azar de las extremidades.

### Trastornos por despertar incompleto en la fase sin movimientos oculares rápidos

Se producen despertares confusionales nocturnos breves durante el sueño de ondas lentas y son normales en los niños. Estos episodios pueden variar desde la masticación, la sedestación y la murmuración hasta el sonambulismo agitado, y suelen durar 10-15 minutos. En el **sonambulismo** a menudo hay antecedentes familiares positivos y generalmente sucede 1-3 horas tras el inicio del sueño. Los **terrores nocturnos** también ocurren en el sueño profundo, la mayoría entre los 2 y los 7 años y, sobre todo, en varones. El estrés aumenta el riesgo de ambos. En los terrores nocturnos, el niño grita, parece aterrorizado, tiene las pupilas dilatadas, taquicardia, taquipnea, falta de respuesta, agitación y actitud furiosa que se incrementan al intentar consolarle, es difícil de despertar y puede tener alguna o ninguna vocalización. En los niños mayores con terrores nocturnos puede haber una etiología psicológica subyacente. El diagnóstico se basa en la historia clínica. Sin embargo, en raras ocasiones, se necesita una monitorización con video-EEG, sobre todo si la anamnesis sugiere características motoras estereotipadas. A veces, el uso de diazepam antes de acostarse (0,2-0,3 mg/kg) o clonazepam (de 0,125 a 0,5 mg) puede ayudar a controlar el problema mientras que se investigan los factores psicológicos. El **síndrome de piernas inquietas** puede provocar disestesias dolorosas en las piernas que causan despertares nocturnos e insomnio. Puede ser de etiología genética o asociado con una deficiencia de hierro, enfermedad sistémica o con algunos fármacos como antidepresivos. El tratamiento se basa en actuar sobre la causa subyacente y, si es necesario, en el uso de fármacos dopaminérgicos, como la levodopa/carbidopa, o antiepilepticos, como la gabapentina.

### Trastornos del sueño de movimientos oculares rápidos

A diferencia de los terrores nocturnos, las **pesadillas** tienden a ocurrir más avanzada la noche, y el niño recuerda el episodio. El **trastorno del comportamiento durante el sueño de movimientos oculares rápidos** consiste en una pérdida de la atonía durante el sueño REM, lo que capacita a los pacientes a comportarse según sus sueños y, por tanto, imitan las crisis nocturnas del lóbulo frontal o temporal. Es más frecuente en adultos. Es más probable que los sufran los niños con autismo y retraso del desarrollo que otros niños.

### Trastornos de la transición del sueño

Los movimientos estereotipados de la cabeza durante la noche (**jactatio capitis nocturna**), de balanceo, movimientos repetitivos de extremidades o vaivén del cuerpo ocurren a menudo en lactantes y en niños pequeños mientras tratan de conciliar el sueño y pueden confundirse con crisis epilépticas o espasmos. Generalmente remiten de forma espontánea a la edad de 5 años. No precisan ningún tratamiento específico, aunque en casos excepcionales puede utilizarse clonazepam a la hora de acostarse.

### Síndrome de narcolepsia-cataplejia

La narcolepsia se caracteriza por somnolencia diurna excesiva, cataplejia, parálisis del sueño, alucinaciones hipnagógicas y trastornos del sueño durante la noche. La persistencia de la atonía del sueño de movimientos oculares rápidos después de despertarse o su aparición durante el periodo de vigilia provoca una parálisis del sueño o cataplejia, respectivamente. La pérdida del tono en la cataplejia se produce en respuesta a las emociones fuertes y progresiva de forma cefalocaudal, lo que provoca una caída por etapas, en lugar de producirse de forma repentina. En la cataplejia no hay afectación del nivel de conciencia. La pérdida selectiva de las neuronas secretoras de hipocretina en el hipotálamo da lugar a este trastorno. El hecho de que DQB1\*0602 sea un alelo HLA predisponente identificado en el 85-95% de los pacientes con narcolepsia-cataplejia sugiere que la pérdida neuronal se produce por un trastorno autoinmune. El diagnóstico se basa en la prueba de latencias múltiples del sueño. El tratamiento se basa en siestas programadas, fármacos como anfetaminas, metilfenidato, antidepresivos tricíclicos, modafinilo u oxibato de sodio y el asesoramiento acerca de las precauciones en el trabajo y la conducción.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

estrategia de tratamiento que incorpore tratamientos agudos, preventivos y terapias conductuales.

La **cefalea secundaria** es un dolor de cabeza que representa un síntoma de una enfermedad subyacente (v. [tabla 613.1](#)). La enfermedad subyacente debe estar claramente presente como una causa directa de la cefalea con una asociación estrecha temporal y de los síntomas. A menudo, esto es difícil cuando dos o más enfermedades comunes coinciden en el tiempo, lo que frecuentemente conduce al diagnóstico erróneo de una cefalea primaria como si se tratara de una cefalea secundaria. Esto es lo que sucede, por ejemplo, cuando una migraña se diagnostica erróneamente como una cefalea secundaria a sinusitis. En general, los datos clave de una cefalea secundaria son la probable relación directa causa-efecto entre el dolor de cabeza y el factor desencadenante. A este respecto, cuando la causa presunta de la cefalea secundaria ha sido tratada (antibióticos) o se ha dado un margen adecuado de tiempo para su resolución (cefalea postraumática), los síntomas de la cefalea deberían haberse resuelto. Si esto no ocurre, se debe reevaluar el diagnóstico o la eficacia del tratamiento.

En todos los casos de cefaleas primarias, la exploración neurológica debe ser normal. Si no es normal o se sospecha una cefalea secundaria, esto plantea una señal de alarma. *La presencia de un examen neurológico anormal o de síntomas neurológicos infrecuentes son pistas clave que justifican una investigación adicional.*

## 613.1 Migraña

Andrew D. Hershey, Marielle A. Kabbouche,  
Hope L. O'Brien y Joanne Kacperski

La migraña es el tipo más frecuente de cefalea recurrente que preocupa a los progenitores y a los médicos de atención primaria, pero todavía hay muchos casos que no se diagnostican y que no se tratan adecuadamente, sobre todo en niños y adolescentes. La migraña se caracteriza por ataques episódicos que pueden ser de intensidad moderada a grave, focalizados, tienen un carácter pulsátil y pueden estar asociados a náuseas, vómitos, fotofobia y/o sonofobia. En comparación con la migraña en adultos, la migraña pediátrica es más breve y tiene una localización bilateral, a menudo bifrontal. La migraña también puede estar asociada con un aura que puede ser típica (visual, sensorial o disfásica) o atípica (hemiplájica, síndrome de Alicia en el país de las maravillas) ([tablas 613.2-613.6](#)). Además, se han descrito diversas variantes de migraña y, en los niños, incluyen síntomas abdominales relacionados sin cefalea y los síndromes periódicos indoloros de la infancia (v. [tabla 613.1](#)). El tratamiento de la migraña requiere la incorporación de un plan de tratamiento agudo, un plan de tratamiento preventivo si la migraña se produce con frecuencia o es incapacitante, y un apoyo conductual para ayudar al paciente a enfrentarse tanto a los ataques agudos como a los ataques frecuentes o persistentes si están presentes.

### EPIDEMIOLOGÍA

Hasta el 75% de los niños ha tenido un episodio de una cefalea significativa a la edad de 15 años. Los dolores de cabeza recurrentes son menos comunes, pero siguen siendo muy frecuentes. La migraña se produce hasta en el 10,6% de los niños entre los 5 y 15 años y hasta en el 28% de los adolescentes mayores. Cuando las cefaleas se producen más de 15 días al mes, se denominan migraña crónica y pueden aparecer hasta en el 1% de niños y adolescentes. El riesgo de conversión en una cefalea diaria se hace más probable en la medida en que aumenta la frecuencia o se usan tratamientos agudos no eficaces. Esto explica la necesidad de tratar las cefaleas de forma energética o de prevenir todas las cefaleas, intentando evitar la transformación en migraña crónica.

La migraña puede afectar a la vida de un paciente por el absentismo escolar, la limitación de las actividades en el hogar y la restricción de las actividades sociales. Esto puede valorarse a través de herramientas simples como el PedMIDAS. En la medida en que los dolores de cabeza se hacen más frecuentes, su impacto negativo aumenta en magnitud. Esto puede dar lugar a complicaciones adicionales, como la ansiedad y el absentismo escolar, lo que requiere un plan de tratamiento más amplio.

### CLASIFICACIÓN Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se han establecido criterios para orientar el estudio clínico y científico de las cefaleas, los cuales se resumen en la *Clasificación internacional de las cefaleas*, 3.<sup>a</sup> edición (ICHD-3 beta). En la [tabla 613.1](#) se comparan los distintos tipos de migraña; en las [tablas 613.2-613.6](#) se enumeran los criterios específicos de los tipos de migraña.

## Capítulo 613

### Cefaleas

Andrew D. Hershey,  
Marielle A. Kabbouche, Hope L. O'Brien  
y Joanne Kacperski

La cefalea es un síntoma común en niños y adolescentes. El dolor de cabeza puede ser el problema principal o constituir un síntoma de otro trastorno (una cefalea secundaria). El hecho de reconocer esta diferencia es esencial para la elección del diagnóstico e instaurar un tratamiento apropiado que garantice el control eficaz del dolor de cabeza. Las cefaleas primarias son, la mayoría de las veces, recurrentes, episódicas y, en la mayoría de los niños, de presentación esporádica.

Las formas más frecuentes de *cefalea primaria* en la infancia son la migraña y la cefalea tensional ([tabla 613.1](#)). Otras formas de cefalea primaria, incluidas las cefaleas autónomicas del trigémino y las cefaleas en racimos, se producen con mucha menor frecuencia. Una cefalea primaria puede provocar dolores de cabeza muy frecuentes o, incluso, diarios, lo que puede llevar al diagnóstico de migraña o de cefalea tensional crónica, que es cada vez más reconocido como un problema en niños y adolescentes. Estas cefaleas más frecuentes pueden tener un enorme impacto en la vida del niño y del adolescente, como se refleja en el absentismo escolar y en una disminución del rendimiento escolar, y pueden conducir a aislamiento social y a alteraciones de las relaciones familiares. Para reducir este impacto, se debe realizar una

Tabla 613.1

Clasificación de las cefaleas (diagnóstico según el código de la ICHD-3 beta)

MIGRAÑA	CEFALEA ATRIBUIDA A TRASTORNO VASCULAR CRANEOAL Y/O CERVICAL
Migrana con o sin aura	Cefalea atribuida a ictus isquémico o accidente isquémico transitorio
Migrana con aura típica (con o sin cefalea)	Cefalea atribuida a hemorragia intracerebral no traumática
Migrana con aura troncoencefálica	Cefalea atribuida a hemorragia subaracnoidea no traumática
Migrana hemipléjica (esporádica o familiar de los tipos 1, 2, 3 u otros locus genéticos)	Cefalea atribuida a hemorragia subdural aguda no traumática
Migrana retiniana	Cefalea atribuida a malformación vascular no rota
Migrana crónica	Cefalea atribuida a aneurisma sacular no roto
<b>Complicaciones de la migrana</b>	Cefalea atribuida a malformación arteriovenosa
Estado migrañoso	Cefalea atribuida a fistula arteriovenosa dural
Aura persistente sin infarto	Cefalea atribuida a angioma cavernoso
Infarto migrañoso	Cefalea atribuida a angiomatosis encefalotrigeminal o leptomenígea (síndrome de Sturge-Weber)
Crisis epiléptica desencadenada por aura migrañosa	Cefalea atribuida a arteritis
<b>Síndromes episódicos que pueden asociarse a migrana</b>	Cefalea atribuida a arteritis de células gigantes
Trastorno gastrointestinal recurrente	Cefalea atribuida a vasculitis primaria del sistema nervioso central
Síndrome de vómitos cílicos	Cefalea atribuida a vasculitis secundaria del sistema nervioso central
Migrana abdominal	Cefalea atribuida a trastorno de la arteria carótida cervical o de la arteria vertebral
Vértigo paroxístico benigno	Cefalea o dolor facial o cervical atribuido a disección de la arteria carótida cervical o de la arteria vertebral
Torticolis paroxística benigna	Cefalea postendarterectomía
Cólicos episódicos	Cefalea atribuida a angioplastia carotídea o vertebral
<b>CEFALEA TENSINAL (CT)</b>	Cefalea atribuida a trombosis venosa cerebral
Cefalea tensinal episódica infrecuente con o sin hipersensibilidad de la musculatura pericranial	Cefalea atribuida a otro trastorno arterial intracraneal agudo
Cefalea tensinal episódica frecuente con o sin hipersensibilidad de la musculatura pericranial	Cefalea atribuida a un procedimiento endovascular intracraneal
Cefalea tensinal crónica con o sin hipersensibilidad de la musculatura pericranial	Cefalea por angiografía
Cefalea tensinal probable	Cefalea atribuida a síndrome de vasoconstricción cerebral reversible
<b>CEFALEAS TRIGÉMINO-AUTONÓMICAS (CTA)</b>	Cefalea atribuida a disección arterial intracraneal
Cefalea en racimos (episódica o crónica)	Cefalea atribuida a vasculopatía genética
Hemicránea paroxística (episódica o crónica)	Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL)
Cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración con o sin inyección conjuntival y lagrimo (SUNCT)	Episodios de seudoictus, encefalopatía mitocondrial y acidosis láctica (MELAS)
SUNCT episódica	Cefalea atribuida a otra vasculopatía genética
SUNCT crónica	Cefalea atribuida a apoplejía hipofisaria
Cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración con o sin síntomas autónomos craneales (SUNA)	<b>CEFALEA ATRIBUIDA A TRASTORNO INTRACRANEAL NO VASCULAR</b>
SUNA episódica	Cefalea atribuida a aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo
SUNA crónica	Cefalea atribuida a hipertensión intracraneal idiopática
Hemicránea continua	Cefalea atribuida a hipertensión intracraneal secundaria a causas metabólicas, tóxicas, u hormonales
Cefalea trigémino-autonómica probable	Cefalea atribuida a hipertensión intracraneal secundaria a hidrocefalia
<b>OTRAS CEFALEAS PRIMARIAS</b>	Cefalea atribuida a hipopresión del líquido cefalorraquídeo
Cefalea tusígena primaria	Cefalea pospunción lumbar
Cefalea primaria por esfuerzo físico	Cefalea por fístula del líquido cefalorraquídeo
Cefalea primaria asociada a la actividad sexual	Cefalea atribuida a hipotensión intracraneal espontánea
Cefalea primaria en trueno	Cefalea atribuida a enfermedad inflamatoria no infecciosa
Cefalea por criostímulo (aplicación externa, ingestión o inhalación)	Cefalea atribuida a neurosarcoïdosis
Cefalea por presión externa	Cefalea atribuida a meningitis aséptica (no infecciosa)
Cefalea por compresión externa	Cefalea atribuida a otra enfermedad inflamatoria no infecciosa
Cefalea por tracción externa	Cefalea atribuida a hipofisitis linfocítica
Cefalea punzante primaria	Síndrome de cefalea y déficits neurológicos transitorios con linfocitosis del líquido cefalorraquídeo (HaNDL)
Cefalea numular	Cefalea atribuida a neoplasia intracraneal
Cefalea hípnica	Cefalea atribuida a quiste coloide del tercer ventrículo
Cefalea diaria persistente <i>de novo</i>	Cefalea atribuida a meningitis carcinomatosa
<b>CEFALEA ATRIBUIDA A TRAUMATISMO O LESIÓN CRANEOAL Y/O CERVICAL</b>	Cefalea atribuida a hipersecreción o hiposecreción hipotalámica o hipofisaria
Cefalea aguda atribuida a traumatismo craneal (leve, moderado o grave)	Cefalea atribuida a inyección intratecal
Cefalea persistente atribuida a traumatismo craneal (leve, moderado o grave)	Cefalea atribuida a crisis epiléptica
Cefalea aguda o persistente atribuida a latigazo cervical	Hemicránea epiléptica
Cefalea aguda o persistente atribuida a craniotomía	Cefalea postictal
	Cefalea atribuida a malformación de Chiari tipo I
	Cefalea atribuida a otro trastorno intracraneal no vascular

(Continúa)

**Tabla 613.1** Clasificación de las cefaleas (diagnóstico según el código de la ICHD-3 beta) (cont.)

<b>CEFALEA POR ADMINISTRACIÓN O SUPRESIÓN DE UNA SUSTANCIA</b>	<b>CEFALEA O DOLOR FACIAL ATRIBUIDO A TRASTORNOS DEL CRÁNEO, CUELLO, OJOS, OÍDOS, NARIZ, SENOS PARANASALES, DIENTES, BOCA U OTRA ESTRUCTURA FACIAL O CERVICAL</b>
Cefalea atribuida al uso o exposición a una sustancia	Cefalea atribuida a trastorno óseo craneal
Cefalea inducida por generadores de óxido nítrico (NO)	Cefalea atribuida a tendinitis retrofaríngea
Cefalea inducida por inhibidores de la fosfodiesterasa	Cefalea atribuida a distonía craneocervical
Cefalea inducida por monóxido de carbono (CO)	Cefalea atribuida a glaucoma agudo
Cefalea inducida por alcohol	Cefalea atribuida a defectos de refracción
Cefalea inducida por glutamato monosódico	Cefalea atribuida a heteroforia o heterotropia (estrabismo latente o persistente)
Cefalea inducida por cocaína	Cefalea atribuida a trastorno ocular inflamatorio
Cefalea inducida por histamina	Cefalea atribuida a trocleítis
Cefalea inducida por el péptido relacionado con el gen de la calcitonina	Cefalea atribuida a trastorno de los oídos
Cefalea atribuida a agente agudo vasopresor exógeno	Cefalea atribuida a rinosinusitis aguda, crónica o recurrente
Cefalea atribuida al uso ocasional o prolongado de medicamentos no indicados contra la cefalea	Cefalea atribuida a trastorno temporomandibular
Cefalea atribuida a hormonas exógenas	Cefalea o dolor facial atribuido a inflamación del ligamento estilomastoideo
<b>Cefalea por abuso de medicación</b>	Cefalea o dolor facial atribuido otro trastorno del cráneo, cuello, ojos, nariz, senos paranasales, dientes, boca u otra estructura facial o cervical
Cefalea por abuso de ergotamina	
Cefalea por abuso de triptanes	
Cefalea por abuso de analgésicos simples	
Cefalea por abuso de paracetamol	
Cefalea por abuso de ácido acetilsalicílico	
Cefalea por abuso de otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE)	
Cefalea por abuso de opioides	
Cefalea por abuso de analgésicos combinados	
<b>Cefalea atribuida a supresión de una sustancia</b>	
Cefalea por supresión de cafeína	<b>CEFALEA ATRIBUIDA A TRASTORNO PSIQUIÁTRICO</b>
Cefalea por supresión de opioides	Cefalea atribuida a trastorno de somatización
Cefalea por supresión de estrógenos	Cefalea atribuida a trastorno psicótico
<b>CEFALEA ATRIBUIDA A INFECCIÓN</b>	<b>NEUROPATÍAS CRANEALES DOLOROSAS Y OTROS DOLORES FACIALES</b>
Cefalea atribuida a meningitis o meningoencefalitis bacteriana aguda o crónica	Neuralgia clásica del trigémino
Cefalea persistente atribuida a meningitis o meningoencefalitis bacterianas previas	Neuralgia clásica del trigémino, puramente paroxística o con dolor facial persistente
Cefalea aguda o crónica atribuida a micosis u otra parasitosis intracranegal	Neuropatía dolorosa del trigémino
Cefalea atribuida a absceso cerebral	Neuropatía dolorosa del trigémino atribuida a herpes zóster agudo
Cefalea atribuida a empiema subdural	Neuropatía postherpética del trigémino
Cefalea atribuida a infección sistémica (aguda o crónica)	Neuropatía dolorosa postraumática del trigémino
	Neuropatía dolorosa del trigémino atribuida a placas de esclerosis múltiple
	Neuropatía dolorosa del trigémino atribuida a lesión ocupante de espacio
	Neuropatía dolorosa del trigémino atribuida a otro trastorno
	Neuralgia del glosofaríngeo
	Neuralgia clásica del nervio intermedio (nervio facial)
	Neuropatía del nervio intermedio atribuida a herpes zóster
	Neuralgia occipital
	Neuritis óptica
	Cefalea atribuida a parálisis isquémica del nervio oculomotor
	Síndrome de Tolosa-Hunt
	Síndrome oculosimpático paratrigeminal (de Raeder)
	Neuropatía oftalmoplégica dolorosa recurrente
	Síndrome de la boca ardiente
	Dolor facial idiopático persistente
	Dolor neuropático central
	Dolor neuropático central atribuido a esclerosis múltiple
	Dolor central postictus
<b>CEFALEA ATRIBUIDA A TRASTORNO DE LA HOMEOSTASIA</b>	
Cefalea atribuida a hipoxia y/o hipercapnia	
Cefalea de las grandes alturas	
Cefalea atribuida a vuelos en avión	
Cefalea por inmersión	
Cefalea por apnea del sueño	
Cefalea por diálisis	
Cefalea atribuida a hipertensión arterial	
Cefalea atribuida a feocromocitoma	
Cefalea atribuida a crisis hipertensiva con o sin encefalopatía hipertensiva	
Cefalea atribuida a preeclampsia o eclampsia	
Cefalea atribuida a disreflexia autonómica	
Cefalea atribuida a hipotiroidismo	
Cefalea atribuida a ayuno	
Cefalea cardíaca	
Cefalea atribuida a otro trastorno de la homeostasis	

Del Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, ed 3 (beta version), *Cephalalgia* 33(9):629-808, 2013.

### Migraña sin aura

La migraña sin aura es la forma más frecuente de migraña en niños y en adultos. La ICHD-3 beta (v. tabla 613.2) requiere que sea recurrente (al menos cinco episodios de dolor de cabeza que cumplan los criterios, normalmente durante el último año aunque no se requiere un periodo de tiempo estricto). La naturaleza episódica recurrente ayuda a diferenciar esta de una cefalea secundaria, así como a diferenciar la migraña de la cefalea tensional. Puesto que las cefaleas pueden iniciarse en la infancia temprana, esto puede limitar el diagnóstico en los niños, ya que puede ser la fase inicial en que comienzan a tener dolores de cabeza.

La duración del dolor de cabeza oscila entre 4 y 72 horas para adultos. Se ha observado que los niños pueden tener cefalea de duración más corta, por lo que se ha permitido reducir este tiempo a 2-72 horas o a 1-72 horas en niños y

adolescentes menores de 18 años. Hay que tener en cuenta que esta duración es para el dolor de cabeza no tratado o tratado sin éxito. Por otra parte, si el niño presenta cefalea mientras duerme, el periodo de sueño completo se considera parte de la duración. Estos límites de duración ayudan a diferenciar la migraña de las cefaleas de corta duración, incluidas las cefaleas autonómicas del trigémino y las cefaleas prolongadas, como las causadas por hipertensión intracraneal idiopática (*pseudotumor cerebri*). Algunos dolores de cabeza prolongados todavía pueden ser migrañas, pero una migraña que persiste más allá de 72 horas se clasifica como una variante denominada **estado migrañoso**.

La calidad del dolor de la migraña es a menudo, pero no siempre, pulsátil o martilleante. Esto puede ser difícil de averiguar en los niños pequeños, por lo que los dibujos o las manifestaciones pueden ayudarnos a confirmar la calidad pulsátil del dolor.

**Tabla 613.2** Migraña sin aura

- A. Al menos, 5 crisis que cumplen los criterios B a D
- B. Episodios de cefalea de 4-72 h (no tratados o tratados sin éxito)
- C. La cefalea presenta, al menos, 2 de las siguientes 4 características:
  - 1. Localización unilateral
  - 2. Carácter pulsátil
  - 3. Dolor de intensidad moderada o intensa
  - 4. Empeoramiento por o provocando que se abandone la actividad física habitual (p. ej., andar o subir escaleras)
- D. Al menos, uno de los siguientes durante la cefalea:
  - 1. Náuseas y/o vómitos
  - 2. Fotofobia y fonofobia
- E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-3

Del Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, ed 3 (beta version), *Cephalgia* 33(9):629-808, 2013, Table 4.

**Tabla 613.3** Migraña con aura típica

- A. Al menos, dos crisis que cumplen los criterios B y C
- B. Aura consistente en síntomas visuales, sensitivos y/o del habla/lenguaje, todos completamente reversibles, pero no presenta síntomas motores, troncoencefálicos ni retinianos
- C. Al menos, 2 de las siguientes 4 características:
  - 1. Progresión gradual de, al menos, uno de los síntomas de aura durante un periodo de 5 minutos o más y/o 2 o más síntomas se presentan secuencialmente
  - 2. Cada síntoma individual de aura dura 5-60 minutos
  - 3. Al menos, 1 síntoma de aura es unilateral
  - 4. El aura se acompaña o se sigue, antes de 60 minutos, de cefalea
- D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-3 y se ha descartado un accidente isquémico transitorio

Del Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, ed 3 (beta version), *Cephalgia* 33(9):629-808, 2013, Table 6.

**Tabla 613.4** Migraña con aura del tronco del encéfalo

- A. Al menos, dos crisis que cumplen los criterios B a D
- B. El aura consiste en síntomas visuales, sensitivos y/o del habla/lenguaje, todos completamente reversibles, pero no presenta síntomas motores ni retinianos
- C. Al menos, 2 de los siguientes síntomas troncoencefálicos:
  - 1. Disartria
  - 2. Vértigo
  - 3. Acúfenos
  - 4. Hipoacusia
  - 5. Diplopía
  - 6. Ataxia
  - 7. Disminución del nivel de conciencia
- D. Al menos, 2 de las siguientes 4 características:
  - 1. Progresión gradual de, al menos, uno de los síntomas de aura durante un periodo de 5 minutos o más y/o 2 o más síntomas se presentan secuencialmente
  - 2. Cada síntoma individual de aura dura 5-60 minutos
  - 3. Al menos, 1 síntoma de aura es unilateral
  - 4. El aura se acompaña o se sigue, antes de 60 minutos, de cefalea
- E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-3 y se ha descartado un accidente isquémico transitorio

Del Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, ed 3 (beta version), *Cephalgia* 33(9):629-808, 2013, Table 7.

La localización del dolor se ha descrito clásicamente como **unilateral (hemicraneal)**; en los niños pequeños es más frecuentemente bilateral. Una manera más apropiada de pensar en la localización sería, por tanto, focal para diferenciarla del dolor difuso en la cefalea tensional. El dolor de cabeza exclusivamente occipital constituye una preocupación particular porque, aunque este puede darse en la migraña, puede ser más frecuentemente secundario a otra etiología más próxima, como las anomalías de la fosa posterior.

**Tabla 613.5** Migraña vestibular con vértigo

- A. Al menos, 5 crisis que cumplen los criterios C y D
- B. El paciente tiene o ha tenido 1.1 migraña sin aura o 1.2 migraña con aura
- C. Síntomas vestibulares de intensidad moderada o grave que duran entre 5 min y 72 h
- D. Al menos, el 50% de los episodios se asocian a un mínimo de una de las 3 siguientes características migrañosas:
  - 1. Cefalea con, al menos, 2 de las siguientes 4 características:
    - a. Localización unilateral
    - b. Carácter pulsátil
    - c. Intensidad moderada o grave
    - d. Empeoramiento con la práctica de actividad física habitual
  - 2. Fotofobia y fonofobia
  - 3. Aura visual
- E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-3 o por otro trastorno vestibular

Del Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, ed 3 (beta version), *Cephalgia* 33(9):629-808, 2013 Table 8.

**Tabla 613.6** Migraña crónica

- A. Cefalea (de tipo tensional y/o migrañoso) durante 15 días o más al mes durante más de 3 meses y que cumple los criterios B y C
- B. Se produce en un paciente que ha tenido, al menos, 5 episodios que cumplen los criterios B a D para la 1.1 migraña sin aura y/o los criterios B y C para la 1.2 migraña con aura
- C. Durante un periodo de 8 o más días al mes durante más de 3 meses, cumpliendo cualquiera de los siguientes:
  - 1. Criterios C y D para 1.1 migraña sin aura
  - 2. Criterios B y C para 1.2 migraña con aura
  - 3. El paciente cree que es migraña en el momento de la aparición y se alivia con un triptán o un derivado ergotamínico
- D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-3

Del Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, ed 3 (beta version), *Cephalgia* 33(9):629-808, 2013, Table 9.

Cuando se permite desarrollar plenamente la migraña, a menudo empeora en la cara y, secundariamente, da lugar a una alteración en el nivel de actividad. Por ejemplo, el dolor suele empeorar en los adultos al subir o bajar escaleras. Esta historia a menudo no se produce en los niños. Se puede observar fácilmente un cambio en el patrón de actividad del niño por una reducción en el juego o en la actividad física. Los niños mayores pueden limitar o restringir su actividad deportiva o el ejercicio físico durante un ataque de cefalea.

La migraña puede tener varios síntomas asociados. En los niños más pequeños, las náuseas y los vómitos pueden ser los síntomas más evidentes y con frecuencia superan a la propia cefalea. Esto a menudo lleva a una superposición con diferentes enfermedades gastrointestinales periódicas, como el dolor abdominal recurrente, los vómitos recurrentes, los vómitos cíclicos y la migraña abdominal. La característica común de todos estos procesos relacionados es la mayor propensión de los niños que los padecen al desarrollo posterior de migraña. A menudo, los vómitos recurrentes de la infancia temprana pueden ser, de hecho, una migraña, pero al niño no se le pregunta por el dolor de cabeza o es incapaz de describirlo. Esto puede aparecer en la infancia temprana, puesto que los bebés con cólicos tienen una incidencia más alta de migraña una vez que son capaces de expresar sus síntomas. Una vez que el dolor de cabeza se hace evidente, el diagnóstico inicial de un trastorno gastrointestinal ya no es apropiado.

Cuando la cefalea está presente, los vómitos plantean la preocupación de una cefalea secundaria, particularmente en relación con el aumento de presión intracraneal. Una de las señales de alarma de este síntoma es la presencia de vómitos a diario o casi todos los días temprano por la mañana, o las cefaleas que despiertan al niño cuando está durmiendo. Cuando las cefaleas asociadas con episodios de vómitos son esporádicas y no empeoran, es más probable que el diagnóstico sea una migraña. Los vómitos y la cefalea debidos al aumento de la presión intracraneal con frecuencia se presentan al despertar y remiten manteniendo la postura erguida. Por el contrario, si la migraña está presente al despertar (*un hecho relativamente infrecuente en niños*), el hecho de levantarse y realizar las actividades cotidianas, por lo general en posición vertical, hace que el dolor de cabeza y los vómitos empeoren.

A medida que el niño madura, la sensibilidad a la luz y al sonido (**foto-fobia** y **fonofobia**) puede ser más evidente. Esto se puede saber por lo que refiere directamente el propio paciente o por la interpretación por parte de los progenitores de la actividad del niño porque los padres se dan cuenta de este síntoma antes que el niño. Estos síntomas son, probablemente, un componente de la hipersensibilidad que se desarrolla durante un ataque de migraña aguda y puede incluir también la sensibilidad al olor (**osmofobia**) y la sensibilidad al tacto (**alodinia cutánea**). Aunque tan solo la fotofobia y la fonofobia son componentes de los criterios ICHD-3 beta, los otros síntomas son útiles para confirmar el diagnóstico y pueden ser útiles para la comprensión de la fisiopatología subyacente y la determinación de la respuesta al tratamiento. El requisito final de la ICHD-3 beta es la exclusión de las causas de cefalea secundaria y esto debe ser un componente integral de la historia del dolor de cabeza.

La migraña suele aparecer en familias en las que hasta el 90% de los niños tiene un familiar de primer o segundo grado con cefalea recurrente. Como consecuencia de un infradiagnóstico y de un diagnóstico erróneo en adultos, esto a menudo no es reconocido por la familia y es necesario tener antecedentes familiares de cefalea. Cuando no se identifica una historia familiar, esto puede ser debido a un desconocimiento de la presencia de migraña en la familia o a una cefalea secundaria subyacente en el niño. Ante cualquier niño cuya familia, tras un interrogatorio tanto directo como indirecto, no incluya a personas con migraña o síndromes relacionados (p.ej., mareos, vómitos cílicos, cefalea menstrual), se debería realizar un estudio de neuroimagen para buscar causas anatómicas del dolor de cabeza.

Además de las características de la clasificación, es posible que haya marcadores de un trastorno de migraña. Estos incluyen factores desencadenantes (saltarse las comidas, sueño inadecuado o irregular, deshidratación y cambios climáticos son los más frecuentes), reconocimiento de patrones (asociados a la menstruación en adolescentes o las cefaleas de los lunes por la mañana debidas a variaciones de los patrones del sueño durante el fin de semana y el despertar precoz no fisiológico el lunes por la mañana para acudir al colegio) y síntomas prodrómicos (sensación de irritabilidad, cansancio y antojos de algunos alimentos antes del inicio del dolor de cabeza) (**fig. 61.3.1**). A pesar de que estas características adicionales pueden no ser coherentes, aumentan el índice de sospecha de migraña y proporcionan un mecanismo potencial de intervención. En el pasado, los alimentos desencadenantes fueron considerados muy frecuentes, pero

estudios científicos han desacreditado esta hipótesis y solo debe restringirse un alimento en casos muy concretos en que se tiene la certeza de que desencadena la cefalea.

## Migraña con aura

La aura asociada con la migraña es una advertencia neurológica de que va a ocurrir una migraña. En las formas frecuentes, esto puede ser el comienzo de una migraña típica o un dolor de cabeza sin migraña, o incluso puede ocurrir de forma aislada. Para que pueda considerarse como un aura típica, tiene que ser visual, sensorial o disfásica, que dure más de 5 minutos y menos de 60 minutos, con la cefalea comenzando en 60 minutos (v. [tabla 613.3](#)). La importancia del aura que dura más de 5 minutos es para diferenciar la migraña con aura de una crisis con cefalea postictal, mientras que la duración máxima de 60 minutos es para no confundir una migraña con aura de un evento neurológico más prolongado, como un ataque isquémico transitorio. En una revisión de los criterios de la ICHD-3b, se ha sugerido que para el diagnóstico de aura se necesita que exista un síntoma positivo y no solo una pérdida de función (luces centelleantes, hormigueo).

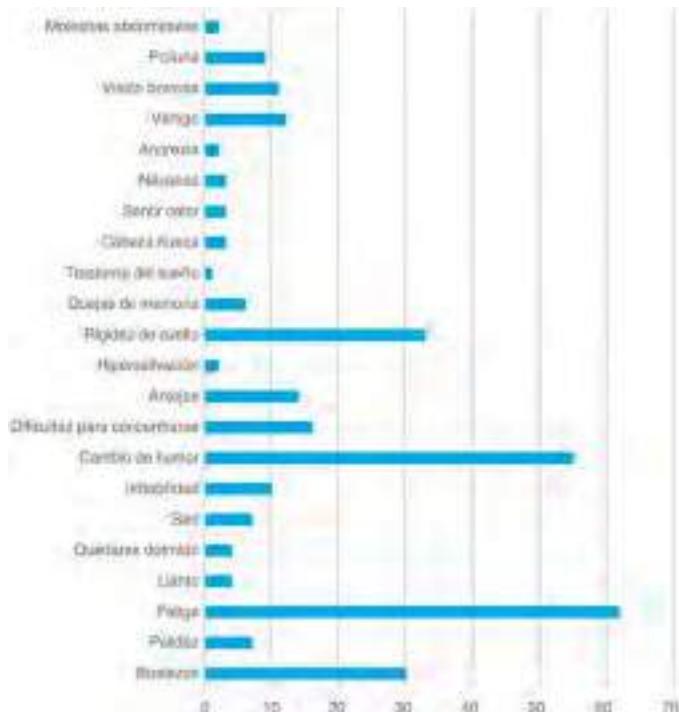
El tipo más frecuente de aura visual en niños y adolescentes es la **foto-  
psia** (destellos de luz o de bombillas que se apagan por todas partes). Estas  
fotopsias son, a menudo, de múltiples colores y, cuando ceden, el niño  
puede no ser capaz de describir el lugar donde se produjo el destello.  
Menos probables en los niños son las auras típicas de los adultos como  
los *espectros de fortificación* (líneas blancas brillantes en zigzag que se  
asemejan a un castillo en forma de estrella) o un *escotoma brillante* (a  
veces descrito como un punto brillante que crece o el cierre de una cortina  
de lentejuelas). En los adultos, las auras suelen afectar solo a la mitad del  
campo visual, mientras que en los niños pueden ser dispersas, de forma  
aleatoria. La visión borrosa se confunde a menudo con un aura, pero es  
difícil de diferenciar de la fotofobia o de la dificultad para concentrarse  
coincidiendo con la cefalea.

**Las auras sensitivas** son menos frecuentes. Por lo general, se producen de manera unilateral. Muchos niños describen esta sensación como insectos o gusanos que se arrastran desde su mano, ascendiendo por el brazo hasta su cara con una sensación posterior de adormecimiento. Una vez que este se produce, el niño puede tener dificultades para usar el brazo, porque ha perdido la información sensorial, y se puede establecer un diagnóstico erróneo de migraña hemipléjica.

**Las auras disfásicas** son el tipo menos común de aura típica y se han descrito como una incapacidad o dificultad para responder verbalmente. El paciente presentará posteriormente capacidad para comprender lo que se le pide, pero no puede responder. Esta puede ser la base de lo que en el pasado se ha denominado migraña confusional y se debe prestar una atención especial para preguntar al niño acerca de esta posibilidad y su grado de comprensión en las fases iniciales del ataque. En la mayoría de las ocasiones, estos episodios se describen como una afasia motora y suelen asociarse con síntomas sensitivos o motores.

Es mucho menos frecuente que ocurran formas atípicas de aura, como la hemiplejía (debilidad verdadera, no entumecimiento y puede ser familiar), el vértigo o síntomas de pares craneales bajos (previamente denominada de tipo basilar, anteriormente atribuida a una disfunción de la arteria basilar, aunque ahora se piensa que se origina más en el tronco del encéfalo, como una migraña con aura troncoencefálica) (v. [tabla 613.4](#)) y la distorsión (síndrome de Alicia en el país de las maravillas). Siempre que estén presentes estas formas más raras de aura, debe ampliarse el estudio. No todas las auras motoras pueden clasificarse como parte del espectro de migraña hemipléjica y deberían diferenciarse de los fenómenos migrañosos muy específicos, porque el diagnóstico de migraña hemipléjica tiene implicaciones genéticas fisiopatológicas y terapéuticas.

La **migránea hemipléjica** es una de las formas más conocidas de auras atípicas. Esta debilidad transitoria y unilateral, por lo general, dura solo unas pocas horas, pero puede persistir durante días. Se han descrito tanto formas familiares como esporádicas. La migránea hemipléjica familiar es un trastorno autosómico dominante con mutaciones descritas en tres genes diferentes: CACNA1A, ATP1A2 y SCN1A. Algunos pacientes con migránea hemipléjica familiar tienen otras mutaciones genéticas que aún no se han identificado. Se han descrito múltiples polimorfismos para estos genes. Las migrañas hemipléjicas pueden desencadenarse por traumatismos craneoencefálicos leves, ejercicio físico o estrés emocional. La debilidad motora suele asociarse a otro síntoma de aura y puede progresar lentamente a lo largo de 20-30 minutos, primero con un aura visual y después, de forma secuencial, con auras sensitivas, motoras, afásicas y basilares. La cefalea está presente en más del 95% de los pacientes y suele comenzar durante el aura; dicha cefalea puede ser unilateral o bilateral y es posible que no tenga relación con la debilidad motora. Algunos pacientes



**Fig. 613.1** Frecuencia de los síntomas premonitarios diferentes comunicados. (De Karsan N, Prabhakar P, Goadsby PJ: Characterizing the premonitory stage of migraine in children: a clinic-based study of 100 patients in a specialist headache service, J Head Pain 17:94, 2016, Fig 1.)

pueden desarrollar ataques de coma con encefalopatía, pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR) y edema cerebral. Pueden producirse complicaciones a largo plazo, como crisis comitiales, episodios repetidos diarios de ceguera, signos cerebelosos con aparición de atrofia cerebral y retraso mental.

La **migránea con aura troncoencefálica (migránea de tipo basilar)** antes se consideraba una enfermedad de la arteria basilar, porque muchos de los síntomas únicos se atribuyeron a una disfunción en esta área del tronco cerebral. Algunos de los síntomas descritos incluyen vértigo, acúfenos, diplopía, visión borrosa, escotoma, ataxia y cefalea occipital. Las pupilas pueden estar dilatadas y la ptosis puede ser evidente.

El **síndrome de cefalea transitoria y déficits neurológicos con pleocitosis del LCR (HaNDL por su acrónimo en inglés)** describe cefaleas transitorias de tipo migráneo asociadas a déficits neurológicos (alteraciones motoras, sensitivas y del lenguaje) y el LCR muestra pleocitosis. Se considera un síndrome seudomigráneo autolimitado de etiología desconocida y se han descrito muy pocos casos en la población pediátrica.

Los **síndromes periódicos de la infancia** son un grupo de síntomas potencialmente relacionados que se producen con mayor frecuencia en niños con migránea. El sello distintivo de estos síntomas es el carácter recurrente y episódico de los acontecimientos. Algunos de ellos pueden ser síntomas gastrointestinales (cólicos, mareo, dolor abdominal recurrente, vómitos recurrentes incluyendo vómitos cíclicos y migránea abdominal) o trastornos del sueño (sonambulismo, somniloquia y terrores nocturnos), fiebres recurrentes inexplicables e, incluso, crisis epilépticas.

Los síntomas gastrointestinales abarcan todo el espectro, desde relativamente leves (mareos ocasionales en los viajes largos) hasta episodios graves de vómitos incontrolables que pueden provocar una deshidratación y la necesidad de un ingreso hospitalario para instaurar una fluidoterapia. Estos últimos episodios se pueden producir en un espacio de tiempo predecible y, por tanto, han sido denominados vómitos cíclicos. Durante estos ataques, el niño puede tener un aspecto pálido y asustado, pero sin pérdida de conciencia. Despues de un periodo de sueño profundo, el niño se despierta y reanuda el juego normal y los hábitos alimentarios, como si no se hubieran producido los vómitos. Muchos niños con vómitos cíclicos tienen una historia familiar positiva de migránea y, a medida que crecen, tienen una probabilidad mayor que la media de desarrollar migránea. Los vómitos cíclicos pueden responder a determinados tratamientos frente a la migránea; si los vómitos son cuantiosos, hay que prestar especial atención a la reposición de líquidos. Los **vómitos cíclicos de la migránea** deben diferenciarse de los trastornos gastrointestinales, como obstrucción intestinal (malrotación, volvulo intermitente, red duodenal, quistes de duplicación, compresión de la arteria mesentérica superior y hernias internas), úlcera péptica, gastritis, giardiasis, pancreatitis crónica y la enfermedad de Crohn. La alteración de la motilidad gastrointestinal y la obstrucción de la unión pieloureteral también pueden causar vómitos cíclicos. Las causas metabólicas incluyen los trastornos del metabolismo de los aminoácidos (deficiencia de ornitintranscarbamila), acidurias orgánicas (acidemia propiónica, acidemia metilmalónica), defectos de la oxidación de los ácidos grasos de cadena media (acil-coenzima A deshidrogenasa), trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono (intolerancia hereditaria a la fructosa), porfiria aguda intermitente y lesiones estructurales del sistema nervioso central (tumores cerebrales de fosa posterior, hematomas subdurales o derrames). El diagnóstico es de exclusión y los niños requerirán una evaluación exhaustiva antes de diagnosticarse de un síndrome de vómitos cíclicos. Este síndrome es más frecuente en los niños más pequeños y se transforma de forma gradual en un ataque típico de migránea al llegar a la pubertad (v. cap. 369).

El diagnóstico de **migránea abdominal** puede ser confuso, pero se puede sospechar como una migránea sin cefalea. Al igual que la migránea, es un trastorno episódico caracterizado por dolor abdominal en mesogastro con periodos libres de dolor entre los ataques. A veces, este dolor se asocia con náuseas y vómitos (por lo que puede solaparse con el dolor abdominal recurrente o el espectro de vómitos cíclicos). El dolor se describe generalmente como «sordo o apagado» y puede ser de intensidad de moderada a grave. El dolor puede persistir 1-72 horas y, aunque por lo general se localiza en la línea media, puede ser periumbilical o mal localizado por el niño. Para cumplir con los criterios de migránea abdominal, el niño debe presentar, en el momento del dolor abdominal, al menos dos de los siguientes síntomas: anorexia, náuseas, vómitos o palidez. Al igual que con los vómitos cíclicos, han de completarse una historia clínica minuciosa y un examen físico, así como los análisis de laboratorio pertinentes, para descartar un trastorno gastrointestinal subyacente como causa del dolor abdominal. Debe abordarse directamente al niño con un cuidadoso interrogatorio sobre la presencia de cefalea o dolor de cabeza, porque muchas veces esto es realmente una crisis de migránea, aunque desde el punto de

vista del niño (así como la observación de los progenitores) los síntomas abdominales son de suma importancia.

## DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se ha demostrado que el indicador más sensible de la etiología subyacente es una historia clínica minuciosa y un examen físico, incluyendo un examen neurológico con especial énfasis en el dolor de cabeza. La historia debe incluir una evaluación completa de los síntomas prodromicos, los posibles eventos desencadenantes o calmantes de los dolores de cabeza, los síntomas neurológicos asociados y una caracterización detallada de los ataques de cefalea, incluyendo la frecuencia, la gravedad, la duración, los síntomas asociados, el uso de medicación y la discapacidad. La evaluación de la interferencia en la vida habitual debe incluir el impacto en el colegio, en el hogar y en las relaciones sociales, y se puede valorar fácilmente con herramientas como el PedMIDAS. Una historia familiar de dolores de cabeza y de cualquier otro trastorno neurológico, psiquiátrico y del estado general de salud también es importante tanto para la identificación de migránea en la familia como para la identificación de posibles trastornos de cefalea secundaria. La penetrancia familiar de migránea es tan fuerte que la ausencia de antecedentes familiares de migránea o de sus fenómenos equivalentes deben levantar la sospecha de que el diagnóstico pueda no ser migránea y merecer una anamnesis más completa, la derivación a un especialista en cefaleas o exploraciones. La falta de antecedentes familiares puede ser debido a una falta de conciencia por parte de la familia de la migránea («¿no tiene todo el mundo dolor de cabeza?»). Cuando los dolores de cabeza son refractarios, se debería realizar una historia de las posibles enfermedades coexistentes, como trastornos del estado de ánimo y consumo de sustancias ilegales, sobre todo en los adolescentes, que pueden influir en la adhesión y la aceptación del plan de tratamiento. Los pacientes con migráneas crónicas de difícil tratamiento pueden tener un aumento de la presión intracranal; una punción lumbar con disminución de la presión puede resolver la migránea. Estos pacientes pueden no tener papiledema. Además, trastornos como CADASIL (arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía), enfermedad de moyamoya y SMART (ataques de migránea de tipo ictus tras radioterapia) pueden presentarse inicialmente con migráneas.

Los estudios de neuroimagen se justifican cuando el examen neurológico es anormal o cuando se producen características neurológicas inusuales durante la migránea, cuando el niño tiene dolores de cabeza que le despiertan o que están presentes en el primer despertar y remiten al incorporarse, cuando el niño tiene cefaleas breves que solo se producen con la tos o al agacharse, cuando la cefalea se localiza sobre todo en el área occipital y cuando el niño tiene cefalea migránea, con una historia familiar de migránea absolutamente negativa o su equivalente (p. ej., mareos, vómitos cíclicos; tabla 613.7). En este caso, la técnica de imagen de elección es una RM, porque proporciona la mayor sensibilidad para detectar lesiones en la fosa posterior y no expone al niño a radiación.

**Tabla 613.7** Indicaciones de pruebas de neuroimagen en un niño con cefaleas

Anomalías en la exploración neurológica
Signos o síntomas neurológicos anormales o focales
• Aparición de signos o síntomas neurológicos focales durante una cefalea (es decir, migránea complicada)
• Aparición de signos o síntomas neurológicos focales (excepto síntomas visuales clásicos de migránea) durante el aura, con lateralidad fija; persistencia o recurrencia de los signos focales del aura en la fase de cefalea
Crisis o auras muy breves (<5 min)
Cefaleas raras en niños
• Auras atípicas que incluyen migránea basilar o hemipléjica
• Cefalea trigeminal autónoma que incluye cefaleas en racimos en un niño o un adolescente
• Cefalea aguda secundaria (p. ej., cefalea con una causa o enfermedad subyacente conocida)
Cefalea en niños menores de 6 años o cualquier niño que no puede describir adecuadamente su cefalea
Cefalea breve por tos en un niño o adolescente
Cefalea que empeora al despertar o que despierta al niño durante el sueño
Cefalea migránea en el niño sin antecedentes familiares de migránea o su equivalente

En el niño con cefalea de máxima intensidad al inicio, la TC para detectar la presencia de sangre es la prueba óptima inicial; si es negativa, se debería efectuar una punción lumbar en busca, sobre todo, de xantocromía del LCR. No hay evidencia de que los estudios de laboratorio o los electroencefalogramas sean beneficiosos en un ataque típico de migraña con o sin aura.

## TRATAMIENTO

En la tabla 613.8 se presentan los fármacos utilizados para tratar las cefaleas migrañosas en los niños.

La Academia Americana de Neurología estableció guías de práctica útiles para el manejo de la migraña de la siguiente manera:

Reducción de la frecuencia del dolor de cabeza, de la gravedad, de la duración y de la discapacidad.

Disminuir la dependencia a fármacos mal tolerados o ineficaces, o los tratamientos farmacológicos agudos ineficaces.

Mejora de la calidad de vida.

Evitar la escalada de los medicamentos para la cefalea aguda.

La educación de los pacientes para que aprendan a manejar su enfermedad y que les permita mejorar el control personal de su migraña.

Reducción del dolor de cabeza relacionado con la angustia y los síntomas psicológicos.

Con el fin de lograr estos objetivos, se deben incorporar tres componentes en el plan de tratamiento: 1) se debe desarrollar una estrategia de tratamiento agudo, basada en criterios científicos, para frenar el episodio de cefalea y recuperar la función lo antes posible con el objetivo de lograrlo en 2 horas como máximo; 2) se debe considerar una estrategia de tratamiento preventivo cuando los dolores de cabeza son frecuentes (uno o más por semana) e incapacitantes, y 3) se debe iniciar una terapia bioconductual, incluyendo un diálogo para favorecer la adhesión, la eliminación de barreras para el tratamiento y la práctica de hábitos saludables.

## Tratamiento agudo

El manejo de un ataque agudo consiste en revertir la cefalea lo más rápidamente posible para regresar a un funcionamiento normal. Esto incluye, principalmente, dos grupos de medicamentos: antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y triptanes. La mayoría de las migrañas en los niños responderá a la dosis apropiada de AINE cuando se administran al inicio del ataque de cefalea. Se ha documentado fehacientemente que el ibuprofeno es eficaz a una dosis de 7,5-10 mg/kg y suele ser el fármaco de elección; sin embargo, el paracetamol (15 mg/kg) puede ser eficaz si existen contraindicaciones para los AINE. El aspecto más importante para el uso de ibuprofeno u otros AINE es asegurar que los niños puedan reconocer y responder a la aparición de la cefalea. Esto requiere comentar con el niño la importancia de informar a la profesora cuando el dolor de cabeza comienza en el colegio y asegurarse de proporcionar permiso al colegio para que se cumplan las indicaciones de la dosificación. Además, se debe evitar un uso excesivo, lo que limita el AINE (o cualquier combinación de analgésicos que se compran sin receta) a no más de 2-3 veces por semana. Es necesario limitar cualquier analgésico a no más de tres cefaleas semanales para evitar que las migrañas se transformen en cefaleas por abuso de medicación. Si un paciente ha alcanzado el tope de analgésicos permitidos para una semana, el siguiente paso será usar solo líquidos hidratantes durante el resto de la semana como método para abortar los episodios. Si el ibuprofeno no es eficaz, el naproxeno sódico también se puede utilizar a dosis similares. La aspirina también es una opción razonable, pero suele reservarse para los niños mayores (>16 años). El uso de otros AINE aún debe estudiarse en la migraña pediátrica. El objetivo de la medicación primaria aguda debería ser el alivio de la cefalea en 1 hora con recuperación funcional en todos los casos.

Cuando una migraña es especialmente intensa, los AINE por sí solos pueden no ser suficientes. En este caso se puede considerar la administración de un triptán. Muchos estudios han demostrado su eficacia y tolerabilidad. En la actualidad, hay tres triptanes aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) de EE.UU. para el tratamiento de la migraña episódica en la población pediátrica. El almotriptán está aprobado para el tratamiento de la migraña aguda en adolescentes (12-17 años). El rizatriptán está aprobado para el tratamiento de la migraña en niños con una edad mínima de 6 años. Recientemente se aprobó la formulación intranasal de zolmitriptán por la FDA en EE.UU. para el uso en niños de edad igual o mayor a 12 años. Varios estudios han mostrado que aporta un alivio rápido y eficaz, y se ha demostrado que es bien tolerado para el tratamiento agudo de migraña en pacientes de 12 años y mayores. El aerosol nasal de zolmitriptán puede ser particularmente beneficioso en aquellos con náuseas y en pacientes que tienen dificultad para deglutar tabletas.

La combinación de naproxeno sódico y sumatriptán se ha estudiado y puede ser eficaz en niños. Varios ensayos clínicos controlados demuestran que el sumatriptán intranasal es seguro y eficaz en niños mayores de 8 años con migraña moderada o grave. En la actualidad, no hay estudios pediátricos que demuestren la eficacia del sumatriptán oral y no se dispone de suficiente evidencia que respalte el uso del sumatriptán subcutáneo en niños. Para la mayoría de los adolescentes, la posología es la misma que para los adultos; sin embargo, se utilizan dosis más bajas para los niños que pesen menos de 40 kg. Los triptanes varían según la rapidez de acción y la vida media biológica. Esto está relacionado con su lipofilia variable y su dosis. Clínicamente, el 60-70% de los pacientes responde con el primer triptán utilizado, existiendo también un 60-70% de pacientes que no respondió al primero, pero con buena respuesta al segundo triptán. Por tanto, en el paciente que no responde al primer triptán en la forma deseada (respuesta rápida reproducible sin recaída o efectos adversos) merece la pena intentar un triptán diferente. Los efectos secundarios más frecuentes de los triptanes se deben a su mecanismo de acción y consisten en sensación de presión a nivel mandibular, torácica o en los dedos debido a la vasoconstricción y una sensación posterior de somnolencia y fatiga por un efecto serotoninérgico a nivel central. Los síntomas de vasoconstricción se pueden aliviar con una hidratación adecuada durante el episodio.

La manera más eficaz de administrar el tratamiento agudo es con el reconocimiento de que los AINE y triptanes tienen mecanismos de acción distintos. Los AINE son útiles para todas las cefaleas de leves a graves restringiendo su uso a menos de dos a tres episodios por semana; los triptanes se añaden para las cefaleas de moderadas a graves, restringiendo su uso a no más de cuatro a seis episodios al mes. Para un episodio agudo, el AINE puede repetirse una vez a las 3-4 horas si es preciso para ese episodio específico y los triptanes pueden repetirse una vez a las 2 horas si es necesario. Se deben tener en cuenta las diversas formulaciones disponibles y se deberían comentar estas opciones con los pacientes pediátricos y sus progenitores, sobre todo si el niño no puede ingerir comprimidos o tomar una dosis oral debido a las náuseas.

Puesto que la vasodilatación es una característica común de la migraña, que puede ser la responsable del enrojecimiento facial seguido de palidez y de la sensación de vértigo que acompaña a los ataques, la rehidratación debe integrarse en el plan de tratamiento agudo. La hidratación oral puede incluir las bebidas deportivas que combinan electrolitos y azúcar para proporcionar la rehidratación intravascular.

Los antieméticos se usaban para el tratamiento agudo de las náuseas y los vómitos. Estudios posteriores han identificado que su único mecanismo eficaz en el tratamiento de la cefalea está relacionado con el antagonismo de la neurotransmisión dopaminérgica. Por tanto, los antieméticos con un efecto antidopaminérgico más potente (es decir, la proclorperazina y la metoclopramida) son los más eficaces. Estos pueden ser muy eficaces para el estado migrañoso o para una migraña que no responde a los AINE y los triptanes. Deben ser administrados por vía intravenosa, porque, si son administrados por otra vía, son menos eficaces que los AINE o los triptanes. Cuando se combina con ketorolaco y fluidos por vía intravenosa en el servicio de urgencias o en un hospital de día, los antieméticos por vía intravenosa pueden ser muy eficaces. Cuando no lo son, puede ser necesario utilizar dihidroergotamina (DHE), lo que requerirá un ingreso en una unidad de hospitalización para un tratamiento más enérgico de un episodio refractario al tratamiento habitual.

## Tratamientos de urgencia para las cefaleas refractarias al tratamiento habitual

Cuando un ataque agudo de migraña no responde al régimen ambulatorio recomendado y es discapacitante, se dispone de otras estrategias terapéuticas más agresivas, que pueden ser necesarias para evitar nuevos incrementos de duración, así como de la frecuencia de las cefaleas. Estas migrañas se clasifican como estado migrañoso y necesitan ser derivados a un centro de día para tratamiento parenteral, al servicio de urgencias o a una unidad de hospitalización.

Los tratamientos específicos disponibles para la migraña en urgencias son los siguientes: fármacos antidopaminérgicos, como proclorperazina y metoclopramida; AINE como el ketorolaco; fármacos vasoconstrictores como DHE, y fármacos antiepilepticos como el valproato sódico.

## Fármacos antidopaminérgicos: proclorperazina y metoclopramida

El uso de fármacos antidopaminérgicos no se limita a controlar las náuseas y los vómitos que suelen estar presentes durante una cefalea migrañosa.

**Tabla 613.8** Fármacos utilizados en el tratamiento de la migraña en niños

FÁRMACO	DOSIS	MECANISMO	EFEKTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
<b>MIGRAÑA AGUDA</b>				
<i>Analgésicos</i>				
Ibuprofeno	7,5-10 mg/kg/dosis	Antiinflamatorio y analgésico	Hemorragia GI, gastritis, lesión renal	Evitar uso excesivo (2-3 veces por semana)
Paracetamol	15 mg/kg/dosis	Efectos analgésicos	Sobredosis, necrosis hepática mortal	Efectividad limitada en migraña
<i>Triptanes</i>				
Almotriptán* (12-17 años)	12,5 mg	Agonista 5-HT <sub>1b/1d</sub>	Vasoconstricción, síntomas serotoninérgicos como rubefacción, parestesias, somnolencia, molestias GI	Evitar su uso excesivo (>4-6 veces al mes)
Eletriptán	40 mg	Igual	Igual	Evitar su uso excesivo (>4-6 veces al mes)
Frovatriptán	2,5 mg	Igual	Igual	Puede ser eficaz para prevenir la migraña menstrual Evitar su uso excesivo (>4-6 veces al mes)
Naratriptán	2,5 mg	Igual	Igual	Puede ser eficaz para prevenir la migraña menstrual Evitar su uso excesivo (>4-6 veces al mes)
Rizatriptán* (6-17 años)	5 mg en niños que pesen <40 kg, 10 mg	Igual	Igual	Disponible en tabletas y dispersable Evitar su uso excesivo (>4-6 veces al mes)
Sumatriptán	Oral: 25, 50, 100 mg Nasal: 10 mg s.c.: 6 mg	Igual	Igual	Evitar su uso excesivo (>4-6 veces al mes)
Zolmitriptán (NS edad 12 +)	Oral: 2,5, 5 mg Nasal: 5 mg*	Igual	Igual	Disponible en tabletas y dispersable Evitar su uso excesivo (>4-6 veces al mes)
<b>PROFILAXIS (NINGUNO APROBADA POR LA FDA EN NIÑOS)</b>				
<i>Calcioantagonistas</i>				
Flunarizina†	5 mg al acostarse	Calcioantagonista	Cefalea, letargia, mareo	Se puede ↑ a 10 mg/día al acostarse
<i>Antiepilepticos</i>				
Ácido valproico	20 mg/kg/24 h (comenzando con 5 mg/kg/24 h)	↑ GABA en cerebro	Náuseas, pancreatitis, hepatotoxicidad mortal	↑ 5 mg/kg cada 2 semanas
Topiramato* (12-17 años)	100-200 mg dividido en dos dosis/día	↑ Actividad del GABA	Fatiga, nerviosismo	Incrementar lentamente durante 12-16 semanas
Levetiracetam	20-60 mg/kg dividido en dos dosis/día	Desconocido	Irritabilidad, fatiga	Incrementar cada 2 semanas, comenzando con 20 mg/kg dividido en dos dosis/día
Gabapentina	900-1.800 mg dividido en dos dosis/día	Desconocido	Somnolencia, fatiga, agresividad, aumento de peso	Comenzar con 300 mg, ↑ 300 mg/sem
<i>Antidepresivos</i>				
Amitriptilina	1 mg/kg/día	↑ Serotonina y norepinefrina en SNC	Alteraciones de la conducción cardíaca y sequedad de boca, estreñimiento, somnolencia, confusión	Incrementar 0,25 mg/kg cada 2 semanas Se disminuye la somnolencia diurna administrándola por la noche
<i>Antihistamínicos</i>				
Ciproheptadina	0,2-0,4 mg/kg dividido en dos dosis/día; máximo: 0,5 mg/kg/24 h	Agonista de receptores H <sub>1</sub> y de serotonina	Somnolencia, secreciones bronquiales espesas	De elección en niños que no puedan ingerir comprimidos; no se tolera bien en adolescentes
<i>Antihipertensivos</i>				
Propranolol	10-20 mg en tres dosis	Bloqueante β-adrenérgico no selectivo	Mareo, letargia	Comenzar con 10 mg/24 h ↑ 10 mg/sem (contraindicado en asma y en depresión)
<i>Otros</i>				
Coenzima Q10	1-3 mg/kg/día	Aumenta la oxidación de los ácidos grasos en la mitocondria	No se han descrito efectos adversos	Liposoluble; comprobar que la marca usada contenga pequeñas cantidades de vitamina E para ayudar a su absorción
Riboflavina	50-400 mg/día	Cofactor en el metabolismo energético	Orina de color amarillo brillante, poliuria y diarrea	

(Continúa)

**Tabla 613.8** Fármacos utilizados en el tratamiento de la migraña en niños (cont.)

FÁRMACO	DOSIS	MECANISMO	EFEKTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
Magnesio	9 mg/kg dividido en tres dosis al día	Cofactor en el metabolismo energético	Diarrea o heces blandas	
Petasita	50-150 mg/día	Puede tener una acción similar a un calcioantagonista	Ertuctos	
onabotulinumtoxinA	100 unidades (11-17 años)	Inhibe la liberación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas	Ptosis, visión borrosa, hematoma en el sitio de inyección	Se usa fuera de las indicaciones aprobadas en niños
<b>REFRACTARIA GRAVE</b>				
Proclorperazina	0,15 mg/kg/i.v.; dosis máxima 10 mg	Antagonista de la dopamina	Agitación, somnolencia, rigidez muscular, acinesia y acatasis	Puede aumentar su eficacia cuando se combina con ketorolaco e hidratación con líquidos
Metoclopramida	0,2 mg/kg i.v.: dosis máxima 10 mg	Antagonista de la dopamina	Somnolencia, urticaria, agitación, acinesia y acatasis	Precaución en pacientes con asma
Ketorolaco	0,5 mg/kg i.v.: dosis máxima 15 mg	Antiinflamatorio y analgésico	Molestias GI, hemorragias	
Valproato sódico inyectable	15 mg/kg i.v.; dosis máxima 1.000 mg	↑ GABA en el cerebro	Náuseas, vómitos, somnolencia, trombocitopenia	Debería evitarse en hepatopatías
Dihidroergotamina i.v.	0,5 mg/dosis cada 8 h (<40 kg) 1 mg/dosis cada 8 h (>40 kg)		Náuseas, vómitos, vasoconstricción, flebitis	Puede que se deba ajustar la dosis según los efectos secundarios (disminuir) o por una eficacia limitada (aumentar)
Aerosol nasal	0,5-1 mg/dosis 0,5 mg/aerosol			

\*Aprobado por la FDA en la población pediátrica.

†Disponible en Europa.

†, aumento; GABA, ácido γ-aminobutírico; GI, gastrointestinal; i.v. intravenoso; s.c., subcutáneo; SNC, sistema nervioso central.

Su efecto farmacológico potencial puede deberse a su propiedad antidiófamina y al proceso patológico subyacente que implica al sistema dopamínérigo durante un ataque de migraña. La proclorperazina es muy eficaz para abortar un ataque en el departamento de urgencias cuando se administra por vía intravenosa con un bolo de líquido intravenoso. Los resultados muestran una mejoría del 75% con desaparición de la cefalea en el 50% de los casos en 1 hora y una mejoría del 95% con desaparición de la cefalea en el 60% de los casos a las 3 horas. La proclorperazina puede ser más eficaz que la metoclopramida. La dosis promedio de metoclopramida es de 0,13-0,15 mg/kg, con una dosis máxima de 10 mg por vía intravenosa durante 15 minutos. La dosis promedio de proclorperazina es de 0,15 mg/kg con una dosis máxima de 10 mg. Estos fármacos suelen tolerarse bien, pero las reacciones extrapiramidales son más frecuentes en los niños que en las personas más mayores. Una reacción extrapiramidal aguda se puede controlar en la sala de urgencias con 25-50 mg de difenhidramina administrada por vía intravenosa. No es necesaria la premedicación con difenhidramina para prevenir efectos adversos. Se debería usarse difenhidramina cuando aparezcan efectos adversos.

### Antiinflamatorios no esteroideos: ketorolaco

En los pacientes con migrañas se produce una inflamación aséptica en el sistema nervioso central debido al efecto de múltiples péptidos reactivos. El ketorolaco se usa a menudo en el servicio de urgencias como monoterapia para un ataque de migraña o combinado con otros fármacos. Cuando el ketorolaco se usa en monoterapia, se logra una tasa de mejoría del 55,2%. Cuando se combina el ketorolaco con proclorperazina, la tasa de respuesta asciende al 93%.

### Fármacos antiepilepticos: valproato sódico

Los fármacos anticonvulsantes se han utilizado como tratamiento profiláctico de la migraña durante años y su eficacia en adultos se ha comprobado en estudios de doble ciego, controlados y de buena calidad. El mecanismo por el que el valproato sódico aborta de forma aguda la migraña no se conoce bien. El fármaco se administra en bolo de 15-20 mg/kg (durante 10 minutos). Esta carga intravenosa se sigue de una dosis oral (15-20 mg/día) a las 4 horas de la inyección. Los pacientes pueden beneficiarse de un tratamiento preventivo a corto plazo con una forma de liberación prolongada después del alta de urgencias. El valproato sódico suele tolerarse bien. Los pacientes deben recibir una carga de líquidos durante el procedimiento para evitar un posible episodio de hipotensión.

### Triptanes

El sumatriptán subcutáneo (0,06 mg/kg) tiene una eficacia global del 72% a los 30 minutos y del 78% a las 2 horas, con una tasa de recurrencia del 6%. Dado que la cefalea en la edad pediátrica tiende a ser más breve, una tasa de recurrencia del 6% parece apropiada para esta población. Si se recomienda la DHE para las recurrencias, no debe administrarse en las 24 horas posteriores al uso de triptanes. Los triptanes están contraindicados en las 24 horas posteriores al uso de ergotamina y en las 2 semanas posteriores al uso de inhibidores de la monoaminoxidasa. Los triptanes raramente pueden producir un síndrome serotoninérgico en pacientes que toman un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina. *Tanto los triptanes como la ergotamina están contraindicados en las migrañas hemipléjicas.*

### Dihidroergotamina (DHE)

La DHE es un antiguo fármaco antimigráñoso usado como vasoconstrictor para abortar la fase vascular de la migraña. Su eficacia se describe en detalle en la sección «Tratamiento de la migraña y el estado migrañoso refractarios al tratamiento habitual en pacientes hospitalizados» a continuación. Una dosis de DHE puede ser eficaz para el tratamiento abortivo en el servicio de urgencias. El tratamiento en urgencias de la migraña se asocia a una tasa de recurrencia del 29% a las 48-72 horas y el 6% de los pacientes necesita un tratamiento más enérgico en una unidad de hospitalización.

### Tratamiento de la migraña y el estado migrañoso refractarios en pacientes hospitalizados

El 6-7% de los pacientes no responde al tratamiento agudo en urgencias. Estos pacientes suelen ingresar en el hospital durante 3-5 días y reciben un tratamiento parenteral extenso. Un niño debe ingresar en el hospital por una cefalea primaria cuando presenta un estado migrañoso, tiene una exacerbación de una cefalea crónica o presenta una cefalea de rebote por analgésicos con una exacerbación aguda. El objetivo del tratamiento hospitalario es controlar una cefalea que no haya respondido a otra terapia abortiva y que sea incapacitante para el niño. Los protocolos terapéuticos consisten en el uso de DHE, antieméticos, valproato sódico y otros fármacos.

### Dihidroergotamina

Los ergotamínicos son uno de los tratamientos más antiguos para la migraña. La DHE es una forma parenteral utilizada para las exacerbaciones agudas. Su

efecto deriva de la afinidad agonista por el receptor 5HT<sub>1A-1B-1D-1F</sub> y vasoconstricción central. La DHE tiene mayor actividad antagonista α-adrenérgica y es menos vasoconstrictora a nivel periférico. Antes de iniciar un protocolo de ergotamínicos intravenoso, deben realizarse una anamnesis y una exploración neurológica completas. En las mujeres en edad fértil, se debe realizar una evaluación para descartar un embarazo antes de administrar ergotamínicos.

El protocolo de DHE consiste en lo siguiente: los pacientes son premedicados con 0,13-0,15 mg/kg de proclorperazina 30 minutos antes de la dosis de DHE (máximo de 3 dosis de proclorperazina para prevenir el síndrome extrapiramidal; después de 3 dosis de proclorperazina se debe utilizar otro tipo de antieméticos no antagonistas de dopamina, como ondansetrón). Se utiliza una dosis de 0,5-1 mg de DHE (dependiendo de la edad y la tolerabilidad) cada 8 horas hasta que desaparece la cefalea. La primera dosis debe dividirse en dos medias dosis separadas por 30 minutos; se consideran dosis de prueba. Cuando cede la cefalea, se administra una dosis adicional para intentar evitar la recurrencia después del alta. Este protocolo logra una respuesta de mejoría del 97% y una tasa de desaparición de la cefalea del 77%. La respuesta es perceptible hacia la 5.<sup>a</sup> dosis; el fármaco puede alcanzar sus máximos efectos después de la décima dosis. Los efectos secundarios de la DHE son náuseas, vómitos, molestias abdominales, rubefacción facial e hipertensión arterial. La dosis máxima utilizada en este protocolo es de 15 mg de DHE en total.

### Valproato sódico

El valproato sódico se usa cuando la DHE está contraindicada o ha sido ineficaz. Un estudio realizado en adultos recomienda el uso de valproato sódico del siguiente modo: bolo de 15 mg/kg (máximo de 1.000 mg) seguido de 5 mg/kg cada 8 horas hasta eliminar la cefalea o hasta un máximo de diez dosis. Siempre debe administrarse una dosis adicional después de que desaparezca la cefalea. Este protocolo se ha evaluado en adultos con cefaleas diarias crónicas y mostró el 80% de mejoría. Se tolera bien y es útil en niños cuando la DHE es ineficaz, si está contraindicada o cuando no se tolera.

### Otros tratamientos hospitalarios

Durante un ingreso hospitalario por un episodio migrañoso, recomendamos encarecidamente que se impliquen otros servicios, como medicina del comportamiento y medicina holística, si estuvieran disponibles. La plantilla de medicina del comportamiento puede desempeñar un papel fundamental para hablar con el paciente sobre sus desencadenantes específicos y también pueden evaluar la escuela, así como estresores en el hogar y sociales. La plantilla también podría iniciar algunas técnicas para afrontar durante el ingreso y valorar la necesidad de un seguimiento ambulatorio posterior para un tratamiento cognitivo-conductual, *biofeedback* o tratamiento de otras comorbilidades. La plantilla de medicina holística, al ser consultada, puede ofrecer un abordaje holístico del control del dolor, incluidas técnicas de relajación, así como masaje médico y tratamiento craneosacro.

### Tratamiento preventivo

Cuando la cefalea es frecuente (más de un episodio por semana) o si hay más de una cefalea incapacitante al mes (que provoque en el paciente que falte a actividades escolares, sociales o del hogar, o tener una puntuación en la escala PedMIDAS >20), puede estar justificado el **tratamiento preventivo** o **profiláctico**. El objetivo de esta terapia debe ser reducir la frecuencia (a uno o dos episodios de cefalea o menos al mes) y el nivel de discapacidad (puntuación PedMIDAS <10). El tratamiento profiláctico se debe administrar, por lo menos, durante 4-6 meses a una dosis adecuada y luego suspenderlo durante varias semanas. La evidencia de estudios en adultos ha demostrado que la persistencia de dolores de cabeza frecuentes presagia mayor riesgo de progresión con una capacidad de respuesta disminuida y mayor riesgo de refractariedad en el futuro. No está claro si esto también ocurre en los niños y en los adolescentes, y si el tratamiento precoz de la cefalea en la infancia previene la aparición de cefalea refractaria en la edad adulta.

Se han utilizado varios medicamentos preventivos para la profilaxis de la migraña en niños. Cuando se analizó como parte de un parámetro práctico, solo un medicamento, la **flunarizina** (un calcioantagonista), demostró alcanzar un nivel de eficacia sustancial, aunque no está disponible en EE.UU. La flunarizina se administra normalmente a dosis de 5 mg al día por vía oral y después del primer mes se aumenta a 10 mg por vía oral al día, con un mes de descanso durante 4-6 meses.

El tratamiento preventivo más utilizado para la cefalea y la migraña es la amitriptilina. Normalmente, una dosis de 1 mg/kg al día durante la cena o por la noche es eficaz. Sin embargo, esta dosis se debe

alcanzar poco a poco (es decir, durante semanas, con un aumento cada 2 semanas hasta que se logra el objetivo) para reducir al mínimo los efectos secundarios y mejorar la tolerabilidad. Los efectos secundarios son somnolencia y los relacionados con la actividad anticolinérgica de la amitriptilina. Se ha observado un aumento de peso en adultos tras tomar amitriptilina, pero es menos frecuente en los niños. La amitriptilina puede exacerbar un síndrome de QT prolongado, por lo que debería evitarse en pacientes con este diagnóstico y controlar a los pacientes tratados con este fármaco que se quejan de taquicardia o de una frecuencia cardíaca irregular.

Los fármacos anticomiales también se utilizan para la profilaxis de la migraña con topiramato, ácido valproico y levetiracetam, y han demostrado su eficacia en adultos. Hay pocos estudios en niños para la prevención de la migraña, pero todos estos medicamentos han sido evaluados en cuanto a seguridad y tolerabilidad en niños con epilepsia.

El topiramato ha sido ampliamente utilizado para la profilaxis de la migraña en adultos. También ha demostrado ser eficaz en un estudio con adolescentes, en el que se demostró que una dosis de 25 mg dos veces al día fue equivalente a placebo, mientras que una dosis de 50 mg dos veces al día fue superior. Así pues, parece que el régimen de dosificación para adultos es también eficaz en adolescentes con un intervalo de dosificación eficaz entre 50 y 100 mg dos veces al día. Esta dosis se debe alcanzar lentamente para minimizar la ralentización cognitiva asociada al uso de topiramato. Los efectos secundarios incluyen pérdida de peso, parestesias, litiasis renal, disminución de los niveles de bicarbonato, disminución del sudor y, rara vez, glaucoma y cambios en las transaminasas séricas. Además, en las mujeres adolescentes que toman píldoras anticonceptivas se debe valorar el riesgo de disminuir su eficacia para controlar un embarazo no deseado y la necesidad de tomar topiramato.

*Un estudio de eficacia comparada en niños (8-17 años) de los dos tratamientos más comunes (amitriptilina y topiramato) comparado con placebo (el estudio CHAMP) demostró que los tres tratamientos eran eficaces, aunque no había una superioridad estadística de la amitriptilina o el topiramato sobre placebo.*

El ácido valproico se ha utilizado en la epilepsia infantil y ha demostrado ser eficaz en la profilaxis de la migraña en adultos. La dosis efectiva en niños parece que es de 10 mg/kg dos veces al día por vía oral. Se deben supervisar los efectos secundarios del aumento de peso, los quistes ováricos y los cambios en las transaminasas séricas y el recuento de plaquetas. Otros antiepilépticos, como lamotrigina, levetiracetam, zonisamida, gabapentina y pregabalina, también se han utilizado para la prevención de la migraña.

Los β-bloqueantes se han utilizado durante mucho tiempo en la prevención de las migrañas. Los estudios muestran que tienen un patrón de respuesta variable, tanto entre β-bloqueantes como entre pacientes con determinado β-bloqueante. El propranolol es el mejor estudiado para la prevención de la migraña pediátrica con resultados inequívocamente positivos. La contraindicación para el uso de propranolol en niños con asma o enfermedades alérgicas o diabetes y el aumento de la incidencia de depresión en los adolescentes limitan su uso de algún modo. Puede ser muy eficaz para un subtipo de migraña mixta (tipo migraña basilar con síndrome de taquicardia postural ortostática). Se ha documentado que este síndrome responde al tratamiento con propranolol. Los α-bloqueantes y los calcioantagonistas, además de la flunarizina, también se han utilizado en la migraña pediátrica, aunque no está clara su eficacia.

En niños muy pequeños, la ciproheptadina puede ser eficaz en la prevención de la migraña o en las variantes relacionadas. Los niños pequeños suelen tolerar el aumento del apetito inducido por la ciproheptadina y no suele apreciarse el letargo observado en niños mayores y adultos; el aumento de peso es un problema limitante cuando los niños comienzan la pubertad. La dosificación habitual es de 0,1-0,2 mg/kg dos veces al día por vía oral.

Los nutricéuticos se han popularizado mucho los últimos años, sobre todo entre las familias que prefieren un método más «natural» para el tratamiento de la cefalea. A pesar de los estudios que demuestran la eficacia de estos tratamientos en adultos, pocos estudios han demostrado su eficacia en las cefaleas pediátricas. La riboflavina (vitamina B<sub>2</sub>), en dosis de 25-400 mg, es el más estudiado con buenos resultados. Los efectos secundarios son mínimos y consisten en orina de color amarillo brillante, diarrea y poliuria. La suplementación con coenzima Q10 puede ser eficaz para reducir la frecuencia de la migraña en dosis de 1-2 mg/kg/día. La petasita también es eficaz para reducir las cefaleas, con mínimos efectos secundarios, incluidos eructos. Su uso pediátrico se ha limitado para evitar la posible toxicidad de los alcaloides pirrolizídicos que contiene la petasita, que están presentes de forma natural y que tienen propiedades carcinogénas y hepatotóxicas conocidas.

La onabotulinumtoxinA es el primer fármaco aprobado por la FDA para la migraña crónica en adultos. Se han publicado varios estudios pediátricos que indican su eficacia; su uso en niños se considera fuera de las recomendaciones aprobadas. El escaso número de estudios disponibles mostró lo siguiente: la dosis promedio utilizada fue de  $188,5 \pm 32$  unidades, con una dosis mínima de 75 unidades y una dosis máxima de 200 unidades. El promedio de edad de los pacientes que recibieron el tratamiento fue de  $16,8 \pm 2$  años (mínima: 11; máxima: 12 años). Las inyecciones de onabotulinumtoxinA mejoraron las puntuaciones de la escala de discapacidad (PedMIDAS) y la frecuencia de la cefalea en los pacientes pediátricos con cefaleas diarias crónicas y la migraña crónica en este grupo de edad. La onabotulinumtoxinA no solo tuvo un efecto positivo sobre las puntuaciones de discapacidad en estos pacientes jóvenes con cefalea, sino que también transformó las cefaleas de cuadros diarios crónicos en cefaleas intermitentes en más del 50% de los pacientes.

Eptinezumab, erenumab, galcanezumab y fremanezumab –anticuerpos monoclonales humanizados contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina o su receptor– han demostrado seguridad y eficacia en pacientes adultos con migraña. La FDA ha aprobado estos agentes para su uso en adultos con migraña, incluida migraña crónica. Por el momento, no hay estudios completados en niños y adolescentes.

### Terapia bioconductual

La evaluación y la terapia bioconductuales son esenciales para un tratamiento eficaz de la migraña. Esto incluye la identificación de las barreras conductuales frente al tratamiento, como en el caso de un niño tímido que no informa a su profesor del inicio de una migraña, o un profesor reacio a reconocer la necesidad de tratamiento. Otras barreras incluyen la falta de reconocimiento de la importancia del problema de la cefalea y volver a los «malos hábitos», una vez que los dolores de cabeza han respondido al tratamiento. El cumplimiento terapéutico es igualmente importante para el tratamiento agudo y para el preventivo. La necesidad de contar con una respuesta mantenida durante un tiempo suficiente para prevenir la recaída (para permanecer con la medicación preventiva) a menudo es difícil cuando el niño comienza a sentirse mejor. El hecho de establecer un objetivo terapéutico (una o dos o menos cefaleas mensuales durante 4-6 meses) ayuda a aceptar el tratamiento.

Dado que muchos de los posibles factores desencadenantes de las migrañas frecuentes (saltarse las comidas, deshidratación, disminución o alteración del sueño) están relacionados con la rutina diaria del niño, un aspecto de la terapia conductual consiste en el análisis de los hábitos saludables. Este debe incluir una adecuada ingesta de líquidos sin cafeína, ejercicio regular, no saltarse comidas y elegir alimentos sanos, y una duración suficiente del sueño (8-9 horas) de forma habitual. El sueño es, a menudo, difícil en los adolescentes, porque las clases en los colegios e institutos comienzan a horas tempranas de la mañana y la arquitectura del sueño del adolescente tiende a iniciar el sueño y despertar más tarde. Esta ha sido una de las explicaciones del empeoramiento de la cefalea durante el curso escolar en general y al comienzo de este y de la semana.

La relajación asistida con biorretroalimentación y la terapia cognitivo-conductual (por lo general, combinada con amitriptilina) son eficaces para el tratamiento agudo y preventivo, y se pueden incorporar en esta estrategia de tratamiento múltiple. Esto proporciona al niño un grado de autocontrol sobre los dolores de cabeza y, además, puede ayudarlo a hacer frente a las cefaleas frecuentes.

### Adultos jóvenes y la transición en la asistencia de la cefalea de un facultativo pediátrico a uno de adultos

La migraña es una condición crónica que comienza en la infancia. Los varones se diagnostican a una edad más temprana que las mujeres; sin embargo, durante el desarrollo, la prevalencia se hace máxima entre las mujeres que comienzan la pubertad. Algunas adolescentes y mujeres refieren migraña asociada a la menstruación; los síntomas dolorosos son descritos como de mayor duración e intensidad. El papel de los anticonceptivos orales (ACO) es, a menudo, un tema de discusión entre mujeres adolescentes y mujeres jóvenes. Los estudios han mostrado una mejoría de la migraña catamenial en pacientes adultos que tomar estrógenos y progesterona por vía oral; en adolescentes no se han realizado estudios similares. Los ACO no están aprobados por la FDA de EE.UU. para el tratamiento de la migraña catamenial; se han asociado a un riesgo aumentado de ictus entre mujeres con migraña con aura. Por consiguiente, no se aconseja su uso como agente preventivo en adolescentes.

Condiciones comórbidas, como ansiedad y depresión, se observan con una prevalencia alta entre adultos con migraña; sin embargo, la prevalencia

entre pacientes adolescentes permanece no aclarada. Las herramientas diagnósticas capaces de diferenciar los trastornos afectivos de síntomas dolorosos en la población pediátrica son limitadas, lo cual supone un reto para identificar a aquellos en riesgo. Sin embargo, es importante tener en cuenta el potencial de los trastornos afectivos, sobre todo en adultos jóvenes.

Se observa una remisión de la migraña hasta en el 34% de adolescentes y casi el 50% continúan presentando migraña en la edad adulta. A pesar de la elevada prevalencia, la transición de la asistencia todavía no ha sido estudiada. Una transición de la asistencia con éxito de un facultativo pediátrico a uno de adultos ha mostrado mejorar la evolución de pacientes con patología crónica.

El diagnóstico y tratamiento precoz de la migraña puede ayudar a disminuir la progresión de la enfermedad en adultos. Esto, junto a un cribado cuidadoso de comorbilidades, puede ayudar a identificar a aquellos en riesgo de una migraña refractaria, a disminuir la discapacidad al mínimo y mejorar el pronóstico global de la cefalea.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 613.2 Cefaleas secundarias

Andrew D. Hershey, Marielle A. Kabbouche,  
Hope L. O'Brien y Joanne Kacerski

Las cefaleas pueden ser un síntoma frecuente de otras enfermedades subyacentes. Como reconocimiento a esto, la ICHD-3 beta ha clasificado las cefaleas secundarias potenciales (v. tabla 613.1). La clave para el diagnóstico de un dolor de cabeza secundario es el reconocimiento de la causa subyacente y la demostración de una causa-efecto directa. Hasta que esto se haya demostrado, el diagnóstico es especulativo. Esto es especialmente cierto cuando la etiología que se sospecha es frecuente.

La cefalea es un hecho habitual tras una concusión o una lesión traumática cerebral leve (TCEL), referida hasta en el 86% de deportistas de secundaria y universitarios que han sufrido un traumatismo craneal. Aunque no hay criterios estrictos para determinar quién desarrollará una cefalea persistente tras una concusión, es importante recabar información para descartar otras cefaleas secundarias y trastornos por cefaleas primarias significativas y para identificar quiénes tienen riesgo de una cefalea persistente tras una concusión.

Las cefaleas crónicas o persistentes son dolores de cabeza que duran más de 3 meses tras un traumatismo craneal. Esta definición es congruente con la clasificación de las cefaleas persistentes postraumáticas en la ICHD-3b. Aunque la concusión y la cefalea postraumática son áreas de estudio de rápida evolución, desafortunadamente hay una carencia de evidencia científica en este momento sobre estos temas en pediatría. La ICHD-3 clasifica las cefaleas postraumáticas como agudas si duran menos de 3 meses y persistentes si duran más de 3 meses. Este periodo de tiempo es congruente con los criterios diagnósticos de la ICHD-II, aunque el término *persistentes* ha sido adoptado en lugar de *crónico*. Aunque los criterios de la ICHD-3 señalan que las cefaleas postraumáticas comienzan dentro de 7 días tras la lesión craneal o después de haber recuperado la conciencia, los autores comentan que este punto de corte de 7 días es arbitrario y algunos expertos creen que pueden aparecer cefaleas después de un intervalo más largo. Algunos estudios han mostrado que aproximadamente la mitad de los niños con cefaleas postraumáticas 3 meses tras una concusión tenían antecedentes de cefaleas previas y el 31% tenían antecedentes de migraña o de probable migraña antes de la lesión. Además, el 56% de los pacientes con cefaleas a los 3 meses tras una lesión tenían antecedentes familiares de migraña. Basada en nuestra experiencia clínica y en los estudios de pacientes con síntomas poscomisionales prolongados en general, nos preocupa que aquellos con una concusión previa y cefaleas postraumáticas persistentes, ansiedad y/o depresión postraumática persistente y estilos maladaptativos de superación, también puedan tener un riesgo más alto de cefalea postraumática persistente. Un estudio que investigaba los factores de riesgo de un síndrome poscomisionales prolongado apoya estas teorías; los investigadores hallaron que los antecedentes personales o familiares de trastornos afectivos o de migraña, así como una concusión previa e inicio diferido de los síntomas, se asociaban a síntomas de duración  $\geq 3$  meses tras la concusión.

A pesar de clasificarse como cefalea secundaria, una cefalea postraumática generalmente se presenta con características clínicas que se observan en las cefaleas primarias, incluidas las de tipo tensional, migraña y cefaleas cervicogénicas. Los pocos estudios que hasta el momento han valorado las

características de la cefalea postraumática en la población pediátrica también han comunicado proporciones variadas de características de migraña o de tipo tensional, con una prevalencia de cada una variable entre los estudios individuales.

Aunque se describe la cefalea como uno de los síntomas más frecuentes tras una concusión, hay pocos estudios acerca de la seguridad y eficacia de los tratamientos para las cefaleas postraumáticas persistentes. Como pueden atestiguar las mayoría de facultativos que tratan concusiones y cefaleas postraumáticas, estas cefaleas pueden ser difíciles de tratar. Actualmente no hay guías de tratamiento establecidas, sobre todo cuando son persistentes, y la práctica puede variar notablemente. La mayoría de los algoritmos de tratamiento han sido extrapolados de la bibliografía sobre cefalea primaria y pequeños ensayos no controlados sobre regímenes en cefalea postraumática. Cuando las cefaleas postraumáticas se vuelven problemáticas o persistentes, a menudo se usa un manejo multidisciplinario, incluida la intervención farmacológica, rehabilitación física y terapias cognitivo-conductuales. Por consiguiente, el manejo debería ser adecuado al tipo de cefaleas y también centrado en las necesidades clínicas del niño.

Al igual que en las cefaleas primarias, estas cefaleas pueden tener un efecto sustancial sobre la vida del niño, conllevando un absentismo escolar y el abandono de interacciones sociales. Pueden ser necesarias la derivación a un tratamiento bioconductual y estrategias de superación. Debería promoverse el cumplimiento terapéutico y puede optimizarse educando tanto al paciente y a la familia sobre el uso apropiado de los fármacos agudos y preventivos, el establecimiento de expectativas realistas incluyendo expectativas de recuperación como haciendo énfasis en el cumplimiento al inicio del tratamiento.

Los niños con cefaleas postraumáticas persistentes pueden requerir analgésicos frecuentes. Son habituales las cefaleas por rebote y pueden complicar el tratamiento. El uso excesivo de medicamentos sintomáticos para el dolor de cabeza, con mayor frecuencia analgésicos simples, pueden producir cefaleas por abuso de medicación en pacientes susceptibles y ha sido bien descrito en pacientes con cefaleas primarias. El abuso de medicación puede ser un factor contribuyente a la cronicidad de la cefalea en el 20-30% de niños y adolescentes con cefalea crónica diaria no relacionada con una concusión. Dado que con frecuencia se recomiendan los analgésicos para el tratamiento de cefaleas agudas tras una concusión, algunos pacientes susceptibles con un traumatismo tienen riesgo de desarrollar un patrón de abuso de medicación que causa un síndrome de cefalea crónica.

No hay una evidencia clara que ayude a guiar al facultativo sobre el tiempo de inicio del tratamiento preventivo en niños para disminuir la probabilidad del desarrollo de cefaleas postraumáticas persistentes. Aunque se han usado muchos fármacos para manejar las cefaleas postraumáticas persistentes, la mayoría se basan en datos para el manejo de la migraña o migraña crónica, y pocos han sido estudiados de forma sistemática para el tratamiento de cefaleas postraumáticas persistentes.

La **cefalea secundaria a sinusitis** es la forma más sobrediagnosticada de cefalea recurrente. Aunque ningún estudio ha evaluado la frecuencia de diagnóstico erróneo de una migraña subyacente como un dolor de cabeza por sinusitis en niños, en adultos se ha encontrado que hasta el 90% de los pacientes diagnosticados de cefalea secundaria a sinusitis, ya sea por sí mismos o por su médico, parece que tienen migraña. Cuando los dolores de cabeza son recurrentes y responden en cuestión de horas a los analgésicos, la migraña debe considerarse en primer lugar. En ausencia de secreción nasal purulenta, fiebre o tos crónica, no se debe establecer el diagnóstico de cefalea secundaria a sinusitis.

Las **cefaleas por abuso de medicación (CAM)** a menudo complican las cefaleas primarias y secundarias. Una CAM se define como un dolor de cabeza de más de 15 días al mes de duración durante más de 3 meses y la ingesta de un analgésico simple más de 15 días al mes y/o de fármacos con prescripción (como triptanes o combinaciones de fármacos) más de 10 días al mes. Algunos de los signos que deben despertar la sospecha de un abuso de medicamentos son el aumento del uso de analgésicos (con o sin receta), ya sea por una disminución de la eficacia o por un aumento de la frecuencia de la cefalea (es decir, efecto rebote a los analgésicos). Una CAM puede verse agravada por medicamentos ineficaces o por la realización de un mal diagnóstico de cefalea. Los pacientes deben ser advertidos contra el uso frecuente de medicamentos contra la migraña, incluida la combinación de analgésicos o triptanes.

Las causas graves de cefalea secundaria es probable que se relacionen con un **aumento de la presión intracraneal**. Esto puede deberse a una masa (tumor, malformación vascular, estructura quística) o a un aumento intrínseco de la presión (hipertensión intracraneal idiopática, también denominada *pseudotumor cerebri*). En el primer caso, el dolor de cabeza se debe al efecto masa y la presión local en la duramadre; en el último caso, la cefalea se debe a la presión difusa sobre la duramadre. La etiología de la hipertensión intracraneal idiopática puede ser la ingesta de cantidades

excesivas de compuestos liposolubles (p. ej., vitamina A, ácido retinoico y minociclina), cambios hormonales (aumento de la incidencia en mujeres) o una obstrucción del drenaje venoso (como la inflamación del seno venoso transverso en la mastoiditis). Cuando se sospecha un aumento de la presión, ya sea por sospecha clínica o por la presencia de edema de papila, se debe realizar una RM con secuencias angiográficas y venográficas, seguida de una punción lumbar si no se objetiva una masa o anomalía vascular. La punción lumbar puede ser diagnóstica y terapéutica de hipertensión intracraneal idiopática, pero debe realizarse con el paciente en una posición relajada y recostado con las piernas extendidas, porque la presión abdominal puede aumentar artificialmente la presión intracraneal. Si persiste la cefalea o hay cambios en el campo visual, se puede considerar el tratamiento farmacológico con un inhibidor de la anhidrasa carbónica, la fenestración de la vaina del nervio óptico o una derivación.

Otras causas de cefalea secundaria en niños que pueden no estar asociadas con un aumento de la PIC son las malformaciones arteriovenosas, los aneurismas «en baya», las enfermedades del colágeno vascular con afectación del sistema nervioso central, la encefalopatía hipertensiva, las etiologías infecciosas o autoinmunitarias, la hemorragia subaracnoidea aguda y los accidentes cerebrovasculares. El manejo de la cefalea secundaria depende de la causa. Las pruebas de laboratorio y de neuroimagen necesarias dependerán de las pistas proporcionadas por la historia clínica y el examen físico. Por definición, una cefalea secundaria tiene una causa específica y se debería resolver una vez que esta causa se trata. Si el dolor de cabeza persiste, deberían replantearse el diagnóstico y el tratamiento ya sea porque el diagnóstico, que puede ser una cefalea primaria, o el tratamiento o ambos pueden ser incorrectos.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

### 613.3 Cefaleas tensionales

Andrew D. Hershey, Marielle A. Kabouche,  
Hope L. O'Brien y Joanne Kacerski

Las cefaleas tensionales (CT) pueden ser muy frecuentes en la infancia y la adolescencia, con cifras de prevalencia en algunos estudios hasta del 48%, y del 20% para las formas combinadas de migraña y cefalea tensional. Debido a su naturaleza de leve a moderada, la ausencia relativa de síntomas asociados y la escasa discapacidad asociada, a menudo son ignoradas o tienen un impacto mínimo. La ICHD-3 beta subclasiifica la cefalea tensional en infrecuente (<12 episodios anuales) (**tabla 613.9**), frecuente (1-15 veces al mes) y crónica (>15 cefaleas al mes). Asimismo, se pueden diferenciar en cefaleas con o sin hipersensibilidad dolorosa de los músculos pericraniales. La clasificación de la cefalea tensional se puede comparar a lo contrario de la migraña. Mientras que las migrañas suelen ser de moderadas a graves, de localización focal, se agravan con la actividad física o la limitan y tienen un carácter pulsátil, la cefalea tensional es de gravedad de leve a moderada, de localización difusa, no se ve afectada por la actividad física (aunque el paciente no tenga ganas de estar activo) y no es de carácter pulsátil (a menudo descrita como una presión constante). La cefalea tensional se

**Tabla 613.9** Cefalea tensional episódica infrecuente

- A. Al menos, 10 episodios de cefalea que aparecen de media menos de 1 día al mes (menos de 12 días al año) y que cumplen los criterios B a D
- B. Duración de 30 min a 7 días
- C. Al menos, 2 de las siguientes 4 características:
  - 1. Localización bilateral
  - 2. Carácter opresivo o tensional (no pulsátil)
  - 3. Intensidad leve o moderada
  - 4. No empeora con la actividad física habitual, como caminar o subir escaleras
- D. Ambas de las características siguientes:
  - 1. Sin náuseas ni vómitos
  - 2. Puede haber fotofobia o fonofobia, pero no ambas
- E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-3 beta

Del Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, ed 3 (beta version), *Cephalgia* 33(9):629-808, 2013, Table 10.

asocia con mucha menor frecuencia a náuseas, fotofobia o fonofobia, y nunca se asocia con más de una de estas características al mismo tiempo ni con vómitos. La cefalea tensional debe ser recurrente, pero por lo menos son necesarios 10 episodios de dolor de cabeza, con una duración entre 30 minutos y 7 días. Se deben descartar las cefaleas secundarias con otras etiologías subyacentes.

La evaluación de los pacientes con sospecha de cefalea tensional requiere una historia clínica detallada y un examen físico general y neurológico completo, para establecer el diagnóstico y asegurar la exclusión de etiologías secundarias. Cuando se sospecha una cefalea secundaria se indica, además, una evaluación dirigida.

El tratamiento de la cefalea tensional puede requerir tratamiento agudo para detener los ataques, terapia preventiva cuando es frecuente o crónica y tratamiento conductual. A menudo se sospecha que puede haber factores estresantes psicológicos subyacentes (de ahí el nombre incorrecto de cefalea de «estrés»), pero esto a menudo es difícil de identificar en los niños y, aunque se puede sospechar por los progenitores, no se puede confirmar en el niño. No existen estudios ni pruebas concluyentes para guiar el tratamiento de la cefalea tensional en niños, pero se pueden aplicar los mismos principios generales y medicamentos utilizados en la migraña (v. cap. 613.3). A menudo, los analgésicos simples (ibuprofeno o paracetamol) pueden ser eficaces en el tratamiento agudo. La flupirtina es un analgésico no opioide que se ha aprobado en Europa para el tratamiento de la cefalea tensional en niños desde una edad mínima de 6 años, pero no está disponible en Estados Unidos. La amitriptilina tiene la mayor evidencia en la prevención eficaz de la cefalea tensional; la intervención bioconductual, como el entrenamiento de relajación asistida por biorretroalimentación y las habilidades de afrontamiento, también puede ser de utilidad.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 614

# Síndromes neurocutáneos

Mustafa Sahin, Nicole Ullrich,  
Siddharth Srivastava y Anna Pinto

Los síndromes neurocutáneos incluyen un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por anomalías del integumento y del sistema nervioso central (SNC) de intensidad variable (tabla 614.1). Muchos de los trastornos son hereditarios y se cree que derivan de un defecto en la diferenciación del ectodermo primitivo (sistema nervioso, globo ocular, retina y piel). Los trastornos clasificados como síndromes neurocutáneos incluyen la neurofibromatosis de tipo 1 (NF-1), la neurofibromatosis de tipo 2 (NF-2), el complejo esclerosis tuberosa (CET), la enfermedad de Sturge-Weber (ESW), la enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL), el síndrome PHACE (acrónimo de malformaciones de la fosa posterior, hemangiomas, anomalías arteriales, coartación aórtica, malformaciones cardíacas y anomalías oculares), la ataxia-telangiectasia (AT), el síndrome del nevo lineal, la hipomelanosis de Ito y la *incontinentia pigmenti*.

## 614.1 Neurofibromatosis

Nicole Ullrich

Las neurofibromatosis (NF) son trastornos autosómico dominantes que se caracterizan por el crecimiento de tumores en los nervios y otras anomalías sistémicas. Hay tres tipos: neurofibromatosis 1 (NF1), neurofibromatosis 2 (NF2) y schwannomatosis, todas ellas clínica y genéticamente enfermedades distintas, y deben considerarse entidades separadas.

**Tabla 614.1** Características genéticas y clínicas asociadas a los síndromes neurocutáneos

SÍNDROME	GEN(ES)	HERENCIA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Complejo esclerosis tuberosa	TSC1 (esclerosis tuberosa 1; hamartina) TSC2 (esclerosis tuberosa 2; tuberina)	Autosómica dominante	Angiobromas, máculas hipomelanóticas placas de chagrin, fibromas ungueales, displasias corticales, astrocitoma subependimario de células gigantes, nódulos subependimarios, discapacidad intelectual, epilepsia incluidos espasmos infantiles, trastorno del espectro autista, hamartomas de retina, rabdomiomas cardíacos, linfangiolipomatosis, angiomolipomas renales
Von Hippel-Lindau	VHL (von Hippel-Lindau supresor tumoral)	Autosómica dominante	Hemangioblastomas cerebelosos, angiomas retinianos, tumores del saco endolinfático, tumores pancreáticos neuroendocrinos, quistes renales, carcinoma de células renales, feocromocitomas
Nevus lineal sebáceo	HRAS (protooncogén HRas, GTPasa) KRAS (protooncogén KRAS, GTPasa) NRAS (homólogo del oncogén RAS viral del neuroblastoma)	Mosaicismo somático	Nevus lineal sebáceo, hemimegalencefalía, ventriculomegalia, discapacidad intelectual, epilepsia, defectos oculares (p. ej., estrabismo), defectos cardíacos (p. ej., coartación de aorta), defectos urogenitales (p. ej., riñón en hendidura), defectos esqueléticos (p. ej., displasia fibrosa)
PHACE	Desconocido		Malformaciones de fosa posterior, hemangiomas, lesiones arteriales (p. ej., displasia de arterias cerebrales), defectos cardíacos (p. ej., coartación de aorta), defectos oculares (p. ej., macroftalmia), defectos ventrales (p. ej., hendidura esternal)
Incontinentia pigmenti	IKBKG (inhibidor de kappa B cinasa gamma)	Dominante ligado a X	Lesión cutánea distintiva que aparece en cuatro etapas (bullosa, verrugosa, pigmentaria, atrésica), alopecia, anomalías dentales (p. ej., hipodoncia), discapacidad intelectual, epilepsia, defectos oculares (p. ej., neovascularización retiniana), defectos ungueales (p. ej., uñas distróficas)

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La NF1 tiene una incidencia de 1/3.000 nacidos vivos y se debe a mutaciones autosómicas dominantes de pérdida de función del gen *NF1*. Aproximadamente, el 50% se heredan de un progenitor afectado y el 50% restante es consecuencia de una mutación genética esporádica. La enfermedad se diagnostica clínicamente cuando el paciente tiene, al menos, dos signos de los siete siguientes: 1) seis o más máculas café con leche con un diámetro máximo > 5 mm en individuos prepupalares y > 15 mm en individuos pospuberales (fig. 614.1). Las manchas café con leche (MCL) son la característica distintiva de la NF y están presentes casi en el 100% de los pacientes. Se observan desde el nacimiento, pero van aumentando de tamaño, número y pigmentación, especialmente durante los primeros años de vida. Las MCL se encuentran diseminadas por la superficie corporal, con predilección por el tronco y las extremidades. Las MCL no son específicas de NF1 y

pueden observarse en otros trastornos (tabla 614.2). 2) Las pecas axilares o inguinales consisten en múltiples áreas hiperpigmentadas de 2-3 mm de diámetro (fig. 614.2). Las pecas de los pliegues cutáneos suelen aparecer entre los 3 y los 5 años. Se observan pecas axilares e inguinales en más del 80% de los pacientes a los 6 años. 3) Dos o más nódulos de Lisch en el iris, que son hamartomas localizados en el iris que se identifican mejor mediante el examen con lámpara de hendidura (fig. 614.3). Están presentes en más del 74% de los pacientes con NF1. La prevalencia de los nódulos de Lisch aumenta con la edad, desde solo el 5% en los niños menores de 3 años hasta el 42% entre los niños de 3-4 años, y prácticamente el 100% en los adultos mayores de 21 años. 4) Dos o más neurofibromas o un neurofibroma plexiforme. Los neurofibromas son más visibles en la piel, pero pueden situarse en cualquier nervio periférico del organismo, incluido a lo largo de los nervios periféricos y los vasos sanguíneos y dentro de las vísceras, incluido el aparato gastrointestinal. Estas lesiones cutáneas



**Fig. 614.1** Neurofibromatosis de tipo 1 (NF1). La presencia de seis o más manchas café con leche (MCL) mayores de 0,5 cm de diámetro en niños y de 1,5 cm en adolescentes sugiere la posibilidad de NF1, aunque la presencia de MCL aisladas no permite un diagnóstico definitivo. (De Paller AS, Mancini AJ: Hurwitz clinical pediatric dermatology, 5th ed., Philadelphia, 2016, Elsevier, Fig 11-44.)

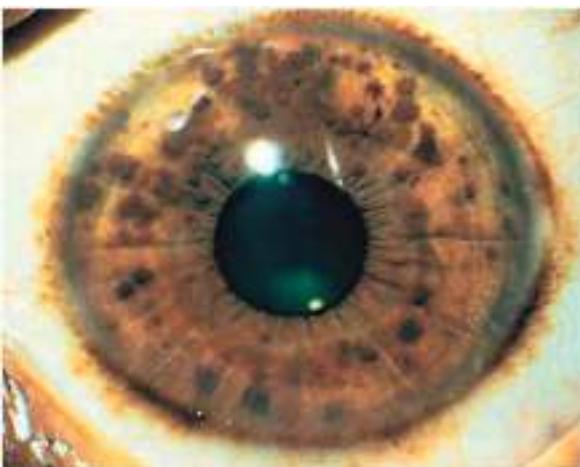


**Fig. 614.2** Neurofibromatosis de von Recklinghausen. Las pecas axilares (signo de Crowe) son un signo patognomónico. (De Habif TP, editor: Clinical dermatology: a color guide to diagnosis and therapy, 4th ed., Philadelphia, 2004, Mosby, Fig 26-11.)

**Tabla 614.2** Enfermedades asociadas con múltiples manchas café con leche

ENFERMEDAD	CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES
Anemia de Fanconi	Anomalías de las extremidades, anomalías renales, pancitopenia
Ataxia-telangiectasia	Ataxia progresiva, neoplasia maligna linforreticular
Enfermedad de Gaucher	Predilección en judíos, ataxia, retraso mental
Esclerosis tuberosa	Máculas blancas, hamartomas múltiples, anomalías del SNC
Neurofibromatosis de tipo 1	Neurofibromas, tumores del sistema nervioso central, hamartomas del iris, pecas axilares, anomalías esqueléticas
Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba	Macrosomía, megalencefalia, lipomas, pólipos intestinales
Síndrome de Bloom	Talla baja, fotosensibilidad, roturas cromosómicas, neoplasia maligna
Síndrome de Hunter	Engrosamiento de la piel, facies tosca, pápulas cutáneas, contracturas articulares
Síndrome de Jaffe-Campanacci	Fibromas de los huesos largos, hipogonadismo, retraso mental, anomalías oculares/cardíacas
Síndrome de Legius	Pecas axilares, macrocefalia, dismorfia facial de tipo Noonan, lipomas
Síndrome de lenticigos múltiples	Lenticigos múltiples, hipertelorismo, estenosis pulmonar
Síndrome de Maffucci	Malformaciones venosas, encondromas
Síndrome de McCune-Albright	Displasia fibrosa poliostótica, pubertad precoz
Síndrome de neuromas mucosos múltiples	Neuromas de las mucosas, carcinoma de tiroides, feocromocitoma, adenoma de paratiroides, disautonomía
Síndrome de nevo basocelular	Múltiples epitelomas basocelulares, quistes mandibulares, anomalías esqueléticas
Síndrome de Russell-Silver	Talla baja, asimetría, anomalías de las extremidades
Síndrome de Watson	Estenosis pulmonar, pecas axilares, inteligencia baja

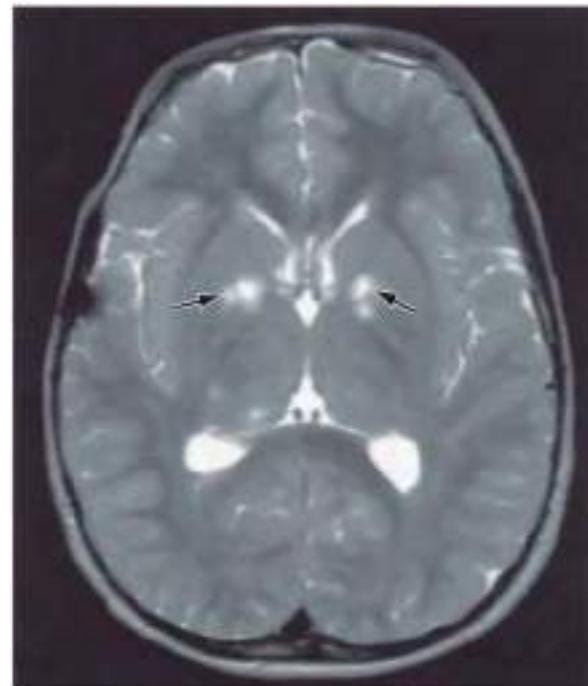
De Marcoux DA, Duran-McKinster C, Baselga E, et al: Pigmentary abnormalities. En Schachner LA, Hansen RC, editors: Pediatric dermatology, 4th ed, Philadelphia, 2011, Mosby, Table 10-2.



**Fig. 614.3** Neurofibromatosis de tipo 1 (NF1). Hamartomas pigmentados en el iris (nódulos de Lisch). (De Zitelli BJ, McIntire S, Nowalk AJ, editors: Zitelli and Davis' atlas of pediatric physical diagnosis, 6th ed., Philadelphia, 2012, Mosby, Fig 15-9.)



**Fig. 614.4** Glioma óptico. RM sagital ponderada en T1 en un paciente con NF1 que muestra un engrosamiento del nervio óptico (flecha).



**Fig. 614.5** RM ponderada en T2 en un paciente con NF1. Obsérvense las zonas de hiposeñal (imágenes brillantes no identificadas) en los ganglios basales (flechas negras).

aparecen característicamente durante la adolescencia o la gestación, lo que sugiere una influencia hormonal. Suelen ser lesiones pequeñas y elásticas con una ligera decoloración purpúrea de la piel que las recubre. Los neurofibromas plexiformes generalmente son congénitos característicamente y derivan de un engrosamiento difuso de los troncos nerviosos y de los tejidos blandos subyacentes. La piel que recubre al neurofibroma plexiforme puede ser rugosa y asociada a una hiperpigmentación. Los neurofibromas plexiformes pueden producir el sobrecrecimiento de una extremidad y una deformidad del hueso correspondiente. 5) Una lesión ósea característica, como la displasia del esfenoides (que puede producir un exoftalmos pulsátil) o el adelgazamiento de la cortical de los huesos largos, con o sin pseudoartrosis (con mayor frecuencia de la tibia). 6) Los gliomas ópticos están presentes en el 15-20% de los individuos con NF1; sin embargo solo el ~30% de estos son clínicamente sintomáticos y requieren un tratamiento dirigido al tumor. Son los tumores del SNC observados con mayor frecuencia en la NF1. Debido al compromiso en la agudeza visual se recomienda que a todos los niños con NF1 se les realice, al menos una vez al año, exploraciones oftalmológicas o con mayor frecuencia si hay algún motivo de preocupación. El momento más frecuente en que se desarrollan los síntomas es entre los 2 y los 6 años; se manifiestan como un cambio en la agudeza visual, un cambio en los campos visuales o una palidez del nervio óptico. La extensión hacia el hipotálamo puede conducir a una pubertad precoz. Los hallazgos en la RM de un glioma óptico incluyen un engrosamiento difuso, un crecimiento localizado o una masa focal diferenciada que se origina en el nervio o en el quiasma óptico (fig. 614.4). 7) Un familiar de primer grado con NF1 diagnosticado según los criterios previamente mencionados.

Los niños con NF1 son susceptibles a **complicaciones neurológicas**. La RM, en la secuencia ponderada en T2, puede demostrar en algunos niños un aumento de señal en los tractos ópticos, el tronco del encéfalo, el globo pálido, el tálamo, la cápsula interna y el cerebelo (fig. 614.5). Estas señales, «**imágenes brillantes inespecíficas**» (IBI), tienden a desaparecer con la edad; la mayoría ha desaparecido hacia los 30 años. No está claro el papel de las IBI desde el punto de vista patológico y es discutible que la presencia y el número de estas IBI tenga relación con la aparición de problemas de aprendizaje, trastorno por déficit de atención, problemas conductuales y psicosociales, y alteraciones del lenguaje entre los niños afectados. Por tanto, los estudios de imagen, como la RM cerebral, deberían reservarse únicamente para los pacientes con síntomas clínicos.

Una de las complicaciones más frecuentes es un trastorno del aprendizaje, que afecta a más de la mitad de los individuos con NF1. Pueden observarse convulsiones en cerca del 8% de los pacientes con NF1. Se pueden producir aneurismas o estenosis de los vasos cerebrales compatibles con un síndrome de moyamoya (v. cap. 619). Las complicaciones neurológicas de estas alteraciones vasculares pueden ser un accidente isquémico transitorio, una hemiparesia o un déficit cognitivo. Se puede observar pubertad precoz independientemente de que existan o no tumores de la vía óptica. Los tumores malignos de las vainas de los nervios

periféricos están en el grupo de los sarcomas agresivos y pueden aparecer tanto *de novo* o como el resultado de una degeneración maligna de un neurofibroma plexiforme. El riesgo a lo largo de la vida es del 8-13%. Además, la incidencia de feocromocitoma, rhabdomiosarcoma, leucemia y tumor de Wilms es más elevada que en la población general. La escoliosis es una complicación frecuente que puede verse en alrededor del 10% de los pacientes. Los niños con NF1 tienen riesgo de desarrollar hipertensión, que puede presentarse aislada o ser secundaria a una estenosis vascular renal o a un feocromocitoma.

La **NF1 en mosaicismo** (también denominada NF1 segmentaria) tiene manifestaciones limitadas a uno o más segmentos corporales secundaria a mutaciones somáticas (o gonadales) expresadas en esas localizaciones. Las lesiones pueden ser unilaterales o bilaterales, asimétricas o simétricas, y confinadas a una banda estrecha o a un único cuadrante. Las manifestaciones neurológicas son raras, pero se han comunicado.

## TRATAMIENTO

Puesto que las complicaciones asociadas a la NF1 son diversas e impredecibles, es necesario realizar un seguimiento multidisciplinario. Los pacientes con NF1 deben ser valorados clínicamente de forma regular con una periodicidad al menos anual, centrando la anamnesis y la exploración física en los problemas potenciales de los cuales estos pacientes tienen un mayor riesgo. Esta valoración anual incluye una exploración neurológica, un examen oftalmológico, la determinación de la presión arterial y la evaluación de una posible escoliosis. Las pruebas neuropsicológicas y educativas se realizarán en función de las necesidades. La Consensus Development Conference de los National Institutes of Health (NIH) aconseja que no se realicen estudios de imagen del cerebro y de los tractos ópticos de forma rutinaria, ya que rara vez es necesario tratar a estos niños con NF1 asintomáticos. Sin embargo, todos los casos sintomáticos (es decir, con pérdida visual o trastornos visuales, proptosis, aumento de la presión intracranal) deben ser estudiados sin demora.

El selumetinib, un inhibidor oral de la MAPK cinasa 1 y 2 ha demostrado, en ensayos preliminares en niños con neurofibromas plexiformes inoperables relacionados con NF1, ser eficaz en inducir respuestas parciales y en reducir la progresión del tumor.

## CONSEJO GENÉTICO

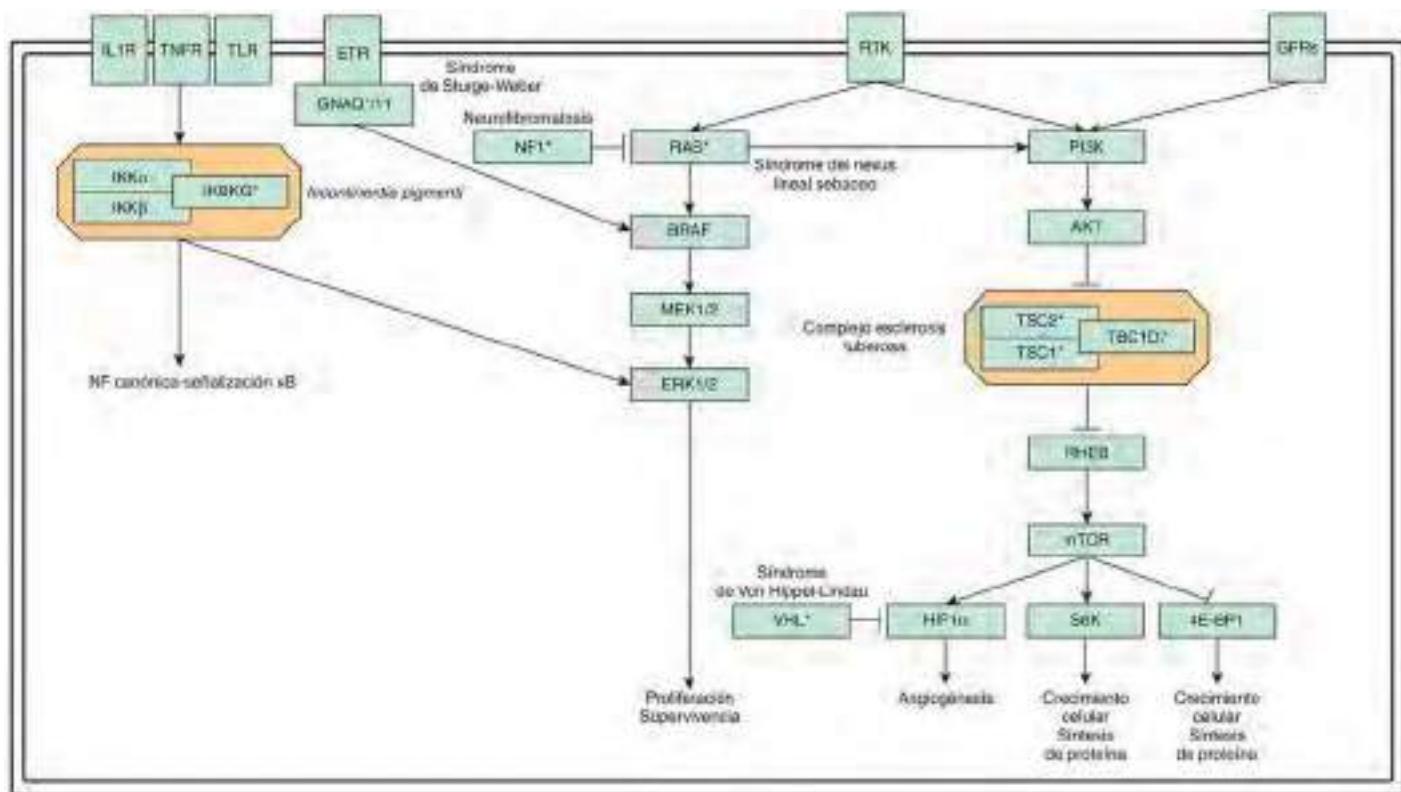
Aunque la NF1 es un trastorno autosómico dominante, más de la mitad de los casos son espontáneos, representando mutaciones *de novo*. El gen *NF1*, situado en la región cromosómica 17q11.2, codifica una proteína también conocida como neurofibromina. Esta actúa como un inhibidor del oncogén *Ras* (fig. 614.6). El diagnóstico de NF1 se basa en las características clínicas. Sin embargo, hay pruebas moleculares para las mutaciones del gen *NF1* que pueden ser de utilidad en algunos casos. Algunos escenarios en los que las pruebas genéticas son de utilidad son los pacientes que cumplen solamente uno de los criterios del diagnóstico clínico, aquellos con un cuadro inusualmente grave y los que buscan un diagnóstico prenatal/preimplantación.

La NF2 es un trastorno menos frecuente que la NF1; también se transmite de modo autosómico dominante, con una incidencia de 1/25.000 nacimientos. Los criterios clínicos diagnósticos fueron establecidos en la conferencia de consenso de los National Institutes of Health de EE.UU. y modificados en los criterios de Manchester y los criterios de Baser.

El diagnóstico también puede confirmarse por estudios genéticos sanguíneos o por una mutación idéntica en dos tumores separados del mismo individuo. De forma característica, la NF2 puede diagnosticarse cuando está presente una de las cuatro características siguientes: 1) schwannomas vestibulares bilaterales; 2) un progenitor, un hermano o un hijo con NF2 con un schwannoma vestibular unilateral o con dos de los siguientes: meningioma, schwannoma, glioma, neurofibroma u opacidad subcapsular posterior del cristalino; 3) schwannoma vestibular unilateral y dos de los siguientes: meningioma, schwannoma, glioma, neurofibroma u opacidad subcapsular posterior del cristalino, o 4) meningiomas múltiples (dos o más) y schwannoma vestibular unilateral o cualquiera de los dos siguientes: schwannoma, glioma, neurofibroma o catarata. Pueden aparecer acúfenos, hipoacusia, debilidad facial, cefalea o inestabilidad durante la infancia, aunque los signos de una masa del ángulo pontocerebeloso son más frecuentes en la segunda y tercera décadas de la vida. Las MCL y los neurofibromas cutáneos son visibles en el grupo de edad pediátrica. Las opacidades subcapsulares posteriores del cristalino se observan en alrededor del 50% de los pacientes con NF2 mediante una exploración con lámpara de hendidura. El gen *NF2* (que codifica una proteína denominada merlina o schwannomina) está localizado en el cromosoma 22q1.11. La frecuencia de las lesiones asociadas a la NF2 se detalla en la tabla 614.3.

La evaluación oftalmológica, la RM craneal y espinal, la audiológica y los potenciales evocados del tronco encefálico son todos componentes importantes del manejo evolutivo de individuos con NF2. Debido a la frecuencia para desarrollar múltiples tumores simultáneos, las lesiones intracraneales se manejan de forma conservadora, con el objetivo de preservar la audición y aumentar al máximo la calidad de vida.

La schwannomatosis es una forma de neurofibromatosis que es distinta clínicamente de la NF1 y la NF2, y se caracteriza por schwannomas múltiples en ausencia de schwannomas vestibulares bilaterales. Aunque la incidencia global es mucho más baja, de 0,47 por 1.000.000 de personas, se piensa que los individuos con schwannomatosis representan el 2-10% de todos los individuos a quienes se les realiza la intervención quirúrgica de un schwannoma. Se estima que, al menos, el 20% son de naturaleza familiar. El diagnóstico debería considerarse en un individuo que presenta schwannomas múltiples, sobre todo si existe algún miembro de la familia afectado. La evaluación también incluye RM encefálica y espinal para excluir schwanno-



**Fig. 614.6** Representación esquemática de las vías celulares afectadas por mutaciones en los genes asociados a trastornos neurocutáneos, como NF1, CET y SSW. Los asteriscos indican genes asociados a los síndromes que se tratan en el capítulo.

**Tabla 614.3**

Frecuencia de lesiones asociadas a la neurofibromatosis de tipo 2

FRECUENCIA DE ASOCIACIÓN CON NF2	
<b>LESIONES NEUROLÓGICAS</b>	
Schwannomas vestibulares bilaterales	90-95%
Schwannomas de otros nervios craneales	24-51%
Meningiomas intracraneales	45-58%
Tumores medulares	63-90%
Extramедулares	55-90%
Intramедулares	18-53%
Neuropatía periférica	Hasta el 66%
<b>LESIONES OFTALMOLÓGICAS</b>	
Cataratas	60-81%
Membranas epirretinianas	12-40%
Hamartomas retinianos	6-22%
<b>LESIONES CUTÁNEAS</b>	
Tumores cutáneos	59-68%
Placas cutáneas	41-48%
Tumores subcutáneos	43-48%
Tumores intradérmicos	Infrecuentes

De Asthagiri AR, Parry DM, Butman JA, et al: Neurofibromatosis type 2, Lancet 373:1974-1984, 2009, Table 1.

**Tabla 614.4**

Criterios mayores del complejo esclerosis tuberosa

Displasias corticales (incluidos tuberosidades y líneas de migración cerebral en sustancia blanca)
Nódulo subependimario
Astrocitoma subependimario de células gigantes
Angiofibromas faciales (>3) o placa frontal
Fibromas ungueales (>2)
Máculas hipomelanóticas (>5 mm de diámetro)
Placa de chagrín
Hamartomas retinianos nodulares múltiples
Rabdomioma cardiaco
Angiomielipoma renal
Linfangioleiomomatosis pulmonar

**Tabla 614.5**

Criterios menores del complejo esclerosis tuberosa

Hoyuelos en el esmalte dental (>3)
Fibromas intraorales ( $\geq 2$ )
Mancha acrómica retiniana
Lesiones cutáneas en confeti
Hamartomas no renales
Quistes renales múltiples

mas vestibulares y otros. En cualquier momento de presentación, el estudio debe distinguir entre NF2 y schwannomatosis. El análisis de ligamiento condujo al descubrimiento del gen supresor tumoral *SMARCB1* como el gen principal predisponente en la schwannomatosis. *SMARCB1*, también conocido como *INI1*, está involucrado en la regulación del ciclo de la célula, el crecimiento y la diferenciación. No se ha establecido el manejo óptimo y la regularidad de vigilancia con imagen; sin embargo, la RM se realiza habitualmente de forma anual.

El **síndrome de Legius** (causado por mutaciones del gen *SPRED1*) se parece a una forma leve de NF1. Los pacientes con este síndrome presentan múltiples MCL y macrocefalia, con y sin pecas de los pliegues cutáneos. Sin embargo, otras características típicas de la NF1, como los nódulos de Lisch, los neurofibromas, los gliomas del nervio óptico y los tumores malignos de la vaina de los nervios periféricos, no se observan en las mutaciones del gen *SPRED1*.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## 614.2 Esclerosis tuberosa

Siddharth Srivastava y Mustafa Sahin

El complejo esclerosis tuberosa (CET, en inglés TSC, de *tuberous sclerosis complex*) es una enfermedad multisistémica caracterizada por un modo de herencia autosómico dominante, expresión variable y una prevalencia en la población de 1 de cada 6.000 a 10.000 recién nacidos. El 65% de los casos se debe a mutaciones espontáneas. Los estudios genéticos moleculares han identificado dos localizaciones para el CET. El gen *TSC1* está localizado en el cromosoma 9q34 y el *TSC2*, en el cromosoma 16p13. El gen *TSC1* codifica una proteína denominada *hamartina*, mientras que el gen *TSC2* codifica la proteína *tuberina*. Dentro de la célula, estas dos moléculas forman un complejo junto a una tercera proteína, TBC1D7 (Tre2-Bub2-Cdc16 1 dominio de familia, miembro 7). Por tanto, una mutación en el gen *TSC1* o en el gen *TSC2* da lugar a una enfermedad similar en los pacientes, aunque los individuos con mutaciones en *TSC2* tienden a estar afectados más gravemente.

La tuberina y la hamartina están implicadas en una vía celular clave que regula la síntesis proteica y el tamaño celular (v. fig. 614.6). Una de las vías por las que las células regulan su crecimiento es mediante el control del ritmo de la síntesis proteica. Una proteína denominada mTOR (mecanismo diana de rapamicina) es uno de los reguladores maestros del crecimiento celular (mTOR tiene funciones adicionales en el SNC, donde ayuda a regular el desarrollo neuronal y la plasticidad sináptica). A su vez, mTOR

está controlada por RHEB (homólogo de Ras enriquecido en el cerebro) una guanosintrifosfataza citoplasmática pequeña. Cuando RHEB se activa, lo hace a su vez la maquinaria de la síntesis proteica, fundamentalmente a través de la vía de señalización de mTOR, y la célula crece de tamaño. En circunstancias normales, el complejo tuberina/hamartina mantiene a RHEB en un estado inactivo. Según esto, los genes *TSC1* y *TSC2* pueden considerarse genes supresores tumorales. La pérdida tanto de la proteína tuberina o hamartina produce la formación de numerosos tumores benignos (hamartomas).

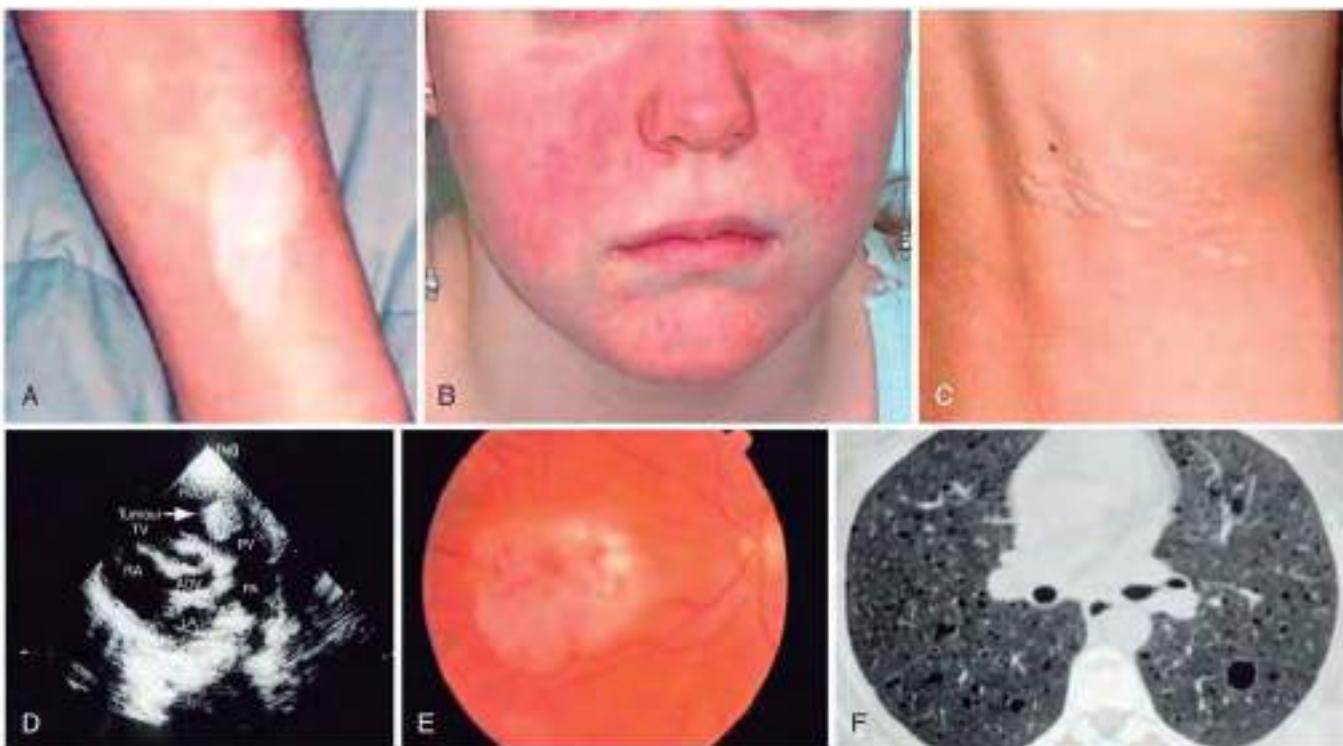
El CET es una enfermedad extremadamente heterogénea, con un amplio espectro clínico que varía desde pacientes con discapacidad intelectual grave y epilepsia refractaria al tratamiento hasta otros con inteligencia normal y ausencia de crisis epilépticas. Esta variación suele observarse dentro de la misma familia, esto es, en individuos portadores de la misma mutación. La enfermedad afecta a muchos sistemas orgánicos, además de la piel y el cerebro, entre ellos el corazón, el riñón, los ojos, los pulmones y el hueso (fig. 614.7).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

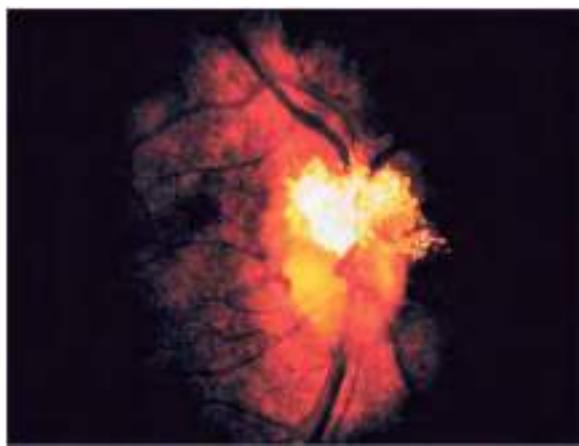
El diagnóstico definitivo del CET puede establecerse cuando están presentes, al menos, dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores (los criterios mayores y menores se presentan en las tablas 614.4 y 614.5). Además, poseer una mutación patogénica en *TSC1* o en *TSC2* es suficiente para el diagnóstico del CET.

La característica distintiva del CET es la afectación del SNC. Las lesiones retinianas son de dos tipos: hamartomas (lesiones con forma de mora elevadas o lesiones en forma de placa; fig. 614.8) y manchas despigmentadas (similares a las lesiones cutáneas hipopigmentadas). La lesión cerebral característica es el tuberoma cortical (fig. 614.9). La RM cerebral es la mejor modalidad de imagen para identificar los tuberomas corticales, que pueden formarse antes de nacer.

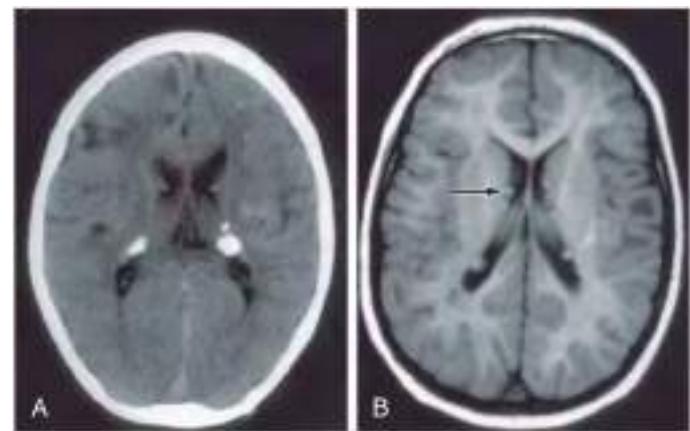
Los nódulos subependimarios son lesiones que se observan a lo largo de la pared de los ventrículos laterales, donde se calcifican y se proyectan hacia el interior de la cavidad ventricular, dando lugar a una imagen que recuerda a una vela goteando cera. Estas lesiones no originan casi problemas; sin embargo, en el 5-10% de los casos estas lesiones benignas pueden originar un **astrocitoma subependimario de células gigantes (ASCG)**. Estos tumores pueden crecer y bloquear la circulación del líquido cefalorraquídeo alrededor del encéfalo provocando una hidrocefalia, que requerirá una intervención neuroquirúrgica inmediata. Por tanto, en todos los pacientes con CET asintomáticos se recomienda la realización de una RM cerebral cada 1-3 años para monitorizar la nueva aparición de ASCG. En los pacientes con ASCG grandes, o con ASCG que provoquen ventriculomegalia sin otras manifestaciones, debería realizarse una RM con más frecuencia y tanto a estos



**Fig. 614.7** Manifestaciones dermatológicas, cardíacas y pulmonares de la esclerosis tuberosa. **A**, Máculas hipomelanóticas. **B**, Angiofibromas faciales. **C**, Placa de chagrin. **D**, Rabdomioma hiperecoico detectado mediante ecocardiografía. **E**, Hamartoma retiniano. **F**, Linfangioleiomiomatosis. (De Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S: Tuberous sclerosis, Lancet 372:657-668, 2008, Fig 7.)



**Fig. 614.8** Lesión en forma de mora que afecta a la porción superior del nervio óptico en un paciente con esclerosis tuberosa. (De Yanoff M, Sassani JW: Ocular pathology, 7th ed, Philadelphia, 2015, WB Saunders, Fig 2-7.)



**Fig. 614.9** Esclerosis tuberosa. **A**, TC con calcificaciones subependimarias características de la esclerosis tuberosa. **B**, La RM pone de manifiesto múltiples nódulos subependimarios en el mismo paciente (flecha). También se aprecian hamartomas parenquimatosos, tanto en la TC como en la RM, en forma de áreas de menor densidad en el parénquima cerebral.

pacientes como a sus familias se les debería informar sobre la posibilidad de que aparezcan nuevos síntomas por el aumento de la presión intracranal. Se debería realizar la resección quirúrgica en los casos de ASCG con síntomas agudos. En los ASCG en crecimiento, pero, por lo demás, asintomáticos, se puede realizar una resección quirúrgica o utilizar un tratamiento médico con un inhibidor de mTOR (everolimus). El tratamiento con everolimus puede ser eficaz para frenar el crecimiento o incluso reducir el tamaño de los ASCG. El everolimus también es eficaz para tratar angiomiolipomas renales y el sirolimus, otro inhibidor de mTOR, está aprobado para la linfangioleiomiomatosis.

Las manifestaciones neurológicas más frecuentes del CET consisten en epilepsia, deterioro cognitivo y trastorno del espectro autista. El CET puede debutar durante la infancia con espasmos del lactante y un patrón electroencefalográfico hipsarrítmico. Sin embargo, es importante recordar que pacientes con CET pueden presentar espasmos infantiles sin hip-

ritmia. Las convulsiones pueden ser difíciles de controlar y en edades más tardías pueden evolucionar hacia una epilepsia con crisis de inicio focal o con crisis mioclonicas generalizadas (v. cap. 611). La vigabatrina es el tratamiento de primera línea para los espasmos del lactante. Se puede utilizar la hormona adrenocorticotropa (ACTH) si el tratamiento con vigabatrina fracasa. El tratamiento antiepileptico para otros tipos de crisis en el CET debería ser generalmente igual al de otras epilepsias y en los pacientes con CET refractario al tratamiento médico debería plantearse la cirugía de la epilepsia. El everolimus (adyuvante) ha sido un tratamiento eficaz para reducir el número de crisis en pacientes con crisis epilépticas refractarias al tratamiento. Además de la epilepsia, alrededor del 90% de individuos con el CET tienen diversas alteraciones cognitivas, conductuales, psiquiátricas y académicas denominados trastornos neuropsiquiátricos asociados a esclerosis tuberosa (TAND), que incluyen discapacidad intelectual, trastorno del espectro autista, trastorno por déficit de atención e



**Fig. 614.10** Fibroma periungueal en un paciente con complejo esclerosis tuberosa (CET).

hiperactividad, ansiedad y depresión. Alrededor del 45% de los individuos con CET tienen una discapacidad intelectual y hasta el 50% poseen un trastorno del espectro autista.

#### Lesiones cutáneas

Más del 90% de los pacientes presenta las típicas máculas hipopigmentadas, con aspecto de hoja de fresno, en el tronco y en las extremidades. La visualización de las lesiones hipopigmentadas mejora utilizando una lámpara ultravioleta de Wood (v. cap. 672). Debe haber, al menos, tres máculas hipopigmentadas para que representen un criterio mayor (v. fig. 614.7). Los angiofibromas faciales se desarrollan entre los 4 y los 6 años; se manifiestan como nódulos rojos diminutos sobre la nariz y las mejillas y, en ocasiones, se confunden con acné (v. fig. 614.7). Posteriormente crecen, confluyen y adquieren un aspecto carnoso. La placa de chagrín también es característica del CET y consiste en una lesión rugosa elevada con aspecto de piel de naranja localizada fundamentalmente en la región lumbosacra (v. fig. 614.7). Las placas fibrosas en la frente generalmente aparecen en un lado de la frente. De forma característica están elevadas, de color amarillo-marrón o de color carne, y de consistencia de blanda a dura. Las placas de la frente son histológicamente similares a los angiofibromas faciales, aunque los primeros pueden aparecer en cualquier momento. Durante la adolescencia o más tarde, pueden desarrollarse fibromas o nódulos cutáneos pequeños alrededor de las uñas de los dedos de las manos y los pies en el 15-20% de los pacientes con CET (fig. 614.10).

#### Lesiones en otros órganos

Alrededor del 50% de los niños con CET tiene rabdomiomas cardíacos que pueden detectarse en los fetos de riesgo mediante un ecocardiograma, generalmente hacia la semana 20-30 de gestación. Los rabdomiomas pueden ser numerosos y localizarse a lo largo de todo el miocardio ventricular y, aunque pueden causar insuficiencia cardíaca congestiva y arritmias, en una minoría de pacientes tienden a resolverse lentamente de forma espontánea. El 75-80% de los pacientes mayores de 10 años tiene angiomiolipomas renales, que habitualmente son tumores benignos. Los angiomiolipomas debutan en la infancia en muchos individuos con CET, pero es posible que no resulten problemáticos hasta la edad adulta. Hacia la tercera década de la vida pueden provocar dolor lumbar y hematuria secundaria a un sangrado lento, y en raras ocasiones pueden dar lugar a una hemorragia retroperitoneal súbita. La embolización seguida por la administración de corticoides para aliviar el síndrome postembolización es el tratamiento de primera línea de un angiomiolipoma que debuta con una hemorragia aguda. Se debería evitar la nefrectomía como un modo de mantener la función renal, porque las lesiones pueden ser numerosas y bilaterales. En los angiomiolipomas asintomáticos con un crecimiento progresivo que midan más de 3 cm de diámetro, el tratamiento aprobado por la FDA es el everolimus, un inhibidor de mTOR. La embolización selectiva o la resección conservadora renal es un tratamiento alternativo para el angiomiolipoma asintomático. Los quistes renales únicos o múltiples también son frecuentes en el CET; por otro lado, el carcinoma de células renales es raro. La lesión pulmonar clásica de CET es la linfangiolipomatosis, que se observa solo en mujeres, y comienza en la adolescencia tardía (>15 años). La rapamicina está aprobada por la FDA de EE.UU. para la linfangiolipomatosis.

El diagnóstico de CET precisa un índice elevado de sospecha cuando se evalúa a un niño con espasmos del lactante. Hay que buscar cuidadosamente las lesiones cutáneas y retinianas típicas en todos los pacientes con un trastorno epiléptico o con un trastorno del espectro autista. La RM cerebral confirmará el diagnóstico clínico en la mayoría de los casos. Se dispone de pruebas genéticas para investigar las mutaciones *TSC1* y *TSC2*, que pueden realizarse en pacientes que no cumplen todos los criterios clínicos o para aportar una confirmación molecular de un diagnóstico clínico. Se puede ofrecer diagnóstico prenatal cuando se conoce la mutación *TSC1/2* existente en determinada familia.

#### TRATAMIENTO

En lo referente al seguimiento habitual de los individuos con CET, aparte de la exploración física se recomienda lo siguiente: RM cerebral cada 1-3 años, técnicas de imagen renal con ecografía, TC o RM cada 1-3 años, ecocardiografía cada 1-3 años en pacientes con rabdomiomas cardíacos; electrocardiograma cada 3-5 años, TC torácico de alta resolución cada 5-10 años en mujeres mayores de 18 años, examen dental dos veces al año, examen oftalmológico detallado una vez al año en pacientes con quejas visuales o lesiones retinianas (antes si están recibiendo tratamiento con vigabatrina); pruebas de desarrollo neurológico en el momento de ingresar en primer grado del colegio y cribado de TAND en cada visita médica. Basándose en las complicaciones de la enfermedad pueden precisarse otras pruebas de seguimiento para cada individuo en concreto. Los síntomas y signos de hipertensión intracraneal sugieren obstrucción del agujero de Monro por un ASCG, lo cual justifica un estudio y una intervención quirúrgica inmediatos.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

### 614.3 Síndrome de Sturge-Weber

Anna Pinto

El síndrome de Sturge-Weber (SSW) es un trastorno vascular neurocutáneo segmentario con una constelación de síntomas y signos caracterizados por malformaciones capilares en la cara (mancha de nacimiento de color vino de Oporto) y en el cerebro (leptomeninges), así como alteraciones de la vasculatura ocular que provocan glaucoma. Los pacientes pueden tener crisis epilépticas, hemiparesia, episodios seudictoriales, cefaleas y retraso del desarrollo. Alrededor de 1 de cada 20.000 a 50.000 nacidos vivos padece SSW.

#### ETIOLOGÍA

La incidencia esporádica y la naturaleza focal del SSW sugieren la presencia de mutaciones somáticas. Mediante secuenciación del genoma completo de la piel afectada y no afectada de tres pacientes con SSW se ha identificado una variante de un único nucleótido (*c.548G→A, p.Arg183Gln*) en el gen *GNAQ* (v. fig. 614.6). Otros han confirmado esta mutación en muestras de tejido afectado del 88% de una cohorte mayor de pacientes con SSW (23 de 26), así como en el 92% de los participantes (12 de 13) con manchas de nacimiento de color vino de Oporto aparentemente no sindrómicas. En el tejido cerebral de pacientes con SSW también se demuestra el mismo cambio del gen *GNAQ*. Estos resultados sugieren con fuerza que el SSW se produce por mutaciones en mosaico en el gen *GNAQ*.

La mutación *GNAQ p.R183Q* está Enriquecida en las células endoteliales de lesiones cerebrales en el SSW, lo que revela a las células endoteliales como una fuente de señalización aberrante Gαq. El momento de la mutación somática en *GNAQ* durante el desarrollo probablemente afecta al fenotipo clínico. El flujo bajo de la malformación capilar leptomeníngea parece dar lugar a una situación de hipoxia crónica que originaría la atrofia cortical y las calcificaciones.

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manchas de nacimiento facial (MNF) de color vino de Oporto están presentes al nacer, pero no todas se asocian al SSW (tabla 614.6). De hecho, la incidencia global de SSW se ha reseñado del 20 al 50% en aquellos con una MNF que afecta a la frente y al párpado superior. La MNF suele ser unilateral e ipsilateral a la afectación cerebral (fig. 614.11). La malformación capilar también puede observarse en la mitad inferior de la cara y el tronco, y en la mucosa de la boca y la faringe. Una complicación frecuente es la presencia de buftalmos y glaucoma en el ojo homolateral. Aparecen crisis epilépticas en el 75-80% de todos los pacientes con SSW y en el 90% de aquellos con

**Tabla 614.6**

Síndromes asociados a mancha de color vino de Oporto

- Síndrome de Sturge-Weber
- Síndrome de Klippel-Trenaunay
- Síndrome de Parkes Weber
- Facomatosis pigmentovascular
- Síndrome de Proteus
- Síndrome CLOVES
- Síndrome macrocefalia-malformación capilar (M-CM)
- Síndrome malformación capilar-malformación arteriovenosa (CM-AVM)
- Síndrome de Cobb
- Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba
- Síndrome de Beckwith-Wiedemann
- Enfermedad de Von Hippel-Lindau
- Síndrome de Rubinstein-Taybi
- Síndrome de Wyburn-Mason
- Síndrome de Roberts
- Enfermedad de Coat

CLOVES, sobrecrecimiento lipomatoso congénito, malformaciones vasculares, nevos epidérmicos y escoliosis/anomalías esqueléticas y espinales.

De Paller AS, Mancini (eds): *Hurwitz clinical pediatric dermatology*, 5th ed., Philadelphia, 2016, Elsevier, Box 12-2.

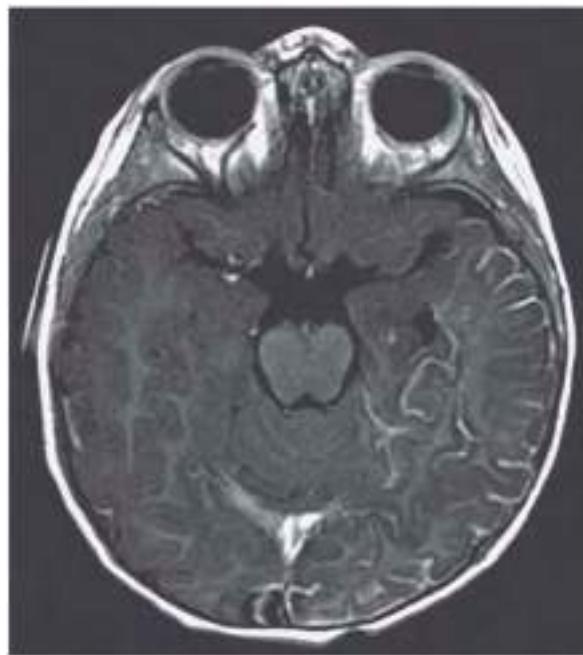


**Fig. 614.11** Mancha en vino de Oporto que afecta a los dermatomas V1 y V2. (Por cortesía de la Dra. Anne W. Lucky, Cincinnati Children's Hospital.)

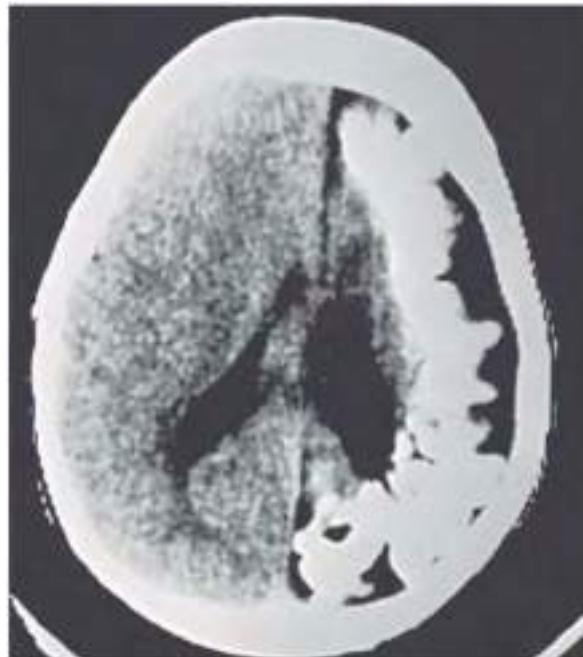
afectación cerebral bilateral. Las crisis de inicio precoz probablemente aparecerán durante el primer año de vida, aunque raramente durante el primer mes de vida, y generalmente son focales clónicas y contralaterales a la malformación capilar facial. Pueden volverse refractarias a los antiepilepticos y con frecuencia se asocian a estado epiléptico. Una tercera parte de los niños con epilepsia intratable asociada al SSW experimentan episodios de *déficits postictales prolongados*, que pueden durar desde 1 día hasta unos pocos años, hasta la recuperación de nuevo a la situación basal. Algunos pacientes también desarrollan una hemiparesia lentamente progresiva. Con frecuencia se observan fenómenos seudoictales o defectos visuales que persisten durante varios días, no relacionados con la actividad epiléptica, que probablemente sean debidos a trombosis de las venas corticales en la región afectada. Aunque el desarrollo neurológico parece normal durante el primer año de vida, al menos el 50% de los pacientes suele tener discapacidad intelectual o problemas graves de aprendizaje al final de la infancia, probablemente como consecuencia de la epilepsia intratable y de la atrofia cerebral progresiva. El nivel de campo visual, hemiparesia, frecuencia de crisis y función cognitiva (basada en el grupo de edad: lactante/preescolar, niño y adulto) pueden ser cuantificados mediante el uso de un sistema de escala neurológica validada de SSW.

## DIAGNÓSTICO

La RM cerebral con contraste es la modalidad de imagen de elección para demostrar la extensión de la malformación capilar pial en el SSW (fig. 614.12). Son frecuentes las anomalías de la sustancia blanca y parece que se deben a la hipoxia crónica. A menudo se aprecia atrofia homolateral a la malformación capilar leptomenígea. Las calcificaciones pueden verse



**Fig. 614.12** Imágenes de recuperación de la inversión de fluido atenuado (FLAIR) T1 axial tras administración de gadolinio en un niño de 15 meses con síndrome de Sturge-Weber en la que se aprecia un refuerzo leptomenígeo en el hemisferio izquierdo.



**Fig. 614.13** TC de un paciente con síndrome de Sturge-Weber que demuestra una calcificación unilateral y atrofia subyacente de un hemisferio cerebral.

mejor en la TC craneal (fig. 614.13). Con frecuencia, el plexo coroideo está agrandado y el grado de aumento del plexo muestra una correlación positiva con la extensión de la malformación capilar leptomenígea. La tomografía por emisión de positrones con <sup>18</sup>F-desoxiglucosa ha sido utilizada para estudiar el metabolismo cerebral en pacientes con SSW y ha sido útil para planificación quirúrgica y para el pronóstico. También es necesario realizar una evaluación oftalmológica del glaucoma y es una preocupación para toda la vida porque pueden aparecer complicaciones oculares en cualquier momento durante la vida. En función de la afectación del cerebro y de la cara hay tres tipos de SSW en la escala de Roach:

Tipo I: ambos angiomas faciales y meníngeos presentes; puede haber glaucoma.

Tipo II: angioma exclusivamente facial (sin afectación del SNC); puede haber glaucoma.

Tipo III: angiomas leptomenígeos aislados; no suele haber glaucoma.

Además, hay un solapamiento entre el SSW y el **síndrome de Klippel-Trenaunay** (malformaciones mixtas capilares, venosas o linfáticas que afectan al hueso y al músculo en una extremidad).

## TRATAMIENTO

El tratamiento del SSW es sintomático y multidisciplinario, aunque no se ha evaluado bien en estudios prospectivos. El descubrimiento de la mutación somática en mosaico causal sugiere nuevos conocimientos de la fisiopatología de esta patología malformativa vascular y potenciales estrategias novedosas de tratamiento para un estudio futuro. El tratamiento está encaminado a controlar las crisis epilépticas, aliviar las cefaleas y prevenir los episodios seudoictales, así como a monitorizar el glaucoma y aplicar terapia con láser para las malformaciones capilares cutáneas. El desarrollo neurológico puede estar relativamente conservado aunque el paciente comience con crisis en el periodo de lactante. En los pacientes con crisis bien controladas y neurodesarrollo normal o prácticamente normal, el tratamiento consiste en antiepilepticos y vigilancia de las posibles complicaciones, como glaucoma, buftalmos y trastornos de conducta. Si las crisis son refractarias, especialmente durante la lactancia y el primer y segundo años de vida, y tienen un origen primario en uno de los hemisferios, la mayoría de los centros médicos recomienda realizar una hemisferectomía. El uso de dosis bajas de aspirina continua siendo controvertido. La medicación no se utiliza rutinariamente, aunque los pacientes con eventos de tipo ictus y crisis epilépticas refractarias pueden beneficiarse de esta forma de tratamiento. Debido al riesgo de glaucoma, está indicado determinar la presión intraocular de forma habitual. La MNF puede ser, a menudo, objeto de burla por los compañeros de clase y puede producir un trauma psicológico. El tratamiento mediante láser de impulsos intermitentes con frecuencia consigue la MNF, sobre todo si está localizada en la frente.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 614.4 Enfermedad de von Hippel-Lindau

Siddharth Srivastava y Mustafa Sahin

La enfermedad de von Hippel-Lindau afecta a muchos órganos, incluidos el cerebro, la médula espinal, la retina, el riñón, el páncreas y el epidídimo. Tiene una incidencia en la población de 1 por 36.000 recién nacidos. La enfermedad está causada por una mutación en el gen supresor tumoral *VHL*. Alrededor del 80% de los individuos con síndrome de VHL tiene un progenitor afectado y cerca del 20% presenta una mutación génica nueva. Existen pruebas moleculares que detectan mutaciones en casi el 100% de los probandos.

Las principales manifestaciones neurológicas de la enfermedad son los hemangioblastomas cerebelosos y los angiomas retinianos (también conocidos como hemangioblastomas capilares retinianos). Los pacientes con hemangioblastoma cerebeloso debutan al inicio de la vida adulta, con síntomas y signos de hipertensión intracraneal. Un número menor de pacientes tiene un hemangioblastoma de la médula espinal que produce alteraciones de la sensibilidad proprioceptiva, trastornos de la marcha y de la función vesical. Una TC o RM cerebral muestra generalmente una lesión cerebelosa quística con un nódulo mural vascular. La extirpación quirúrgica completa del tumor es curativa.

Alrededor del 25% de los pacientes con hemangioblastoma cerebeloso tienen angiomas retinianos. Estos se caracterizan por pequeñas masas de capilares de paredes finas alimentados y drenados por arteriolas y vénulas grandes y tortuosas. Generalmente se localizan en la retina periférica, por lo que no se ve afectada la visión. Los exudados en la región de los angiomas pueden conducir a desprendimiento de retina y pérdida visual. Los angiomas retinianos se tratan mediante fotoocoagulación y criocoagulación con buenos resultados, aunque pueden suceder complicaciones como edema retiniano.

Las lesiones quísticas de los riñones, el páncreas, el hígado y el epidídimo, así como el feocromocitoma, se asocian con frecuencia a la enfermedad de von Hippel-Lindau. El carcinoma renal es la causa más frecuente de muerte y los hemangioblastomas del SNC también pueden contribuir a la morbilidad. Es necesario un seguimiento regular y estudios de imagen

adequados para identificar las lesiones que pueden tratarse en estadios precoces. En individuos afectados de 1 año y mayores, debería realizarse una valoración anual de la situación neurológica, estado visual/oftalmológico, audición y presión sanguínea. Después de los 5 años deberían realizarse pruebas de laboratorio para cribado de feocromocitoma cada año, evaluación auditiva cada 2-3 años y RM con contraste con cortes finos del canal auditivo interno para evaluar tumores del saco endolinfático en aquellos que están asintomáticos. Después de los 16 años debe realizarse ecografía abdominal anual para identificar lesiones viscerales y RM del abdomen y del neuroeje completo cada 2 años.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 614.5 Síndrome del nevo lineal sebáceo

Siddharth Srivastava y Mustafa Sahin

Este trastorno esporádico se caracteriza por un gran nevo facial, anomalías del desarrollo neurológico y defectos sistémicos. El nevo se ubica habitualmente en la frente y la nariz, y suele localizarse en la línea media. Puede ser bastante tenue durante la infancia, pero después se vuelve hiperqueratósico y de coloración marrón-amarillenta. Dos terceras partes de los pacientes con este síndrome tienen signos neurológicos asociados, como displasia cortical, hamartomas gliales y gliomas de bajo grado. Se pueden observar anomalías cerebrales y craneales, principalmente hemimegalencefalía y aumento de tamaño de los ventrículos laterales, en el 72% de los casos. La incidencia de epilepsia y de discapacidad intelectual es hasta del 75 y 60%, respectivamente. También pueden aparecer signos neurológicos focales, como hemiparesia y hemianopsia homónima. Pueden estar afectados otros órganos y sistemas, incluidos los ojos (estrabismo, anomalías retinianas, coloboma, cataratas, vascularización corneal y hemangiomas oculares), corazón (coartación aórtica), riñones (riñón en herradura) y esqueleto (displasia fibrosa, hipoplasia esquelética y escoliosis/cifoescoliosis). El síndrome se asocia a mutaciones somáticas de miembros de la familia Ras de oncogenes, incluidos *HRAS* (protooncogén Hras, GTPasa), *KRAS* (protooncogén KRAS, GTPasa) y *NRAS* (homólogo del oncogén viral RAS del neuroblastoma) (v. fig. 614.6).

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 614.6 Síndrome PHACE

Siddharth Srivastava y Mustafa Sahin

Véase también el capítulo 669.

Este síndrome se caracteriza por malformaciones de la fosa posterior, hemangiomas, anomalías arteriales, coartación de aorta y otros defectos cardíacos, así como anomalías oculares (eye). También se denomina *síndrome PHACES* cuando hay alteraciones del desarrollo ventral, como una hendidura esternal y/o un rafe supraumbilical. Pueden asociarse grandes hemangiomas faciales a una malformación de Dandy-Walker, anomalías vasculares (como coartación de aorta, arterias carótidas aplásicas o hipoplásicas, dilatación aneurismática carotídea y arteria subclavia izquierda aberrante), vascularización fetal persistente, anomalía del disco en campanilla, glaucoma, cataratas, macroftalmia, hipoplasia del nervio óptico y defectos ventrales (hendiduras esternales). También puede haber endocrinopatías (como hipopituitarismo, hipotiroidismo, deficiencia de hormona de crecimiento y diabetes insípida). El hemangioma facial generalmente es homolateral al arco aórtico. La malformación de Dandy-Walker es la alteración del desarrollo cerebral más frecuente. Otras anomalías son la hipoplasia o agenesia del cerebelo, del vermis cerebeloso, del cuerpo calloso, cerebral y del *septum pellucidum*. Las anomalías cerebrovasculares pueden ser una estenosis vascular progresiva o un ictus isquémico agudo. Según una serie de casos de 29 niños con síndrome PHACE, el 69% tenía un neurodesarrollo anómalo, incluido el 44% con retraso del lenguaje, el 36% presentaba un retraso de la motricidad gruesa y el 8% de la motricidad fina. Sobre la mitad (52%) tenía anomalías en la exploración neurológica, siendo las alteraciones del habla (como disartria o afasia) el hallazgo más frecuente. De forma global, existe un predominio en mujeres. Sigue sin conocerse la patogenia subyacente del síndrome PHACE, aunque la evidencia que

los hemangiomas infantiles pueden ser el resultado de un crecimiento y diferenciación anómalos de endotelio hemogénico resalta algunas vías para la investigación futura. Debido a la afectación de múltiples sistemas orgánicos en el síndrome PHACE, la asistencia clínica debería requerir un abordaje multidisciplinario. El  $\beta$ -bloqueante propranolol está surgiendo como un tratamiento de los hemangiomas del lactante asociados con el síndrome PHACE.

El **síndrome LUMBAR** (hemangioma del segmento inferior [lower], defectos urogenitales, mielopatía, deformidades óseas [bony], defectos arteriales y anorrectales, anomalías renales), también denominado **síndrome SACRAL** (disrafismo espinal, anomalías anogenitales, anomalías cutáneas, anomalías renales-urológicas, angioma de localización lumbosacra), es una posible variante del síndrome PHACES en la región lumbosacra.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 614.7 Incontinentia pigmenti

Siddharth Srivastava y Mustafa Sahin

La *incontinentia pigmenti* (IP) es un trastorno ectodérmico multisistémico, hereditario e infrecuente que se caracteriza por anomalías dermatológicas, dentales, oculares y del SNC. El fenotipo está producido por defectos en el gen dominante ligado a X (*IKBKG* [*inhibidor de kappa B cinasa gamma*, antes denominado *NEMO*]), que desempeña un papel activando la molécula de señalización antiapoptótica NF kappa B (NF- $\kappa$ B). En la mayoría de los varones, la IP produce letalidad embrionaria debido a una vulnerabilidad aumentada a la muerte celular, por lo que aquellos que sobreviven pueden tener un *mosaicismo somático* para una variante patogénica *IKBKG* o un cariotipo 47,XXY. Entre las mujeres afectadas, un producto anómalo del gen produce apoptosis en las células; por consiguiente, puede ser el resultado de una inactivación de X altamente sesgada. El bajo número de varones afectados, la existencia de casos de transmisión de mujer a mujer y la elevada frecuencia de abortos espontáneos en las mujeres portadoras apoya esta hipótesis.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Esta enfermedad tiene cuatro etapas, pero es posible que no se desarrollen las cuatro en un mismo paciente. La **primera etapa (vesicular)** es evidente al nacer o en las primeras semanas de vida, y consiste en bandas lineales eritematosas y placas de vesículas (fig. 614.14) que son más evidentes en las extremidades y rodeando el tronco. Las lesiones pueden confundirse con las del virus herpes simple, con el impétigo ampolloso o con una mastocitosis, pero la configuración lineal es exclusiva. Desde el punto de vista anatómopatológico hay edema epidérmico y vesículas de eosinófilos intraepidérmicas. También se observa infiltración de la epidermis y de la dermis adyacente por eosinófilos. Es frecuente encontrar eosinofilia en sangre periférica, con valores hasta del 65% del recuento de leucocitos totales. La primera etapa se resuelve, por lo general, a los 4 meses, pero puede haber recurrencias, con presencia de pequeñas ampollas, durante un breve espacio de tiempo,

coincidiendo con procesos febriles intercurrentes. En la **segunda etapa (verrugosa)** mientras se resuelven las ampollas en las zonas distales de los miembros, se van secando y se desarrollan hiperqueratosis, formando placas verrugosas. Estas placas verrugosas no suelen localizarse en el tronco ni en la cara y, por lo general, involucionan a los 6 meses. Suele haber hiperplasia epidérmica, hiperqueratosis, disqueratosis y papilomatosis. La **tercera etapa (pigmentaria)** es el signo característico de la *incontinentia pigmenti*. Suele evolucionar durante semanas o meses y puede solaparse con cualquiera de las fases anteriores, puede ser evidente desde el nacimiento o, lo que es más frecuente, evidenciarse en los primeros meses de vida. La hiperpigmentación suele ser más manifiesta en el tronco que en las extremidades y se distribuye en forma de espirales maculares, manchas reticuladas y estrías lineales que siguen las líneas de Blaschko. Las axilas y las ingles generalmente están afectadas. Las zonas de localización no son necesariamente las de las lesiones vesiculosas o verrugosas precedentes. Las lesiones pigmentadas, si aparecen, persisten durante la infancia. La intensidad de la pigmentación suele disminuir en los primeros años de la adolescencia y a menudo desaparece hacia los 16 años. En ocasiones se mantiene la pigmentación, sobre todo en las ingles. En el examen histopatológico se observa una degeneración vacuolar de las células basales de la epidermis y melanina en los melanófagos de la dermis superior como consecuencia de la incontinencia del pigmento. En la **cuarta fase (atrásica)** aparecen zonas cutáneas redondeadas o lineares sin vello, anhidróticas e hipopigmentadas como manifestación tardía de la *incontinentia pigmenti*; no obstante, pueden aparecer antes de que se haya resuelto la hiperpigmentación de la tercera fase. Las lesiones se observan, sobre todo, en la superficie flexora de las piernas y con menos frecuencia en los brazos y en el tronco. Histológicamente hay una disminución de crestas de *rete* (protrusiones epidérmicas) y de glándulas secretoras sudoríparas ecrinas durante esta etapa.

Aproximadamente, el 80% de los niños afectados tiene otras manifestaciones. La alopecia, que puede ser cicatricial, parcheada o difusa, es más frecuente en el occipucio y aparece hasta en el 40% de los pacientes. El vello puede tener un aspecto deslustrado, rígido y tosco. Se aprecian anomalías dentales hasta en el 80% de los pacientes que persisten durante toda la vida, como retraso de la dentición, dientes hipoplásicos, dientes cónicos, maloclusión e impactación. Se pueden observar signos de afectación del SNC, presentes hasta en el 30% de los niños afectados, como crisis comiciales, discapacidad intelectual, hemiplejia, hemiparesia, espasticidad, microcefalia y ataxia cerebelosa. Las anomalías oculares, como neovascularización retiniana, macroftalmia, estrabismo, atrofia del nervio óptico, cataratas y masas retroorbitales, aparecen en más del 30% de los pacientes. No obstante, más del 90% tiene una agudeza visual normal. De forma notable, la neovascularización retiniana podría anunciar anomalías en la vascularización del SNC que predispongan a estos pacientes a ictus isquémico o hemorrágico. Otras alteraciones menos frecuentes son la distrofia ungual (surcos, hoyuelos), tumores queráticos subungueales y periungueales, y defectos esqueléticos.

El diagnóstico de *incontinentia pigmenti* se basa en los signos clínicos, aunque se han establecido unos criterios mayores y menores para facilitar el diagnóstico. Se necesita satisfacer, al menos, uno de los criterios mayores para un diagnóstico clínico; la falta de cumplimiento de cualquiera de los criterios menores debería orientar al facultativo hacia la posibilidad de otro diagnóstico. El examen con lámpara de hendidura puede ser útil en los niños mayores y en los adolescentes para apreciar las anomalías pigmentarias. Está disponible clínicamente el estudio molecular y alrededor del 65% de las mujeres afectadas y el 16% de varones afectados tienen una delección común de 11.7 kb en *IKBKG* que elimina los exones 4 a 10. La biopsia cutánea puede ser útil si el paciente presenta hallazgos clínicos dudosos y una prueba genética negativa. Para los pacientes varones con una prueba genética sanguínea negativa, puede detectarse una mutación en las células cutáneas de una región afectada, lo que aumenta la utilidad de la biopsia cutánea. El diagnóstico diferencial incluye la hipomelanosis de Ito, en la que se observan manifestaciones cutáneas similares y a menudo se asocia a un mosaicismo cromosómico.

### TRATAMIENTO

La realización de exámenes complementarios y las alternativas terapéuticas van a depender de la presencia de anomalías no cutáneas asociadas, porque las lesiones cutáneas son benignas. La dermatología puede estar implicada para caracterizar la naturaleza de las lesiones cutáneas, así como para tratar las manifestaciones cutáneas que sean extensas. La genética médica y el consejo genético pueden ayudar a establecer un diagnóstico molecular, además de aportar consejo a la familia. La oftalmología es importante para delimitar la presencia y la extensión de neovascularización retiniana (que puede tratarse mediante crioterapia y fotoocoagulación con láser) y de otras anomalías oculares. La neurología puede ayudar a valorar problemas rele-



Fig. 614.14 Lesiones en forma de espiral en la fase vesicular de la *incontinentia pigmenti*.

vantes como microcefalia, crisis epilépticas y anomalías motoras. Una RM cerebral es útil si existe un déficit neurológico o neovascularización retiniana. La odontología puede realizar implantes dentales, además de la asistencia rutinaria. Si las anomalías odontológicas afectan al habla o a la alimentación, puede ser necesaria la contribución de logopédas y de nutricionistas. Por último, la medicina del desarrollo puede formular recomendaciones sobre preocupaciones acerca del desarrollo y del comportamiento.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 615

# Trastornos del movimiento

Jonathan W. Mink

Los trastornos del movimiento se caracterizan por movimientos voluntarios alterados o movimientos involuntarios excesivos que condicionan anomalías posturales, del tono, el equilibrio o el control motor fino. La mayoría de los trastornos del movimiento en los niños suelen ser movimientos involuntarios, que pueden representar la única manifestación de la enfermedad o formar parte de esta junto con otros signos y síntomas.

El estudio de los trastornos del movimiento comienza con una anamnesis exhaustiva y una exploración neurológica cuidadosa. Suele ser difícil para los niños y los cuidadores describir los movimientos anormales, lo que hace que la observación de los movimientos por parte del médico sea un componente esencial de la evaluación. Si los movimientos no son visibles en el momento de la exploración, las grabaciones en vídeo del hogar o de la escuela pueden ser de gran valor. La mayor capacidad de grabación en vídeo de alta calidad de los teléfonos móviles permite que la mayoría de las familias obtengan un vídeo corto. Se dispone de recursos para guiar a las familias a obtener grabaciones que sean de utilidad.

No hay ninguna prueba diagnóstica específica para diferenciar unos movimientos de otros. La categoría del movimiento facilita la localización del proceso patológico, mientras que el inicio del trastorno, la edad del paciente y el grado de actividad motora anómala ayudan a dirigir la investigación.

Durante el estudio de los trastornos del movimiento resulta útil hacerse las siguientes preguntas sobre la anamnesis y la exploración del movimiento.

- ◆ ¿Cuál es la distribución de los movimientos en las partes del cuerpo?
- ◆ ¿Son los movimientos simétricos?
- ◆ ¿Cuál es la velocidad de los movimientos involuntarios? ¿Son rápidos y breves, o lentos y sostenidos?

- ◆ ¿Cuándo se producen los movimientos? ¿Están presentes en reposo? ¿Están presentes con la postura mantenida o con las acciones voluntarias?
- ◆ ¿Se relacionan los movimientos con algunas posturas o posiciones corporales?
- ◆ ¿Los movimientos anormales se producen solo con tareas específicas?
- ◆ ¿Puede el niño suprimir voluntariamente los movimientos, aunque sea por poco tiempo?
- ◆ ¿Son los movimientos estereotipados?
- ◆ ¿Son los movimientos rítmicos?
- ◆ ¿Cuál es el patrón temporal de los movimientos? ¿Son continuos o intermitentes? ¿Se producen en episodios bien definidos?
- ◆ ¿Los movimientos involuntarios se preceden de un impulso de hacer el movimiento?
- ◆ ¿Los movimientos persisten durante el sueño?
- ◆ ¿Se asocian los movimientos con el deterioro de la función motora?
- ◆ ¿Qué factores agravan o alivian los movimientos?

Lo primero que hay que distinguir es si el trastorno del movimiento es **hipercinético** (caracterizado por movimientos excesivos e involuntarios) o **hipocinético** (caracterizado por movimientos voluntarios lentos y una escasez general de movimientos). Los trastornos hipercinéticos del movimiento son mucho más frecuentes que los trastornos hipocinéticos en la infancia. Una vez reconocida la categoría del trastorno del movimiento, podemos pasar a considerar la etiología. Para establecer la causa subyacente, es preciso estudiar la historia clínica, incluyendo la historia prenatal y perinatal, la exposición a fármacos y tóxicos, los traumatismos, las infecciones, los antecedentes familiares, la progresión de los movimientos involuntarios, la evolución del neurodesarrollo y la conducta. En la [tabla 615.1](#) se recogen los tipos y características clínicas de diversos trastornos del movimiento hipercinéticos.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

### 615.1 Ataxias

Peter E. Morrison y Jonathan W. Mink

La ataxia es la incapacidad de realizar movimientos finos, precisos y coordinados. Se produce como consecuencia de una disfunción del cerebelo, de sus aferencias y eferencias, de sus vías sensitivas en los cordones posteriores de la médula espinal o bien por una combinación de todas ellas. Las ataxias pueden ser generalizadas aunque también pueden afectar principalmente a la marcha, a los brazos, las manos o el tronco; pueden ser agudas o crónicas, o adquiridas o genéticas ([tablas 615.2-615.6](#)).

Entre los signos y síntomas de ataxia hay que citar la torpeza, dificultad para caminar o sentarse, caída hacia un lado, desartria, tono muscular disminuido, temblor intencional, mareos, retraso del desarrollo motor o una combinación de los anteriores. Las causas genéticas o crónicas de ataxia cerebelosa suelen caracterizarse por una duración prolongada de los sínto-

**Tabla 615.1** Tipos seleccionados de movimientos involuntarios en la infancia

TIPO	CARACTERÍSTICAS
Estereotipias (v. cap. 37)	Movimientos involuntarios rítmicos, repetitivos, coordinados y con un patrón que se producen del mismo modo con cada repetición
Tics (v. cap. 37)	Movimientos involuntarios simples o complejos, repentinos, rápidos, abruptos, repetitivos y no rítmicos o vocalizaciones (producciones fónicas). Los tics suelen precederse de un impulso que se alivia al realizar el movimiento
Tremor	Movimientos rítmicos y oscilantes alrededor de un punto, eje o plano fijo
Distorión (v. cap. 615.4)	Contracciones del músculo involuntarias, intermitentes y sostenidas que producen posturas anómalas y movimientos de distintas partes del cuerpo, a menudo con características torsionales
Corea (v. cap. 615.2)	Movimientos o fragmentos de movimientos involuntarios, continuos e irregulares con una velocidad y dirección variables que se producen de forma impredecible y aleatoria
Balismo	Movimientos involuntarios de lanzamiento de gran amplitud que suelen producirse a nivel proximal. El balismo es esencialmente una corea de gran amplitud
Atetosis	Movimientos involuntarios lentos y continuos de torsión
Mioclonía	Contracciones musculares repentinas, rápidas e involuntarias

**Tabla 615.2** Causas seleccionadas de ataxia en la infancia

<b>CONGÉNITAS</b>		<b>METABÓLICAS</b>
Agenesia del vermis del cerebelo		Abetalipoproteinemia
Aplasia o displasia del cerebelo		Aciduria argininosuccínica
Displasia cerebelosa con microgiria, macrogiria o agiria		Ataxia con deficiencia de vitamina E
Encefalocele		Ceroidolipofuscinosis neuronal
Espina bífida cervical con herniación del cerebelo (malformación de Chiari de tipo 3)		Defectos de complejos mitocondriales (I, III, IV)
Hidrocefalia (progresiva)		Deficiencia de piruvato descarboxilasa
Hipoplasia del cerebelo		Deficiencia de triosa-fosfato isomerasa
Impresión basilar		Deficiencia múltiple de carboxilasas (deficiencia de biotinidasa)
Malformación de Chiari		Encefalopatía de Wernicke
Síndrome de Dandy-Walker		Enfermedad de Hartnup
<b>DEGENERATIVAS Y/O GENÉTICAS</b>		Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (intermitente)
Alteraciones de los cordones posteriores y laterales, nistagmo y atrofia muscular		Enfermedad de Leigh
Ataques periódicos de vértigo, diplopía y ataxia con herencia autosómica dominante		Enfermedad de Niemann-Pick (tardía de la lactancia)
Ataxia cerebelosa aguda intermitente		Enfermedad de Refsum
Ataxia cerebelosa con hipoacusia, anosmia, ausencia de respuestas calóricas, pupilas arreactivas e hiporreflexia		Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF)
Ataxia cerebelosa hereditaria con miotonía y cataratas		Gangliosidosis GM <sub>2</sub> (tardía)
Ataxia cerebelosa hereditaria, retraso intelectual, coreoatetosis y eunucoidismo		Hiperalaninemia
Ataxia cerebelosa progresiva y epilepsia		Hiperamoniamia I y II (defectos del ciclo de la urea)
Ataxia cordonal posterior de Biemond		Hipoglucemias
Ataxia de Friedreich		Leucodistrofia metacromática
Ataxia de Marie		Neuropatía, ataxia, retinitis pigmentaria
Ataxia dentado-cerebelosa (disinergia cerebelosa progresiva)		5-Oxoprolinuria
Ataxia espinocerebelosa; ataxias olivopontocerebelosas		Sialidosis
Ataxia familiar con degeneración macular		Síndrome de Kearns-Sayre
Ataxia, retinitis pigmentaria, hipoacusia, anomalía vestibular y deterioro intelectual		Trastornos congénitos de la glucosilación
Ataxia-telangiectasia		Triptofanuria
Atrofia multisistémica		
Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher		
Enfermedad de Roussy-Lévy		
Neuritis intersticial hipertrófica		
Síndrome de Cockayne		
Síndrome de Marinesco-Sjögren		
Síndrome de Ramsay-Hunt (crisis mioclónicas y ataxia)		
Síndrome de sustancia blanca evanescente		
<b>ENDOCRINOLÓGICAS</b>		
Cretinismo		
Hipotiroidismo adquirido		
<b>INFECCIOSAS, POSTINFECCIOSAS E INFLAMATORIAS</b>		
Absceso cerebeloso		
Ataxia cerebelosa aguda		
Autoinmunitaria (anticuerpos antidescarboxilasa del ácido glutámico, antirreceptor del ácido γ-aminobutírico B)		
Cerebelitis		
Difteria		
Encefalitis japonesa B		
Encefalitis por parotiditis		
Encefalomielitis diseminada aguda		
Meningitis posbacteriana		
Mononucleosis infecciosa (infección por virus de Epstein-Barr)		
Neumonía por <i>Mycoplasma</i>		
Paraneoplásica (síndrome opsoclono-mioclono-ataxia)		
Polineuropatía infecciosa		
Poliomielitis		
Rubéola		
Síndrome de Fisher		
Tifoidea		
Tos ferina		
Tuberculosis		
Varicela		
Virus Coxsackie		
Virus ECHO		
<b>TÓXICAS</b>		
Alcohol		
Benzodiazepinas		
Carbamazepina		
Clonazepam		
Dextrometorfano		
Difenilhidantoína		
Encefalopatía saturnina		
Fenobarbital		
Neuroblastoma		
Parálisis por garrapatas		
Primidona		
<b>TRAUMÁTICAS</b>		
Edema cerebeloso agudo		
Edema agudo del lóbulo frontal		
<b>VASCULARES</b>		
Angioblastoma cerebeloso		
Embolía cerebelosa		
Enfermedad de la arteria cerebelosa posterior		
Enfermedad de von Hippel-Lindau		
Hemorragia cerebelosa		
Migraña basilar		
Trombosis cerebelosa		
Vasculitis		

Modificada de Jafar-Nejad P, Maricich SM, Zoghbi HY: The cerebellum and the hereditary ataxias. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, (eds): *Swaiman's pediatric neurology*, 5e, Philadelphia, 2012, WB Saunders, Box 67-1.

**Tabla 615.3** Causas tratables de ataxia hereditaria

TRASTORNO	ANOMALÍA METABÓLICA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DISTINTIVAS	TRATAMIENTO
Ataxia con deficiencia de vitamina E	Mutación de la proteína de transferencia de $\alpha$ -tocopherol	Ataxia, arreflexia, retinopatía	Vitamina E
Ataxia episódica familiar de tipo 1 y de tipo 2	Mutaciones del canal de potasio (KCNA1) y del canal de calcio activado por voltaje $\alpha_{1A}$ , respectivamente	Ataques episódicos, empeora con el embarazo o las píldoras anticonceptivas	Acetazolamida
Defectos de los complejos mitocondriales	Complejos I, III, IV	Encefalomielopatía	Possiblemente riboflavina, CoQ10, dicloroacetato
Defectos del ciclo de la urea	Enzimas del ciclo de la urea	Hiperamonemia	Restricción proteica, arginina, benzoato, $\alpha$ -cetoácidos
Deficiencia de piruvato deshidrogenasa	Bloqueo en E-M y en la interfase del ciclo de Krebs	Acidosis láctica, ataxia	Dieta cetógena, posiblemente dicloroacetato
Deficiencia múltiple de carboxilasas	Deficiencia de biotinidasa	Alopecia, infecciones recidivantes, aciduria orgánica variable	Biotina
Encefalomielitis diseminada aguda	Desmielinización	Hallazgos positivos en la RM	Esteroides, IgIV, rituximab
Enfermedad de Hartnup	Malabsorción de triptófano	Exantema por pelagra, ataxia intermitente	Niacina
Enfermedad de Refsum	Ácido fitánico, $\alpha$ -hidroxilasa	Retinitis pigmentaria, miocardiopatía, neuropatía hipertrófica, ictiosis	Restricción dietética de ácido fitánico
Síndrome de Bassen-Kornzweig	Abetalipoproteinemia	Acantocitosis, retinitis pigmentaria, malabsorción de lípidos	Vitamina E
Síndrome de opsoclono-mioclono-ataxia	Autoinmunitaria paraneoplásica o espontánea	Neuroblastoma o autoanticuerpos subyacentes	Esteroides, IgIV, rituximab

CoQ10, coenzima Q10; E-M, transporte de electrones mitocondrial; IgIV, inmunoglobulina intravenosa.

Modificada de Stumpf DA: The inherited ataxias, *Pediatr Neurol* 1:129-133, 1985, Table 1; y de Jafar-Nejad P, Maricich SM, Zoghbi HY: The cerebellum and the hereditary ataxias. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, (eds): *Swaiman's pediatric neurology*, 5e, Philadelphia, 2912, WB Saunders, 2012, Table 67-1.

mas, antecedentes familiares positivos, debilidad muscular y trastornos de la marcha, anomalías del tono y la fuerza, alteraciones de los reflejos tendinosos profundos, pie cavo y defectos sensitivos. Distinguir la ataxia de la disfunción vestibular puede ser difícil; sin embargo, los trastornos del laberinto suelen caracterizarse por vértigo intenso, náuseas y vómitos, vértigo posicional y una sensación profunda de inestabilidad.

Las **anomalías congénitas** de la fosa posterior, entre las cuales se encuentran la malformación de Dandy-Walker, la malformación de Chiari y el encefalocele, se manifiestan frecuentemente con ataxia debido a una destrucción o a un desarrollo anómalo del cerebelo (v. cap. 609.9). La RM es el método de elección para el estudio de las anomalías congénitas del cerebelo, el vermis y las estructuras relacionadas. La **agenesia del vermis cerebeloso** se presenta en la lactancia con hipotonía generalizada y disminución de los reflejos tendinosos profundos. El retraso de los hitos motores y la ataxia del tronco son típicos. El **síndrome de Joubert** y los trastornos relacionados son trastornos autosómicos recesivos que se caracterizan por retraso del desarrollo, hipotonía, anomalías de los movimientos oculares, anomalías respiratorias y una malformación característica del cerebelo y del tronco del encéfalo que se manifiesta como el «signo de la muela» en los cortes axiales de la RM. Las mutaciones en más de 21 genes diferentes se asocian con el síndrome de Joubert, pero solo alrededor del 50% de los casos tienen una mutación causal demostrada.

Las principales **causas infecciosas o postinfecciosas de ataxia** incluyen la ataxia cerebelosa aguda, cerebelitis infecciosa y laberintitis aguda. La **ataxia cerebelosa aguda** aparece fundamentalmente en niños de 1-3 años y su diagnóstico es de exclusión. El trastorno suele aparecer 2-3 semanas después de una enfermedad viral, como el virus de la varicela o infección por virus Coxsackie e échovirus. Se piensa que representa una respuesta autoinmune frente al virus que produce una afectación del cerebelo (v. cap. 621). Su inicio es súbito de forma característica y la ataxia del tronco puede ser tan intensa que impide al niño ponerse de pie o sentarse. Al principio pueden existir vómitos, pero no hay fiebre ni rigidez de nuca debido a la falta de afectación meníngea. Puede haber un nistagmo horizontal, aproximadamente, en el 50% de los casos y, si el niño ya habla, la disartria puede ser llamativa. El examen del líquido cefalorraquídeo suele ser normal al inicio de la ataxia, pero no es infrecuente una ligera pleocitosis linfocitaria ( $10-30/\text{mm}^3$ ). Pos-

teriormente, en su evolución, se produce una elevación moderada de la concentración de proteínas en el LCR. La ataxia suele mejorar en unas pocas semanas, pero puede persistir hasta 3 meses y, en menos casos, más tiempo. La incidencia de ataxia cerebelosa aguda parece haber disminuido con el incremento de la tasa de vacunación frente a la varicela. **El pronóstico es bueno y la recuperación suele ser completa.** Un pequeño número de pacientes tiene secuelas a largo plazo, como trastorno de conducta y del desarrollo del lenguaje, así como ataxia e incoordinación. Por el contrario, la **cerebelitis aguda** es una forma más grave de ataxia cerebelosa caracterizada por anomalías en la RM, síntomas más graves y un pronóstico peor a largo plazo. Se puede deber a agentes infecciosos, como el virus de Epstein-Barr, micoplasma, virus de la parotiditis y virus de la gripe. También pueden producirse abscesos cerebelosos con infecciones bacterianas. En muchas ocasiones, la etiología se desconoce, aunque algunos de estos casos de origen desconocido pueden deberse a una cerebelitis autoinmune. Los pacientes clínicamente pueden presentar ataxia, hipertensión intracranal por hidrocefalia obstructiva, cefalea y fiebre. La **laberintitis aguda** puede ser difícil de diferenciar de la ataxia cerebelosa aguda en los niños que están comenzando a caminar. La enfermedad se asocia a infecciones del oído medio y se caracteriza por vértigo intenso, vómitos y alteración funcional del laberinto.

Las **causas tóxicas de ataxia** incluyen el alcohol, el talio (que en ocasiones se utiliza en las casas como pesticida), el dextrometorfano y los antiepilepticos, en especial la difenilhidantoína y la carbamazepina cuando los valores séricos superan el rango terapéutico habitual.

Los **tumores cerebrales** (v. cap. 524), como los tumores del cerebelo y del lóbulo frontal, pueden manifestarse con ataxia. Los tumores cerebelosos provocan ataxia debido a una alteración directa de la función cerebelosa o indirectamente por hipertensión intracranal debido a la compresión del cuarto ventrículo. Los tumores del lóbulo frontal pueden producir ataxia debido a la destrucción o interrupción de las fibras de asociación que conectan el lóbulo frontal con el cerebelo o por un aumento de la presión intracranal. El neuroblastoma (v. cap. 525) puede asociarse a una encefalopatía paraneoplásica, que se caracteriza por ataxia progresiva, crisis mioclónicas y opsoclono (oscilaciones arrítmicas horizontales y verticales conjugadas de los ojos).

**Tabla 615.4** Ataxias cerebelosas autosómicas recesivas

ATAXIA	CROMOSOMA	GEN	PRODUCTO GÉNICO	MECANISMO	EDAD DE INICIO (años)
Ataxia de Friedreich	9q13	X25	Frataxina	Repetición GAA	2-51
Ataxia de Friedreich 2	9p23-p11	Desconocido	Desconocido	Desconocido	5-20
ADVE	8q13	TTP1	TTPA	Mutación de aminoácido, delección, inserción	2-52
Ataxia-telangiectasia	11q22.3	ATM	ATM	Mutaciones de aminoácido y delección	Lactancia
TSAT	11q21	hMRE11	MRE11A	Mutaciones de aminoácido y delección	9-48 meses
Ataxia-apraxia ocular 1	9p13.3	APTX	Aprataxina	Mutaciones del marco de lectura, de aminoácido y de interrupción	2-18
SCAR1	9q34	SETX	Senataxina	Mutaciones del marco de lectura, de aminoácido y de interrupción	9-22
SCAR2	9q34-qter	Desconocido	Desconocido	Desconocido	Congénita
SCAR3	6p23-p21	Desconocido	Desconocido	Desconocido	3-52
SCAR4	1p36	Desconocido	Desconocido	Desconocido	23-39
SCAR5	15q24-q26	Desconocido	Desconocido	Desconocido	1-10
SCAR6	20q11-q13	Desconocido	Desconocido	Desconocido	Lactancia
SCAR7	11p15	Desconocido	Desconocido	Desconocido	Infancia
SCAR8	11p15	SYNE1	SYNE1	Mutación del sitio de corte y empalme, mutaciones de interrupción	17-46
SCAR9	1q41	ADCK3	ADCK3	Mutación del sitio de corte y empalme, mutaciones de aminoácido y de interrupción	3-11
Ataxia, tipo Cayman	19q13.3	ATCAY	Caytaxina	Mutación de aminoácido	Nacimiento
AECIL	10q24	C10orf2	Twinkle	Mutaciones de aminoácido y silentes	9-24 meses
Epilepsia mioclónica progresiva	21q22.3	CST6	Cistatina B	Repetición de dodecámero 5'	6-13
ARSACS	13q12	SACS	Sacsina	Mutaciones del marco de lectura y de interrupción	1-20
Trastornos congénitos de la glucosilación	Múltiple	Múltiple	Múltiple		Nacimiento

ADVE, ataxia con deficiencia de vitamina E; AECIL, ataxia espinocerebelosa de inicio infantil, ARSACS, ataxia espinocerebelosa autosómica recesiva de Charlevoix-Saguenay; SCAR, ataxia espinocerebelosa autosómica recesiva; TSAT, trastorno similar ataxia-telangiectasia.

De Jafar-Nejad P, Maricich SM, Zoghbi HY: The cerebellum and the hereditary ataxias. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, (eds): *Swaiman's pediatric neurology*, 5e, Philadelphia, 2012, WB Saunders, Table 67-2.

Varios **trastornos metabólicos** se caracterizan por ataxia, como la abetalipoproteinemia, la aciduria arginosuccínica y la enfermedad de Hartnup ([tabla 615.7](#)). La **abetalipoproteinemia** (enfermedad de Bassen-Kornzweig) es un trastorno autosómico recesivo producido por una mutación en la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (MTP). Este trastorno comienza en la infancia con esteatorrea y fallo de medro. El frotis sanguíneo muestra acantocitosis, que consiste en células rojas espiculadas. La bioquímica sérica muestra una disminución de los valores de colesterol y triglicéridos con ausencia de β-lipoproteínas. Los signos neurológicos se hacen evidentes al final de la infancia y consisten en ataxia, retinitis pigmentaria, neuropatía periférica, alteración de la sensibilidad posicional y vibratoria, debilidad muscular y discapacidad intelectual. Las concentraciones de vitamina E son indetectables en el suero de los pacientes con síntomas neurológicos. Además, la ataxia puede ser una manifestación de un **trastorno mitocondrial**; estos incluyen el MERFF (epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas), síndrome de Kearns-Sayre, mutaciones de *POLG1* y síndrome de Charlevoix-Saguenay.

Los **trastornos degenerativos** del sistema nervioso central (SNC) son un grupo importante dentro de los trastornos atáxicos en la infancia debido a sus consecuencias genéticas y a su pronóstico desfavorable. La **ataxia-telangiectasia**, un cuadro autosómico recesivo, es la ataxia degenerativa más frecuente; la ataxia suele manifestarse alrededor de los 2 años y progresa hasta impedir la deambulación en la adolescencia. Está causada por mutaciones en el gen *ATM*, localizado en el cromosoma 11q22-q23. La *ATM* es una fosfatidilinositol-3 cinasa que fosforila proteínas que intervienen en la reparación del ADN y en el control del ciclo celular. Es un hallazgo frecuente la apraxia oculomotora de la mirada horizontal, que se define por una dificultad para desplazar la mirada de un objeto a otro, lo que da lugar

a que el objetivo visual se alcance con movimientos laterales de la cabeza seguidos de una nueva fijación de los ojos. Además, a menudo se observan estrabismo, sacudida ocular hipométrica y nistagmo. La ataxia-telangiectasia puede manifestarse con corea (v. cap. 615.2) en lugar de ataxia. Las telangiectasias son evidentes en edades intermedias de la infancia en la conjuntiva bulbar, sobre el puente nasal, en los pabellones auriculares y en las superficies expuestas de las extremidades. El examen de la piel muestra una pérdida de elasticidad. Las alteraciones inmunológicas que conducen a infecciones sinusales y pulmonares frecuentes son el déficit de inmunoglobulina (Ig) A sérica y secretora, y la disminución de los niveles de IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>4</sub> e IgE en más del 50% de los pacientes. Los niños con ataxia-telangiectasia tienen un riesgo de 50 a 100 veces mayor de desarrollar tumores linforreticulares (linfoma, leucemia y enfermedad de Hodgkin) y tumores cerebrales. Otros hallazgos de laboratorio que pueden observarse son un incremento de roturas cromosómicas, sobre todo en el cromosoma 14, y una elevación de la concentración sérica de α-fetoproteína. La muerte suele producirse por infecciones o por una diseminación tumoral.

La **ataxia de Friedreich** es un trastorno autosómico recesivo que afecta a los tractos espinocerebelosos, a las columnas dorsales de la médula espinal, tractos piramidales, cerebelo y bulbo raquídeo. La mayoría de los pacientes son homocigotos para una expansión repetida del trinucleótido GAA, en una región no codificante del gen que codifica la proteína mitocondrial denominada frataxina. Las mutaciones de este gen originan un trastorno oxidativo con aumento del depósito de hierro en la mitocondria. El inicio de la ataxia es más tardío que en la ataxia-telangiectasia, pero generalmente tiene lugar antes de los 10 años. La ataxia progresó lentamente y afecta a las extremidades inferiores en mayor grado que a las superiores. La exploración mostrará una prueba de Romberg positiva; ausencia de reflejos tendinosos

**Tabla 615.5** Ataxias episódicas

ATAXIA EPISÓDICA	CROMOSOMA	GEN	PRODUCTO DEL GEN	MECANISMO	EDAD DE INICIO (años)	DURACIÓN DE LOS EPISODIOS, FRECUENCIA	CARACTERÍSTICAS
AE1	12p13	EA1	KCNA1	Canalopatía	Infancia precoz	De segundos a minutos pueden ser varios al día	Ataxia, desencadenada por ejercicio, fiebre, estrés, movimiento súbito
AE2/MHF	19p13	CACNA1A	Cav2.1	Canalopatía: mutaciones de aminoácido o sin sentido, delección	4-30	De minutos a días	Ataxia, migraña, características oculares; nistagmo interictal, ataxia, epilepsia Responde a acetazolamida
AE3	1q42	Desconocido	Desconocido	Desconocido	1-42	De 1 min a 6 horas	Vértigo, desequilibrio, <i>tinnitus</i> , diplopía Responde a acetazolamida
AE4	Desconocido	Desconocido	Desconocido	Desconocido	23-42	Cortos; pueden evolucionar a constantes	Vértigo, náuseas, <i>tinnitus</i> , nistagmo horizontal, oscilopsia; desencadenada por el sentido de movimiento visual
AE5	2q22-q23	CACNB4	CACNB4	Canalopatía: mutaciones de aminoácido o sin sentido, delección	Juvenil	Horas	Ataxia; misma mutación en familia alemana con epilepsia generalizada sin ataxia
AE6	5p13	SLC1A3	EAAT1	Mutación de aminoácido	5	De horas a días	Ataxia progresiva, crisis, hemiplejía
AE7	19q13	Desconocido	Desconocido	Desconocido	<20	De horas a días; desde una al mes hasta una al año	Debilidad, disartria
AE8	1p36-p34	Desconocido	Desconocido	Desconocido	2	De minutos a horas; desde dos al día hasta dos al mes	Ataxia, debilidad, disartria, temblor intencional persistente

De Jafar-Nejad P, Maricich SM, Zoghbi H: The cerebellum and the hereditary ataxias. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, et al (eds): *Swaiman's pediatric neurology*, 6e, Philadelphia, 2018, WB Saunders, Table 91-4.

**Tabla 615.6** Ataxias espásticas hereditarias

ATAXIA ESPÁSTICA (MIM#)	GEN	MODO DE HERENCIA	EDAD DE INICIO (AÑOS)	CARACTERÍSTICAS
SPAX1 (108600)	VAMP1		10-20 años	Espasticidad crural progresiva, disartria, alteraciones de la motilidad ocular
SPAX2 (611302)	KIF1C		1-16 años	Caidas frecuentes, ataxia, temblor cefálico, hiperreflexia, fasciculaciones
SPAX3/ARSAL (611390)	MARS2	AR	2-59 años; media: 15 años	Ataxia y espasticidad
SPAX4 (613672)	MTPAP	AR	Infancia temprana	Ataxia, paraparesia espástica, disartria, atrofia óptica, hipertonia de miembro superior
SPAX5 (614487)	AFG3L2	AR	Infancia	Espasticidad, ataxia, apraxia oculomotora, distonía, epilepsia mioclónica
SPAX6/SACS/ARCSACS (270660)	SACS	AR	Infancia	Espasticidad y ataxia, curso muy lento, detiene la progresión a la edad de 20 años
SPAX7	Desconocido	AD	De la infancia a 20 años	Ataxia simétrica, disartria, signos piramidales, atrofia óptica
SPAR (607565)	Desconocido	—	15-35 años	Comienzo más tardío: paraplejia espástica Comienzo precoz: + ataxia, retraso mental

De Jafar-Nejad P, Maricich SM, Zoghbi H: The cerebellum and the hereditary ataxias. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, et al (eds): *Swaiman's pediatric neurology*, 6e, Philadelphia, 2018, WB Saunders, Table 91-5.

Tabla 615.7

Trastornos genéticos y metabólicos que puede producir un síndrome espástico-atáxico

	EDAD DE INICIO	TRATAMIENTO DISPONIBLE	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS, ADEMÁS DE LAS PRUEBAS METABÓLICAS	MODO DE HERENCIA	GENES
Abetalipoproteinemia (MIM #200100)	I	Sí	Perfil lipídico en sangre, vitamina E	AR	MTP
Acidemia glutárica II (MIM #231680)	I	Sí	RM	AR	ETFA, ETFB, ETFDH
Aciduria 3-metilglutacónica de tipo III (MIM #258501)*	I	No	Ácidos orgánicos en orina	AR	OPA3
Adrenomieloneuropatía (MIM #300100)	A	Sí	RM médula espinal, AGCML en sangre	Ligado a X	ABCD1
Angiopatía cerebral amiloidea: demencia presenil con ataxia espástica (MIM #176500)*	A	No	RM	AD	ITM2B
Ataxia con deficiencia (primaria) de vitamina E (MIM #277460)	I	Sí	Vitamina E en sangre	AR	TTPA
Ataxia espástica de inicio infantil con atrofia óptica y retraso mental (MIM %270500)*	I	No	—	AR	Desconocido
Ataxia espástica hereditaria con miosis congénita (MIM %108650)(SPAX7)*	I	No	—	AD	Desconocido
Atrofia óptica ± sordera, oftalmoplejía, miopatía, ataxia, neuropatía (MIM #605290)*	I	No	—	AD	OPA1
CAMOS (también) SCAR5; MIM #606937)*	I	No	—	AR	ZNF592
CARASIL (MIM #600142)	A	No	RM	AR	HTRA1
Deficiencia cerebral de folato (MIM #613068)	I	Sí	Folatos en LCR	AR	FOLR1
Deficiencia de coenzima Q10 (MIM #607426)	I	Sí	—	AR	>3 genes diferentes
Enfermedad de Gaucher de tipo III (MIM #231000)	I-A	Sí	—	AR	GBA
Enfermedad de Krabbe (MIM #245200)	I-A	No	RM	AR	GALC
Gangliosidosis GM2 (MIM #272800)	A	No	RM	AR	HEXA, HEXB, GM2A
Hiperglicinemia no cetósica (MIM #605899)	I-A	Sí	Aminoácidos en LCR	AR	>3 genes diferentes
LBSL (MIM #611105)*	I-A	No	RM	AR	DARS2
Leucodistrofia de sustancia blanca evanescente (#603896)*	I	No	RM	AR	>3 genes diferentes
Leucodistrofia metacromática (MIM #250100)	I-A	Sí	RM	AR	ARSA
Leucoencefalopatía megaloencefálica con quistes subcorticales (MIM #604004)*	I	No	RM	AR	MLC1
Mujeres portadoras de EIIT1 (MIM #308350)*	A	No	—	Ligado a X	ARX
PHARC (MIM #612674)*	I	No	—	AR	ABHD12
Síndrome triple H (MIM #238970)*	I-A	Sí	Amonio en sangre, aminoácidos	AR	SLC25A15

\*OMIM.

A, inicio adulto; AGCML, ácidos grasos de cadena muy larga; CAMOS, ataxia cerebelosa con retraso mental, atrofia óptica y alteraciones cutáneas; CARASIL, arteriopatía cerebral con infartos subcorticales y leucoencefalopatía; EIIT1, encefalopatía epiléptica infantil temprana 1; I, inicio infantil; I-A, posible a todas las edades, inicio predominantemente en la adolescencia; LBSL, leucoencefalopatía con afectación troncoencefálica y medular espinal y elevación de lactato; MIM#, descripción fenotípica, bases moleculares conocidas; MIM%, descripción fenotípica o locus, bases moleculares desconocidas; PHARC, polineuropatía, sordera, ataxia, retinitis pigmentosa y cataratas; RM, RM cerebral salvo que se afirme otra; cuando está indicada la RM, puede reconocerse un patrón típico o patognomónico; triple H, hiperornitinemia-hiperamonemia-homocitrulinuria.

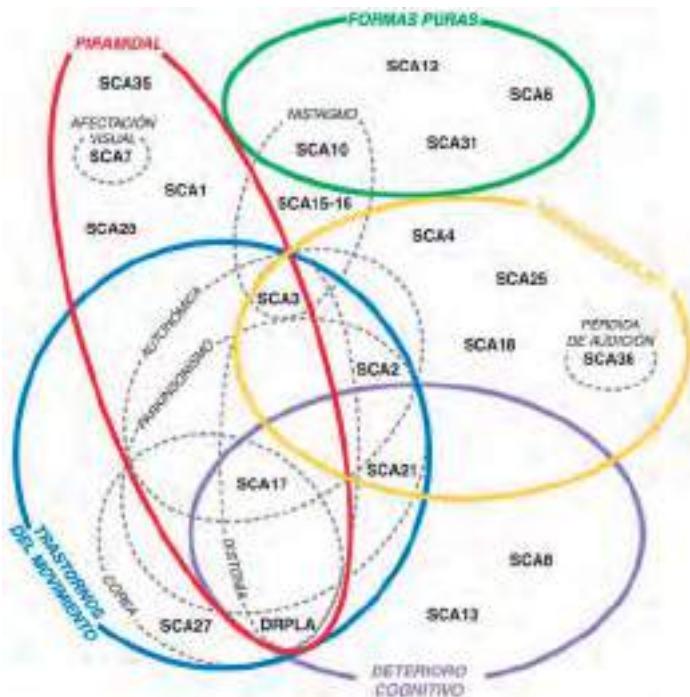
Modificada de deBot ST, Willemsen MAAP, Vermeer S, et al: Reviewing the genetic causes of spastic-ataxias, Neurology 79:1507-1514, 2012, Table 2.

profundos (sobre todo en el tobillo) y la respuesta plantar suele ser extensora (signo de Babinski). Los pacientes desarrollan una habla disátrica explosiva característica y la mayoría de los niños tiene nistagmo. Los pacientes parecen apáticos, pero no tienen afectación cognitiva. Pueden presentar una debilidad significativa de la musculatura distal de las manos y los pies. Se suele observar una marcada pérdida de la sensibilidad vibratoria y de la posición articular causada por la degeneración de los cordones posteriores. La ataxia de Friedreich también se caracteriza por alteraciones esqueléticas, como pies cavos y dedos de los pies en martillo, así como cifoescoliosis progresiva. El resultado de las pruebas neurofisiológicas, como los potenciales evocados visuales, los auditivos del tronco del encéfalo y los somatosensoriales, suele

estar alterado. La mayoría de los pacientes suele fallecer a causa de una miocardiopatía hipertrófica con progresión a insuficiencia cardiaca congestiva refractaria al tratamiento.

Hay otras formas de **ataxia espinocerebelosa** similares a la ataxia de Friedreich, pero son menos frecuentes (fig. 615.1). La **enfermedad de Roussy-Levy** se caracteriza, además de por ataxia, por atrofia de los músculos de las extremidades inferiores con un patrón de atrofia similar al observado en la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth; el **síndrome de Ramsay-Hunt** se asocia a epilepsia mioclónica.

Se conocen más de 20 variantes de ataxia espinocerebelosa de herencia dominante, algunas de las cuales pueden manifestarse en la infancia. En este



**Fig. 615.1** Organización de las ataxias espinocerebelosas (SCA) según las características clínicas principales. (De Rossi M, Perez-Lloret S, Doldan L, et al: Autosomal dominant cerebellar ataxias: a systematic review of clinical features, Eur J Neurol 21:607-615, 2014, Fig 2.)

grupo se incluye una variante asociada a repeticiones del trinucleótido CAG (poliglutamina) con expansiones microsatélites no codificantes. Las ataxias episódicas de herencia dominante causadas por una disfunción de canales de calcio o de potasio se manifiestan en forma de episodios de ataxia y debilidad muscular. Alguno de estos procesos puede responder a acetazolamida. Las **atrofias olivopontocerebelosas** de herencia dominante se caracterizan por ataxia, parálisis de pares craneales y alteraciones de la sensibilidad en la segunda o tercera década de la vida, pero pueden presentarse en la infancia con ataxia rápidamente progresiva, nistagmo, disgracia y crisis comiciales.

Otras causas de ataxia degenerativa son la **enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher**, las **ceroidolipofuscinoses neuronales** y la **gangliosidosis GM<sub>2</sub>** de comienzo tardío (v. cap. 617). Se han descrito formas de ataxia cerebelosa progresiva poco frecuentes asociadas al **déficit de vitamina E**. Se han reconocido a nivel molecular algunos casos de ataxia espinocerebelosa progresiva de herencia dominante a nivel molecular, que en ocasiones está causada por una expansión inestable de repeticiones de trinucleótidos.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## 615.2 Corea, atetosis, temblor

Jennifer A. Vermilion y Jonathan W. Mink

El término **corea**, que significa «baile» en griego, se refiere a movimientos rápidos y caóticos que cambian de una parte del cuerpo a otra. Los individuos afectados a menudo se muestran inquietos y los movimientos son aleatorios. Con frecuencia muestran impersistencia motora en la exploración neurológica y se observan signos clásicos, como «lengua en resorte» (dificultad para mantener la lengua protruida) o «puño de ordeñador» (dificultad para mantener el puño cerrado). La corea suelde producirse tanto en reposo como con el movimiento aunque ciertas acciones o posturas pueden exacerbarla. Los pacientes intentan a menudo incorporar los movimientos involuntarios, integrándolos dentro de los movimientos intencionados, haciendo que parezcan desasosegados. *La corea aumenta con el estrés y desaparece durante el sueño*. La corea se ha dividido tradicionalmente en formas primarias y secundarias; sin embargo, este esquema de clasificación de los trastornos del movimiento puede producir confusión dada la explosión reciente de descubrimientos genéticos en el campo. En su lugar puede ser más útil clasificar las causas de corea por su etiología: adquirida o hereditaria (**tablas 615.8 y 615.9**).

**Tabla 615.8** Causas de corea adquirida

### LESIONES ESTRUCTURALES DE GANGLIOS BASALES

- Ictus
- Enfermedad de moyamoya
- Malformaciones vasculares
- Hemorragia
- Parálisis cerebral coreoatetóide
- Posttransplante cardíaco (corea posbomba)
- Lesiones con efecto masa (linfoma del SNC, tumores cerebrales metastásicos)
- Placa de esclerosis múltiple
- Mielinolisis extrapontina
- Traumatismo

### TRASTORNOS PARAINFECCIOSOS Y AUTOINMUNES

- Corea de Sydenham postestreptocócica
- Corea secundaria a lupus eritematoso sistémico
- Corea secundaria a síndrome de anticuerpos antifosfolípido
- Encefalomielitis aguda diseminada
- Encefalitis antirreceptor NMDA
- Encefalitis de Rasmussen
- Corea gravidarum
- Encefalitis postinfecciosa o posvacunal
- Coreas paraneoplásicas

### TRASTORNOS INFECCIOSOS

- Encefalopatía por el VIH
- Toxoplasmosis
- Cisticercosis
- Difteria
- Endocarditis bacteriana
- Neurosífilis
- Escarlatina
- Encefalitis vírica (paperas, sarampión, varicela)

### TRASTORNOS METABÓLICOS O TÓXICOS

- Porfiria aguda intermitente
- Hiponatremia/hipernatremia
- Hipocalcemia
- Hipertiroidismo
- Hipoparatiroidismo
- Insuficiencia hepática/renal
- Envenenamiento por monóxido de carbono
- Alcohol metílico
- Tolueno
- Envenenamiento por manganeso
- Envenenamiento por mercurio
- Envenenamiento por organofosforados
- Feocromocitoma

### TRASTORNOS PSICÓGENOS

#### TRASTORNOS INDUCIDOS POR FÁRMACOS

Agentes bloqueantes de dopamina (tras la abstinencia o como un síndrome tardío)	Fenotiazinas Butirofenonas Benzamidas L-DOPA Agonistas de dopamina Anticolinérgicos Fenitoína Carbamazepina Ácido valproico Anfetaminas Metilfenidato Cocaína Cinarizina Flunarizina Verapamil Litio Baclofeno Digoxina Antidepresivos tricíclicos Ciclosporina Esteroides/anticonceptivos orales Teofilina Propofol
Fármacos antiepilépticos	
Psicoestimulantes	
Bloqueantes de los canales de calcio	
Otros	

**Tabla 615.9** Causas hereditarias de corea de inicio infantil

NOMBRE DE LA ENFERMEDAD	HERENCIA	GEN ASOCIADO	EDAD DE INICIO	MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS O PSQUIÁTRICAS	SÍNTOMAS SISTÉMICOS
COREA CARACTERÍSTICA PROMINENTE					
Ataxia-telangiectasia	AR	ATM	18 meses-3 años	Corea síntoma inicial a menudo; también tienen apraxia oculomotora, ataxia y distonía	Telangiectasias, aumento de infecciones sinopulmonares, incidencia aumentada de cáncer
Ataxia con apraxia oculomotora 1 y 2 (especialmente de tipo 1)	AR	APTX	Inicio más tarde que la ataxia-telangiectasia	Corea, distonía, apraxia oculomotora, ataxia, neuropatía distal sensitiva axonal	
Ataxia de Friedreich	AR	GAA en <i>FRDA</i>	Más allá de 2 años, habitualmente adolescentes	Ataxia de la marcha, neuropatía axonal, arreflexia, respuesta plantar extensora. Pueden tener varios movimientos (temblor, distonía, corea, mioclonía). Descritos casos de corea sin signos cerebelosos	Miocardiopatía, diabetes
Discinesias relacionadas con <i>GNAO1</i>	AR	<i>GNAO1</i>	Infancia	Balismo, corea, discinesias orofaciales; pueden producir alternativamente síndrome de Ohtahara	
Corea benigna hereditaria	AD	<i>NKX2-1</i>	Antes de los 5 años	Corea; pueden tener mioclonía, incapacidad para el aprendizaje	Patología tiroidea, patología pulmonar
Corea benigna hereditaria con o sin «mioquimia» facial	AD	<i>ADCY5</i>	De la infancia a la adolescencia tardía	Corea, sacudidas coreicas faciales (previamente denominada mioquimia); pueden tener mioclonía o distonía	Algunas comunicaciones de insuficiencia cardiaca congestiva
Corea asociada a <i>PDE10A</i>	AD o AR	<i>PDE10A</i>	AD: infancia AR: lactancia	Corea, cambios estriatales en RM en la forma AD	
Discinesias paroxísticas no cinesigénicas	AD	<i>MR1</i>	Lactancia hasta 10 años	Distonía, corea o una combinación	
Aciduria 3-metilglutacónica de tipo III (síndrome de Costeff)	AR	<i>OPA3</i>	Lactancia	Atrofia óptica bilateral y corea precoz; espasticidad, ataxia y demencia más tarde	
Cataratas congénitas, dismorfia facial y neuropatía	AR	<i>CTDP1</i>	Lactancia o infancia	Neuropatía progresiva, desarrollo psicomotor atrasado, corea leve, hipomielinización, sordera	Alteraciones esqueléticas, cara dismórfica, cataratas congénitas, microcórnea, hipogonadismo
Atrofia dentado-rubra-pálido-luisiana	AD	CAGn en <i>atrofina 1</i>	Mayoritariamente adultos aunque vista en unos pocos niños	Neurodegeneración, corea, tics, demencia, crisis, ataxia, síntomas psiquiátricos	
Enfermedad /corea de Huntington	AD	CAGn en <i>HTT</i>	Desde la adolescencia hasta la cuarta década de la vida	Inicio más joven sin corea y con parkinsonismo, pero más tarde los adolescentes pueden manifestar corea, alteraciones emocionales similares a la forma adulta	
Enfermedad de Huntington-like-3 (EHL3)	AR	Ligada al cromosoma 4p15.3	Infancia	Neurodegeneración, corea, distonía, ataxia, demencia, crisis	
Calcificación idiopática de los ganglios basales (CIGB), inicio infantil (calcinosis estrio-pálido-dentada bilateral)	AR o AD	<i>SLC20A2</i> o <i>PDGFRB</i>	Desde la lactancia hasta la segunda década de vida	Tetraplejía, corea, deterioro cognitivo grave, microcefalia, calcificaciones de ganglios basales	Muerte temprana
Coreoacantocitosis	AR	<i>VPS13A</i>	Media de edad, 20 años aunque descrita en la infancia	Síntomas psiquiátricos (p. ej., trastorno obsesivo-compulsivo) pueden preceder síntomas neurológicos Neurodegeneración, movimientos hiperclínicos progresivos (corea de extremidades, discinesias orofaciales, tics, distonía), demencia, crisis, deterioro cognitivo, polineuropatía sensitivo-motora	Acantocitosis, CK y/o transaminasas hepáticas aumentadas
Ataxia epinocerebelosa 1	AD	CAGn en <i>ATXN1</i>	Infancia	Neurodegeneración, ataxia progresiva, deterioro cognitivo leve disartria, oftalmoplejía, atrofia óptica, espasticidad, distonía o corea	

**Tabla 615.9** Causas hereditarias de corea de inicio infantil (cont.)

NOMBRE DE LA ENFERMEDAD	HERENCIA	GEN ASOCIADO	EDAD DE INICIO	MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS O PSIQUIÁTRICAS	SÍNTOMAS SISTÉMICOS
Ataxia espinocerebelosa 17	AD	CAGn o CAA n en <i>TBP</i>	Mayoritariamente adultos jóvenes aunque comunicado en algunos adolescentes	Neurodegeneración, síntomas psiquiátricos (depresión, alucinaciones), signos de liberación frontal, corea, distonía y parkinsonismo; puede haber alteraciones de la motilidad ocular	
Síndrome de Leigh	Ligado a X	<i>PDHA1</i>	Lactancia o infancia	Neurodegeneración, retraso psicomotor, hipotonía y pueden ser prominentes, corea y otros movimientos hiperkinéticos, progresan a problemas de alimentación y deglución, nistagmo, oftalmoplejía, atrofia óptica, crisis Lesiones en los ganglios basales, cerebro, cerebelo, médula espinal	Acidosis láctica, insuficiencia respiratoria
Hiperglicinemia no cetósica (encefalopatía por glicina)	AR	<i>GLDC</i> , <i>GCST</i> , o <i>GCSH</i>	Neonatos/lactantes	Hipotonía, epilepsia mioclónica grave, deterioro cognitivo profundo, inquietud	Hiper glucemia
Necrosis estriatal bilateral infantil	AR	<i>NUP62</i>	Lactancia	Regresión del desarrollo, discapacidad intelectual, nistagmo pendular, atrofia óptica, disfagia, distonía, coreoatetosis, espasticidad y atrofia estriatal bilateral grave	
<b>COREA A VECES PRESENTE</b>					
Ataxia espinocerebelosa 7	AD	CAGn en <i>ATXN7</i>	Infancia	Trastorno neurodegenerativo mitocondrial, ataxia progresiva, disartria, disfagia, atrofia óptica, oftalmoplejía, espasticidad, puede haber distonía o corea	Degeneración retiniana
Enfermedad de Wilson	AR	<i>ATP7B</i>	Desde los 12 años hasta principio de los 20	Disartria, sialorrea, dismotilidad faríngea, torpeza, temblor («batiendo alas»), síntomas psiquiátricos (deterioro en la escuela, ansiedad, depresión, psicosis); corea y distonía variable	Disfunción hepática (hepatomegalia asimétrica, hepatitis aguda transitoria o fulminante), anillos corneales de Kayser-Fleischer
Enfermedad de Lesch-Nyhan	Ligado a X	<i>HPRT</i>	Infancia temprana	Conductas autolesivas, discapacidad intelectual, motora, signos piramidales, distonía superpuesta a hipotonía, puede haber corea o balismo, motilidad ocular anormal	Hiperuricemia, nefrolitiasis, gota
Neurodegeneración asociada a pantoteno cinasa (PKAN), forma clásica	AR	<i>PANK2</i>	Antes de los 6 años (en el inicio clásico)	Dificultades motoras progresivas, cambios de personalidad, deterioro cognitivo, disartria, espasticidad; más tarde inicio de movimientos (distonía lo más común, también pueden estar presente corea o temblor); signos del «ojo de tigre» en la RM cerebral	Degeneración retiniana pigmentaria, acantocitosis
Discinesia paroxística cinesigénica (DPC)	AD	<i>PRRT2</i>	1-20 años	Episodios cortos desencadenados por movimientos súbitos; la distonía es el movimiento más común, pero puede haber corea	
Hiperfenilalaninemia dependiente de biopterina (grupo de trastornos)	Habitualmente AR	Múltiples causas genéticas	Neonato	Al principio, hipotónico con succión pobre, movimientos disminuidos y microcefalia; meses más tarde, crisis oculógiras, dificultades deglutorias, movimientos hipo e hiperkinéticos variables, crisis, deterioro cognitivo	Nivel de fenilalanina elevado al nacer. Síntomas autónomos empiezan varios meses después
Aciduria glutárica	AR	<i>GCDH</i>	Primeros 6 meses	Hipotonía y temblores al nacer; a los 6-18 meses, movimientos hiperkinéticos progresivos (distonía, coreoatetosis); puede haber crisis	

**Tabla 615.9** Causas hereditarias de corea de inicio infantil (cont.)

NOMBRE DE LA ENFERMEDAD	HERENCIA	GEN ASOCIADO	EDAD DE INICIO	MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS O PSQUIÁTRICAS	SÍNTOMAS SISTÉMICOS
Hemiplejia alternante de la infancia	AR	ATP1A-3	Neonato <18 meses	Episodios transitorios alternantes de hemiplejía/hemiparesia, ataques distónicos, movimientos oculares paroxísticos anormales, crisis, episodios de disfunción autonómica; entre ataques puede haber ataxia, distonía y/o coreoatetosis; la mayoría tienen discapacidad intelectual	
Deficiencia de semialdehído de succinato deshidrogenasa	AR	ALDH5A	De la lactancia a la infancia precoz	Discapacidad intelectual, disfunción del lenguaje pronunciada, rasgos autistas, hipotonía, agresión, ataxia, ansiedad, alucinaciones, puede haber coreoatetosis	

La **corea de Sydenham** (baile de san Vito) es la forma de corea adquirida más frecuente en la infancia. Aparece en el 10-20% de los pacientes con **fiebre reumática aguda**, normalmente semanas o meses después de una infección por estreptococo  $\beta$ -hemolítico del grupo A (v. cap. 178). La incidencia máxima se alcanza entre los 8 y los 9 años, con un predominio femenino 2:1. Hay pruebas sólidas de que los estreptococos  $\beta$ -hemolíticos del grupo A favorecen la génesis de anticuerpos polirreactivos o de reactividad cruzada a través de un mimetismo molecular entre el estreptococo y los antígenos del huésped. Específicamente, los anticuerpos contra el epítopo N-acetyl- $\beta$ -d-glucosamina (GlcNAc) de los hidratos de carbono del estreptococo del grupo A se dirigen contra la  $\beta$ -tubulina intracelular y el lisogangliósido extracelular GM<sub>1</sub> en preparados de núcleo caudado y putamen de seres humanos. Estos anticuerpos también son capaces de dirigir la activación de la proteína cinasa II dependiente de calcio y calmodulina, que puede ser la responsable de las manifestaciones neurológicas de la corea de Sydenham al aumentar la liberación de dopamina en la sinapsis.

Las principales manifestaciones clínicas de la corea de Sydenham consisten en corea, hipotonía y labilidad emocional. El inicio suele desarrollarse en un periodo de horas a días, pero puede ser más abrupto. Generalmente, la corea es generalizada aunque con frecuencia asimétrica; no obstante, hasta en el 20% de los casos se manifiesta como hemicorea. A menudo, los padres describen al niño como con aspecto torpe y describen que se le caen los objetos mientras está en vigilia, cesando los movimientos con el sueño. La hipotonía se pone de manifiesto con el *signo pronador* (los brazos y las palmas de las manos giran hacia fuera cuando se mantienen por encima de la cabeza) y la *mano coreica* (concavidad de la mano extendida por flexión de la muñeca con extensión de los dedos). Cuando la corea y la hipotonía son intensas, el niño puede ser incapaz de alimentarse, vestirse o caminar sin ayuda. El lenguaje generalmente está afectado y en ocasiones es ininteligible. Son característicos los periodos de llanto incontrolable y los cambios bruscos de humor que pueden preceder a las alteraciones motoras. Los pacientes también pueden mostrar inatención, ansiedad, síntomas obsesivo-compulsivos, paranoia y aversión a hablar.

La corea de Sydenham es un diagnóstico clínico; la combinación de la determinación de la concentración sérica de anticuerpos antiestreptolisina O en la fase aguda y en la de convalecencia puede ayudar a confirmar una infección estreptocócica aguda. No puede descartarse el diagnóstico aunque no se observe un incremento de la concentración. En todos los pacientes con corea de Sydenham se debe investigar una posible afectación cardiológica e instaurar una profilaxis antibiótica a largo plazo (p. ej., penicilina G benzatina, de 0,6 a 1,2 millones de UI por vía intramuscular cada 4 semanas, o penicilina V, 250 mg/12 h por vía oral) para disminuir el riesgo de una cardiopatía reumática con la recidiva; esto deberá continuarse hasta que el paciente tenga 21 años. En los pacientes con corea invalidante, las opciones terapéuticas consisten en valproato, carbamazepina y antagonistas de los receptores dopaminérgicos. Históricamente, los datos sobre la eficacia de la prednisona, la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) u otros inmunomoduladores han sido contradictorios, por lo que resulta difícil recomendar su uso rutinario. En un estudio aleatorizado a doble ciego de 37 niños con corea de Sydenham en el que se comparaba la administración de una dosis alta de prednisona (2 mg/kg/día, con un máximo de 60 mg) durante 4 semanas frente a la administración de un placebo, se comprobó que los corticoides disminuían significativamente el tiempo en alcanzar la remisión (54,3 días frente a 119,9 en los controles). Un ensayo clínico controlado aleatorizado

de IGIV y plasmaféresis demostró una disminución global de la gravedad de la corea en los grupos de IGIV y plasmaféresis a 1 mes de seguimiento. Un estudio no ciego en Sudáfrica comparó IGIV con tratamiento estándar (penicilina y haloperidol) y mostró una mejoría en las escalas evolutivas hasta los 6 meses. Sin embargo, no hay evidencia de que la prednisona, IGIV o plasmaféresis modifiquen la tasa de recidiva o el pronóstico a largo plazo.

La corea de Sydenham suele resolverse espontáneamente en 1 año, aunque los síntomas pueden recurrir en el 20% de pacientes, aproximadamente, a pesar de la profilaxis con penicilina. La recurrencia remota de la corea es infrecuente, pero puede deberse a infecciones estreptocócicas, embarazo (**corea gravídica**) o uso de anticonceptivos orales.

Aunque con mucha menor frecuencia que la corea de Sydenham, el **lupus eritematoso sistémico (LES)** y el **síndrome de anticuerpo antifosfolípido (SAF)** (v. cap. 183) son una causa bien conocida de corea en los niños. En algunos casos, la corea puede ser el signo de presentación de estos trastornos y pueden ser indistinguibles clínicamente de una corea de Sydenham. En un estudio retrospectivo reciente de una serie pediátrica a gran escala se examinó la prevalencia de anticuerpos antifosfolípido y su asociación a síntomas neuropsiquiátricos. Se observó una asociación significativa entre la presencia persistente de anticoagulante lúpico y la corea; sin embargo, solo 2 de los 137 pacientes de la cohorte tenían corea. No obstante, en un niño con corea de causa desconocida debe investigarse la presencia de anticuerpos antifosfolípido.

Otras causas de corea adquirida incluyen alteraciones metabólicas (hipertiroidismo, hipoparatiroidismo), infecciosas (enfermedad de Lyme), inmunomedidas (síndrome de anticuerpo antirreceptor de N-metil-d-aspartato), vasculares (ictus, enfermedad de moyamoya, corea posbombeo), trastornos degenerativos hereditarios (enfermedad de Wilson) y fármacos (v. tabla 615.8). Aunque la corea es un síntoma característico de la enfermedad de Huntington en los adultos, los niños que desarrollan esta enfermedad suelen manifestar rigidez y bradicinesia (**variante de Westphal**) o distonía en lugar de corea.

Se han producido avances notables en el reconocimiento de los puntales genéticos de varias enfermedades que se manifiestan con corea. Aunque algunas entidades se presentan fundamentalmente con corea, otras tienen múltiples manifestaciones neurológicas, psiquiátricas y sistémicas diferentes que acompañan al trastorno del movimiento (v. tabla 615.9). Por ejemplo la **corea hereditaria benigna** es una causa relativamente rara de corea en la infancia. Se presenta característicamente antes de los 5 años; la corea es estable o muy lentamente progresiva al inicio. Tiende a mejorar en la infancia tardía hasta la edad de adulto joven y con frecuencia remite en la edad adulta media. Con mayor frecuencia es secundaria a una mutación en el gen *NKX2-1*, el cual codifica la proteína factor de transcripción tiroidea 1 (TTF1). La mayoría de los pacientes (80%) también tienen afectación pulmonar, tiroidea o de ambos. Aunque se considera que los niños son cognitivamente normales, hay comunicaciones de una incidencia aumentada de trastornos del aprendizaje y TDAH en esta población. El gen *ADCY5*, que codifica una adenilciclasa, se ha asociado a una forma de corea familiar benigna de inicio con movimientos paroxísticos que comienzan en cualquier momento desde la lactancia hasta la adolescencia tardía. La corea es el movimiento descrito con mayor frecuencia, aunque también hay comunicaciones de movimientos mioclónicos o distónicos. Se ha asociado frecuentemente a movimientos faciales coreicos que previamente fueron considerados como mioquimia facial (conocida como **discinesia familiar con mioquimia facial**). Curio-

samente, los movimientos en esta entidad pueden persistir durante el sueño. Los síntomas pueden fluctuar de tal modo que la corea puede ser paroxística; tienden a empeorar con acciones específicas y con ansiedad. Estos pacientes también tienden a permanecer estables o con un curso lentamente progresivo que tiende a estabilizarse e, incluso, a mejorar a edades medias. No se ha asociado a patología tiroidea o pulmonar; sin embargo, se ha comunicado insuficiencia cardíaca congestiva en cinco pacientes. Aunque estas entidades se denominan benignas, estos movimientos pueden ser dis-capacitantes y progresivos en algunos pacientes. Por consiguiente, algunos pacientes pueden requerir tratamiento sintomático. Aunque no hay ningún tratamiento probado en estas entidades, hay informes sobre el beneficio de bloqueantes del receptor de dopamina o de agentes agotadores. En unos pocos casos, se han observado beneficios con dosis bajas de levodopa. Se ha descrito una corea de inicio infantil pura, benigna, no progresiva en unos pocos pacientes asociada a mutaciones del gen *PDE10A*, que codifica una fosfodiesterasa. Los niños con mutaciones dominantes *de novo* presentan de forma característica hiperintensidades simétricas en T2 a nivel bilateral del estriado en los escáneres mediante RM cerebral. Se ha descrito en los niños con mutaciones homocigóticas recesivas un inicio a una edad más temprana y un curso clínico más grave.

Las discinesias paroxísticas pueden presentarse con corea o distonía, o ambas; sin embargo, la corea se asocia más frecuentemente a una **discinesia paroxística no cinesigénica (DPNC)**. Este trastorno se presenta en la primera década de la vida, aproximadamente una tercera parte de los pacientes manifiestan síntomas en el primer año de vida. Los pacientes tienen, con frecuencia, tanto corea como distonía, aunque algunos pacientes solo presentan distonía. Los episodios pueden durar de minutos a horas, y los niños están normales entre episodios. Los episodios no se desencadenan por movimientos súbitos aunque pueden precipitarse por alcohol, cafeína o estrés emocional. Alrededor de la mitad de los pacientes refieren una sensación premonitoria o una sensación de ansiedad previa al episodio. Aunque se han implicado varios genes en este trastorno, el gen *MR-1* se asocia con mayor frecuencia a la DPNC. A menudo, los pacientes responden a benzodiazepinas.

Algunos trastornos hereditarios clasificados como síndromes atáxicos también manifiestan una corea significativa. Por ejemplo, la **ataxia-telangiectasia** aparece característicamente como un trastorno del movimiento mixto con ataxia, distonía y corea en la infancia temprana (de los 18 meses a los 3 años). Estos síntomas aparecen antes de la aparición de telangiectasias. A lo largo del tiempo, los niños tienen una progresión de la afectación apendicular y de la marcha, y habitualmente dejan de caminar en la infancia. Los niños también pueden presentar apraxia oculomotora (dificultad para iniciar movimientos oculares rápidos horizontales y verticales). La ataxia-telangiectasia es un trastorno autosómico recesivo secundario a mutaciones del gen *ATM*. Puesto que este gen codifica una proteína implicada en los mecanismos de reparación del ADN, los niños afectados tienen un riesgo aumentado de infecciones sinopulmonares y de neoplasias linforreticulares. Cuando se sospecha la enfermedad, el estudio inicial implica la determinación del nivel de  $\alpha$ -fetoproteína (AFP), que está anormalmente elevado en esta población. La **ataxia con apraxia oculomotora de tipo 1 (AOA1)** también se asocia a un trastorno mixto del movimiento y es debido a mutaciones del gen *APTX*, que codifica la proteína ataxina. Hasta el 80% de los niños tienen corea y distonía como síntomas iniciales. Otros síntomas neurológicos incluyen apraxia oculomotora, ataxia y una neuropatía sensitiva axonal distal. El trastorno del movimiento tiende a ser de mayor gravedad en la fase temprana de la enfermedad y mejora a medida que progresa la enfermedad. Al contrario que en la ataxia-telangiectasia, el trastorno no se asocia a hallazgos cutáneos o a un aumento en la incidencia de cáncer.

La corea también puede ser una manifestación principal en niños de condiciones hereditarias que tienen un curso progresivo, grave. Por ejemplo, la **hipoplásia pontocerebelosa de tipo 2A (HPC-2A)** se asocia a corea presente desde edades jóvenes. En la evolución natural de 33 niños con este trastorno, la mayoría tuvo corea en los primeros 6 meses de vida. La HPC-2A se asocia a microcefalia adquirida, discinesias extrapiramidales y espasticidad. Estos niños tienen un retraso psicomotor significativo con fallecimiento temprano. Aunque se han implicado varios genes en las distintas formas de hipoplásia pontocerebelosa, la HPC-2A se asocia a mutaciones en el gen *TSEN54*, que codifica una proteína implicada en el empalme del ARNt. Las mutaciones en el gen *GNAO1*, que codifica la subunidad alfa de las proteínas G, se ha descrito como causante de una trastorno del movimiento particular en los niños afectados. Este gen ha sido descrito previamente como una causa de la encefalopatía epiléptica infantil temprana (**síndrome de Ohtahara**). No obstante, los niños afectados en su lugar muestran hipotonía, trastorno del desarrollo sin epilepsia y un trastorno del movimiento caracterizado por corea y balismo en la primera década de la vida. La corea tiende a comenzar de forma aguda durante una enfermedad. Algunos niños con mutaciones

de *GNAO1* tienen un trastorno del movimiento grave sin crisis. Las discinesias orofaciales son habituales. A menudo, los niños tienen períodos de exacerbaciones de los movimientos que pueden acompañarse de cambios autonómicos. Estos movimientos pueden ser refractarios al tratamiento y conducir a la muerte de dos de los niños descritos en este estudio. La estimulación cerebral profunda ha sido propuesta como un tratamiento potencial para estos niños médicalemente refractarios.

La **atetosis** se caracteriza por movimientos lentos, continuos, retorcidos que afectan repetidamente a la(s) misma(s) parte(s) del cuerpo, generalmente la parte distal de las extremidades, la cara, el cuello o el tronco. Al igual que la corea, la atetosis puede aparecer en reposo y a menudo se agrava por los movimientos voluntarios. Puesto que la atetosis suele coincidir con otros trastornos del movimiento, como corea (**coreoatetosis**) y distonía, a menudo resulta difícil distinguir cada entidad independientemente. La coreoatetosis se asocia a la parálisis cerebral, a la encefalopatía bilirrubinica y a otras lesiones de los ganglios basales; por tanto, suele verse asociada a **rigidez**, es decir, a un aumento del tono muscular de la misma intensidad en los músculos flexores y en los extensores independientemente de la dirección y de la velocidad del movimiento. Debe diferenciarse de la **espasticidad**, una variante de hipertonía dependiente de la velocidad («en navaja») que se aprecia con las disfunciones de la motoneurona superior. Al igual que en la corea, la atetosis y la coreoatetosis pueden verse también con lesiones hipóxico-isquémicas y con antagonistas dopaminérgicos.

El **temblor** es un movimiento rítmico y oscilatorio alrededor de un punto o un plano central como consecuencia de la acción de los músculos antagonistas. Puede afectar a las extremidades, a la cabeza, al tronco o la voz, y puede clasificarse según su frecuencia (lento [4 Hz], intermedio [4-7 Hz] y rápido [ $>7$  Hz]) y según el contexto en el que es más evidente. El **temblor de reposo** es máximo cuando la zona afectada del cuerpo está inactiva y apoyada contra la gravedad, mientras que el **temblor postural** es más notable cuando el paciente mantiene una posición en contra de la gravedad. El **temblor de acción** se produce al realizar una actividad voluntaria y puede dividirse en **temblor cinético simple**, que se produce al mover una extremidad, y **temblor intencionado**, que se produce cuando el paciente dirige una extremidad hacia un objetivo, y es característico de afectación cerebelosa.

El **temblor esencial (TE)** es el trastorno del movimiento más frecuente en los adultos y el 50% de las personas diagnosticadas de TE manifiesta un inicio durante la infancia; por tanto, el TE puede ser el trastorno por temblor más frecuente también en la población pediátrica. La experiencia clínica en los trastornos del movimiento pediátricos sugiere que el TE es más frecuente en la población infantil de lo que sugieren los estudios publicados. Se trata de un cuadro autosómico dominante con una expresión variable, pero de penetrancia completa a los 60 años. Aunque no se conoce en detalle la genética del TE, se han relacionado con este cuadro al menos tres genes diferentes (*EMT1* en el cromosoma 3q13, *EMT2* en el cromosoma 2p22-25, *EMT3* en el cromosoma 6p23, *EMT4* en el cromosoma 16p11.2 y *EMT5* en el cromosoma 11q14.1). Además, los polimorfismos en el gen *LINGO1* (también conocido como *LRRN6A*) en el cromosoma 15q24 se han asociado a TE. Basándose en estudios de imagen funcional, parece que el defecto se localiza en los circuitos cerebelosos.

El TE se caracteriza por un temblor postural con una frecuencia de 4-9 Hz, bilateral y lentamente progresivo, que afecta a las extremidades superiores y que aparece en ausencia de otras causas conocidas de temblor. Es frecuente observar una asimetría leve, pero el TE rara vez es unilateral. Puede agravarse con acciones, como tratar de verter agua de una copa a otra. Los adultos afectados pueden referir antecedentes de mejoría con la ingesta de etanol. En la bibliografía sobre adultos existe un consenso sobre los criterios diagnósticos; sin embargo, no hay criterios específicos en niños. Al contrario que en los adultos, los niños no requieren una duración de los síntomas de 5 años para establecer el diagnóstico de un TE. La mayoría de los niños pequeños acuden para ser evaluados una vez que un progenitor, profesor o terapeuta aprecia la existencia de un temblor, más que porque el temblor cause alguna discapacidad. La mayoría de los niños con TE no requieren un tratamiento farmacológico. Si tienen dificultades para escribir o para alimentarse por sí mismos, puede ser de utilidad la terapia ocupacional y/o la aplicación de dispositivos de ayuda, como pesos en las muñecas o cubiertos pesados. Los adolescentes suelen referir más deterioro como consecuencia del TE. Los adolescentes que necesitan farmacoterapia suelen responder a los mismos medicamentos que los adultos, como el propranolol y la primidona. El propranolol, que por lo general se considera un tratamiento de primera línea, puede iniciarse a una dosis de 20-40 mg al día, ajustándola en función de sus efectos, y la mayoría de los pacientes responde a dosis de 60-80 mg/día. No debe usarse en pacientes con hiperreactividad de las vías respiratorias. La dosis inicial de primidona es de 12,5-25 mg a la hora de acostarse, aumentándola gradualmente con una dosificación dos veces al día. La mayoría de los pacientes responde a dosis de 50-200 mg/día. Otras opciones terapéuticas

para el TE mencionadas para adultos en la bibliografía son el atenolol, la gabapentina, la pregabalina, el topiramato y el alprazolam. Los tratamientos quirúrgicos, por lo general reservados para los adultos con temblor dis-capacitante refractario al tratamiento médico, consisten en estimulación cerebral profunda del tálamo y la talamotomía unilateral.

El **temblor fisiológico exagerado** es una de las etiologías más comunes de temblor en adolescentes. Este temblor aparece en gente sana y se caracteriza por una temblor de manos simétrico que a menudo es de mayor frecuencia y menor amplitud que el del TE. Los desencadenantes incluyen estrés emocional, fatiga, fiebre, hambre y levantarse tras el sueño. Las sustancias como la cafeína pueden potenciar un temblor. Los objetos pesados pueden disminuir la frecuencia del temblor.

En niños de 3-7 años, las dificultades de coordinación debidas a un **retraso del desarrollo** pueden manifestarse con un temblor no progresivo. Muchos niños con retraso motor probablemente tengan temblor de manos y tronco que es más evidente al realizar actividades motoras finas, como dibujar, utilizar tijeras o jugar con juguetes pequeños. La anamnesis muestra frecuentemente que estos niños van por detrás de los niños que se desarrollan normalmente en términos de habilidades motoras finas y groseras, y en la articulación del habla. La exploración muestra que los movimientos tienden a ser un temblor postural o intencional de una amplitud pequeña, regular o irregular. La marcha y la carrera pueden ser torpes. No se ha establecido un tratamiento basado en la evidencia para el temblor relacionado con un retraso del desarrollo, sin embargo, la derivación a terapia ocupacional puede ayudar a identificar las estrategias que mejoran la coordinación en estos niños.

El **síndrome del temblor infantil** es un trastorno de etiología desconocida que se presenta a la edad de 6-18 meses con regresión o un desarrollo en meseta, temblor grosero y anemia. Las etiologías potenciales incluyen deficiencias de vitamina B<sub>12</sub>, hierro, zinc o magnesio.

Hay muchas otras causas secundarias de temblor infantil (**tabla 615.10**). El **temblor de Holmes**, denominado antiguamente temblor mesencefálico

**Tabla 615.10** Causas seleccionadas de temblor en la infancia

#### TEMBOLORES BENIGNOS

- Incremento del temblor fisiológico
- Retraso del desarrollo
- Crisis de estremecimiento
- Agitación
- Spasmus nutans

#### TEMBOLORES POR LESIÓN ESTÁTICA/ESTRUCTURALES

- Malformación cerebelosa
- Ictus (sobre todo en el mesencéfalo o en el cerebelo)
- Esclerosis múltiple

#### TEMBOLORES HEREDITARIOS/DEGENERATIVOS

- Temblor familiar esencial
- Premutación del cromosoma X frágil
- Enfermedad de Wilson
- Enfermedad de Huntington
- Parkinsonismo juvenil (el temblor es infrecuente)
- Degeneración nigropálida

#### TEMBOLORES METABÓLICOS

- Hipertiroidismo
- Estados hiperadrenérgicos (como feocromocitoma y neuroblastoma)
- Hipomagnesemia
- Hipocalcemia
- Hipoglucemia
- Encefalopatía hepática
- Déficit de vitamina B<sub>12</sub>
- Errores congénitos del metabolismo
- Trastornos mitocondriales

#### FÁRMACOS/TOXINAS

- Valproato, difenilhidantoína, carbamazepina, lamotrigina, gabapentina, litio, antidepresivos tricíclicos, estimulantes (cocaina, anfetamina, cafeína, tiroxina, broncodilatadores), neurolépticos, ciclosporina, tolueno, mercurio, talio, amiódarona, nicotina, plomo, manganeso, arsénico, cianuro, naftaleno, etanol, lindano, inhibidores de la recaptación de serotonina

#### NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS

#### TEMBOLORES FUNCIONALES (PSICÓGENOS)

o rúbrico, se caracteriza por una frecuencia lenta y gran amplitud, aparece en reposo y de forma intencionada. Es un temblor sintomático que suele deberse a lesiones del tronco del encéfalo, del cerebelo o del tálamo. El **temblor psicógeno** se distingue por su carácter variable, inicio y final súbito, evolución no progresiva y se asocia con tareas selectivas, pero no ocasiona una discapacidad significativa. En algunos casos, el temblor puede aparecer como una manifestación de otro trastorno del movimiento, como el temblor de una posición o una tarea específica (p. ej., temblor al escribir), el temblor distónico y el temblor mioclónico.

Durante la evaluación de un niño con temblor es importante descartar algunos trastornos metabólicos frecuentes, como desequilibrios electrolíticos y enfermedades tiroideas, valorar la ingesta de cafeína y si el niño está tomando algún medicamento que puede provocar temblor. También es de suma importancia descartar la enfermedad de Wilson en adolescentes con un temblor característico, descrito como «batido de alas», porque es un cuadro tratable.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

### 615.3 Mioclonía

Jonathan W. Mink

La mioclonía se refiere a contracciones muy breves, abruptas, involuntarias, no suprimibles, erráticas (o una interrupción de contracciones) que implican a un músculo aislado o a un grupo muscular. La rapidez de estos movimientos se describe a menudo como *similar a un shock*. En algunos casos, la mioclonía puede desencadenarse mediante un estímulo sensitivo (mioclonía refleja, el ejemplo más común es la respuesta acústica al sobreusalto en la infancia) o movimientos volitivos (mioclonía de acción). Está presente en situaciones normales y patológicas tanto epilépticas como no epilépticas. La mioclonía epiléptica se describe en el capítulo 611. La clasificación etiológica de la mioclonía se resume en la **tabla 615.11**.

La **mioclonía fisiológica** se produce en individuos sanos en contextos específicos. Incluye entidades como hipno, inicios del sueño y mioclonía del sueño. Los inicios del sueño, también conocido como mioclonía hípnica o hipnagógica, se producen durante el comienzo del sueño. A menudo se acompañan de una sensación de caída. La mioclonía del sueño (mioclonía nocturna) también es una parte de la fisiología normal del sueño. Se produce característicamente durante el sueño de movimientos oculares rápidos (REM) debido a un fallo transitorio de la inhibición del tronco del encéfalo. La mioclonía del sueño tiende a persistir a lo largo de toda la vida. No requiere tratamiento.

La **mioclonía benigna** puede aparecer asociada a etapas específicas del desarrollo. La mioclonía benigna neonatal del sueño se caracteriza por sacudidas mioclonicas repetitivas que se producen durante el sueño. La mioclonía es característicamente más distal que proximal y es más prominente en las extremidades superiores que en las inferiores. La mioclonía puede ser focal, multifocal, unilateral o bilateral. Característicamente, los movimientos se producen en grupos de sacudidas a 1-5 Hz durante un periodo de varios segundos. La mioclonía benigna neonatal del sueño comienza durante la primera semana de vida, disminuye en el segundo mes y habitualmente desaparece antes de los 6 meses. Es más probable que los movimientos se produzcan durante el sueño quieto (no REM), aunque se han descrito en todas las fases del sueño. Despertar al bebé produce un cese abrupto de los movimientos. La exploración neurológica y la evolución son normales.

También puede producirse mioclonía con la fiebre en niños por otra parte normales. Las sacudidas mioclonicas pueden ser bastante frecuentes, pero son autolimitadas, cesando cuando se resuelve la fiebre. La mioclonía febril puede ser más habitual en niños más pequeños. No se requiere tratamiento.

El **síndrome opsoclono-mioclonía (ataxia) (SOMA)** se caracteriza por una combinación de movimientos oculares involuntarios caóticos (opsoclono), mioclonía multifocal y ataxia. Característicamente comienza de forma abrupta en la infancia temprana, con mayor frecuencia antes de los 5 años. Un diagnóstico erróneo frecuente es la ataxia cerebelosa aguda (ACA) porque tanto la ACA como el SOMA tiene alteraciones subagudas, progresivas de la marcha, inestabilidad trunca y irritabilidad conductual. Los niños irritables son difíciles de explorar exhaustivamente, lo que se añade al reto de discernir entre la presencia de una mini-mioclonía multifocal y una mioclonía de acción más ataxia en un niño con SOMA frente a inestabilidad, ataxia trunca y apendicular en la ACA. En su pico, el SOMA puede producir una discapacidad marcada al niño.

El SOMA es una condición autoinmune en la que existe una circulación de células B anómalas en el sistema nervioso central. Puede seguir a una

<b>Tabla 615.11   Causas seleccionadas de mioclonía en niños</b>	
<b>CAUSAS FISIOLÓGICAS</b>	
Hipo	
Sacudidas hípnicas (inicios del sueño)	
Mioclonía nocturna (sueño)	
<b>CAUSAS DEL DESARROLLO</b>	
Mioclonía neonatal benigna del sueño	
Mioclonía benigna de la infancia temprana	
Mioclonía con fiebre	
<b>ENFERMEDADES POR DEPÓSITO</b>	
Enfermedad de Gaucher juvenil (tipo III)	
Sialidosis de tipo 1 (mioclonía-mancha roja cereza)	
Gangliosidosis GM <sub>1</sub>	
Lipofuscinosis neuronales ceroides (infantil tardía)	
<b>ENFERMEDADES DEGENERATIVAS HEREDITARIAS</b>	
Atrofia dentado-rubra-pálido-luisiana (ADRPL)	
Enfermedad de Huntington	
Ataxia mioclonía progresiva	
Síndrome de Ramsay Hunt	
Encefalopatía mioclónica temprana	
Encefalitis de Rasmussen	
<b>ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y POSTINFECCIOSAS</b>	
Meningitis (vírica o bacteriana)	
Encefalitis	
Virus de Epstein-Barr (VEB)	
Virus Coxsackie	
Influenza	
Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	
Encefalomielitis aguda diseminada (EMAD)	
<b>CAUSAS METABÓLICAS</b>	
Uremia	
Insuficiencia hepática	
Trastornos electrolíticos	
Hipoglucemia o hiperglucemias	
Aminoacidurias	
Acidurias orgánicas	
Trastornos del ciclo de la urea	
Mutaciones POLG1	
Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF)	
Encefalomiotía mitocondrial, acidosis láctica y episodios ictus-like (MELAS)	
Deficiencia de biotinidasa (generalmente epiléptico)	
Deficiencia de cobalamina (infantil)	
Síndrome de Leigh	
<b>CAUSAS TÓXICAS</b>	
Fármacos psicotrópicos (antidepresivos tricíclicos, litio, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la monoaminooxidasa, neurolépticos)	
Antibióticos (penicilina, cefalosporinas, quinolonas)	
Antiepilepticos (fenitoína, carbamazepina, lamotrigina, gabapentina, benzodiazepinas [en lactantes], vigabatrina)	
Opiáceos	
Anestésicos generales	
Fármacos antineoplásicos	
Estricnina, tolueno, plomo, monóxido de carbono, mercurio	
<b>HIPOXIA</b>	
Síndrome de Lance-Adams	
<b>CAUSAS FUNCIONALES (PSICÓGENAS)</b>	

infección viral en bastantes casos. Una gran proporción de niños (40% en una estimación) con SOMA tienen un neuroblastoma, un tumor de la cresta neural potencialmente letal (v. cap. 525). A la inversa, solo una pequeña proporción de niños con un neuroblastoma (probablemente <5%) tienen un SOMA. El inicio subagudo del SOMA y la asociación con tumores de la cresta neural apoyan una etiología autoinmune paraneoplásica. Hasta la fecha, la búsqueda intensiva de múltiples autoanticuerpos circulantes, incluidos anticuerpos contra dianas de las células de Purkinje, no ha identificado ningún anticuerpo único, presente constantemente, asociado a la enfermedad.

El SOMA es un diagnóstico clínico. En la presencia de una irritabilidad subaguda, temblor y ataxia debe considerarse un diagnóstico de SOMA y los niños diagnosticados de ACA deben continuar siendo monitorizados por la aparición de síntomas característicos de un SOMA. La presencia de opsoclonio tiene un valor predictivo positivo alto para SOMA, aunque su ausencia no tiene un valor predictivo negativo alto. Por eso, dado que el opsoclonio puede ser sutil, intermitente o tardío, los facultativos y los padres deben continuar observándolo. La RM cerebral debería ser normal y el líquido cefalorraquídeo, anodino. No se han establecido clínicamente estudios inmunológicos para este diagnóstico. La búsqueda de un neuroblastoma debería ser exhaustiva y persistente en este contexto clínico. La RM con gadolinio o la TC de tórax y abdomen con contraste tienen el rendimiento más alto. Pueden considerarse estudios de medicina nuclear mediante escáner PET con <sup>131</sup>I-MIBG (metiiodobenzilguanidina) o <sup>111</sup>In-penetreótido (ligando del receptor de somatostatina) y la recolección de orina de 24 horas para catecolaminas y la enolasa neuronal específica aunque tienen un rendimiento menor.

Se requiere un tratamiento multimodal para el SOMA. Si está relacionado con un neuroblastoma, el niño probablemente necesitará tratamientos inmunomoduladores incluso si se identifica y se reseca un tumor. Se recomiendan los protocolos con hormona adrenocorticotropa (ACTH) basados en el consenso de expertos y la experiencia clínica. Además de la ACTH, puede ser necesario el tratamiento combinado con IGIV, plasmaféresis, rituximab u otros tratamientos inmunomoduladores. También puede ser beneficioso el tratamiento farmacológico sintomático y la terapia conductual para la mioclonía, los problemas de comportamiento, agresión e insomnio. Pueden ser beneficiosos la fisioterapia, terapia ocupacional y logopedia. En la mayoría de los casos, la evolución cognitiva es subóptima.

En la tabla 615.11 se enumeran las causas de otros tipos de mioclonías.

El tratamiento de la mioclonía es sintomático y puede no ser efectivo en bastantes casos. La mioclonía cortical puede responder a benzodiazepinas y habitualmente se trata con clonazepam (aunque puede empeorar la mioclonia del sueño). A veces es útil el ácido valproico, aunque debe usarse con precaución debido a su capacidad para producir temblor como un efecto secundario, con la consiguiente confusión de los síntomas. Otros medicamentos para epilepsia, incluidos levetiracetam y zonisamida, pueden ser eficaces en algunas formas de mioclonía. La carbamazepina puede empeorar la mioclonía.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 615.4 Distonía

Shannon L. Dean y Erika U. Augustine

La distonía es un trastorno del movimiento que se caracteriza por contracciones musculares mantenidas que habitualmente producen movimientos de torsión repetitivos o posturas anormales. Las principales causas de distonía son la distonía generalizada, los fármacos, los trastornos metabólicos y la asfixia perinatal (tablas 615.12 y 615.13).

### DISTONÍAS HEREDITARIAS PRIMARIAS

La distonía generalizada primaria, también denominada distonía de torsión o *distonía muscular deformante* (DMD) está causada por diferentes alteraciones genéticas con inicio en la infancia (fig. 615.2). Una variante, que aparece en la población de judíos askenazíes, es producida por una mutación dominante en el gen *DYT1* que codifica una proteína denominada torsina A que se une a la adenosina trifosfato (ATP). El síntoma inicial de la distonía *DYT1* durante la infancia con frecuencia es una postura unilateral intermitente de una extremidad inferior que adopta una posición extendida y rotada. A la larga se pueden ver afectadas las cuatro extremidades y la musculatura axial, pero la distonía también puede quedar localizada en una extremidad. Puede haber afectación craneal en la distonía *DYT1*, pero es infrecuente en comparación con las distonías no *DYT1*. El espectro clínico es amplio, variando incluso dentro de una misma familia. Se debe considerar la posibilidad de este cuadro aunque no haya antecedentes familiares de distonía, dada la expresión clínica variable dentro de una misma familia.

Se han identificado más de una docena de loci genéticos de la distonía de torsión (*DYT1-DYT24*). Una de estas es el trastorno autosómico dominante *distonía sensible a L-dopa* (DSD, *DYT5a*), también denominada

**Tabla 615.12** Causas de distonía en la infancia

LESIÓN ESTÁTICA/TRASTORNOS ESTRUCTURALES	ENFERMEDADES METABÓLICAS
Parálisis cerebral	Aciduria glutárica de los tipos 1 y 2
Lesión hipóxica-isquémica	Deficiencias de acil-coenzima A (CoA) deshidrogenasa
Encefalopatía bilirrubínica	Distonía sensible a dopa
Traumatismo craneal	Deficiencia de L-aminoácido aromático descarboxilasa
Encefalitis	Ácido aminolevúlico deshidratasa
Tumores	Enfermedad de los ganglios basales sensible a biotina
Ictus en los ganglios basales (que puede deberse a anomalías vasculares o a varicela)	Trastornos mitocondriales
Malformaciones congénitas	Enfermedad de Wilson
<b>TRASTORNOS HEREDITARIOS/DEGENERATIVOS</b>	Deficiencia de vitamina E
DYT1 (distonía primaria de torsión, TOR1A)	Homocistinuria
DYT2 (distonía de inicio temprano con afectación craneocervical, autosómica recesiva)	Aciduria metilmalónica
DYT3 (distonía parkinsonismo ligado a X de inicio en el adulto, TAF1)	Tirosinemia
DYT4 (distonía espasmódica de inicio en el adulto, TUBB4A)	
DYT5 (distonía sensible a dopa, GCH1)	
DYT6 (distonía de torsión de inicio en el adulto con afectación craneocervical y laringea, THAP1)	
DYT7 (distonía cervical de inicio en el adulto)	
DYT8 (discinesia paroxística no cinesigénica, MR1)	
DYT10 (discinesia paroxística cinesigénica, PRRT2)	
DYT11 (mioclónia-distonía, SGCE)	
DYT12 (distonía-parkinsonismo de inicio rápido, ATP1A3)	
DYT18 (discinesia paroxística inducida por el ejercicio, SLC2A1)	
DYT23 (distonía craneocervical con temblor de extremidades, ANO3)	
Enfermedad de Fahr (a menudo causada por enfermedad hipoparatiroides)	
Neurodegeneración asociada a acumulación neuronal cerebral de hierro	
Enfermedad de Huntington (sobre todo la variante Westphal, IT15-4p16.3)	
Ataxias espinocerebelosas (SCA, incluida SCA3/enfermedad de Machado-Joseph)	
Ceroidolipofuscinosis neuronal (CLN)	
Síndrome de Rett	
Necrosis estriatal	
Enfermedad de Leigh	
Neuropatía ocular hereditaria de Leber (LHON)	
Neuroacantocitosis	
Síndrome HARP (hipoprebetalipoproteinemia, acantocitosis, retinitis pigmentosa y degeneración pálida)	
Ataxia-telangiectasia	
Mutaciones POLG1	
Enfermedad de Tay-Sachs	
Enfermedad de Sandhoff	
Niemann-Pick de tipo C	
Gangliosidosis GM <sub>1</sub>	
Neurodegeneración asociada a proteína de membrana mitocondrial (MPAN)	
Leucodistrofia metacromática (LDM)	
Enfermedad de Lesch-Nyhan	
Neurodegeneración asociada a pantotenato cinasa (PKAN)	
	<b>FÁRMACOS/TOXINAS</b>
	Fármacos neurolepticos y antieméticos (haloperidol, clorpromazina, olanzapina, risperidona, proclorperazina)
	Calcioantagonistas
	Estimulantes (anfetamina, cocaína, alcaloides ergotamínicos)
	Antiepilepticos (carbamazepina, difenilhidantoína)
	Talio
	Manganoso
	Monóxido de carbono
	Etilenglicol
	Cianuro
	Metanol
	Picadura de avispa
	<b>TRASTORNOS PAROXÍSTICOS</b>
	Coreoatetosis paroxística cinesigénica (CPC)
	Coreoatetosis paroxística no cinesigénica (CPNC)
	Distonía paroxística inducida por ejercicio (DPE)
	Migraña compleja
	Hemiplejia alterante de la infancia
	Torticolis paroxístico de la lactancia
	<b>TRASTORNOS QUE SIMULAN UNA DISTONÍA</b>
	Crisis comiciales tónicas (incluida la distonía paroxística nocturna causada por crisis nocturnas del lóbulo frontal)
	Malformación de Arnold-Chiari de tipo II
	Subluxación atlantoaxoidea
	Siringomielia
	Masa de la fosa posterior
	Malformación de la columna cervical (incluido el síndrome de Klippel-Feil)
	Desviación obliqua de la mirada con diplopía vertical causante de torsión cervical
	Artritis reumatoide juvenil
	Síndrome de Sandifer (asociado con hernia de hiato en lactantes)
	Spasmus nutans
	Tics
	Masturbación del lactante
	Espasticidad
	Miotonía
	Rigidez
	Síndrome del hombre rígido
	Síndrome de Isaac (neuromiotonía)
	Enfermedad del sobresalto (hiperekplexia)
	Síndrome neuroléptico maligno
	Herniación central con postura de descerebración/decorticación
	Distonía psicógena

De Sanger TD, Mink JW: Movement disorders. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF (eds): *Swaiman's pediatric neurology: principles and practice*, 5e, Philadelphia, 2012, WB Saunders, Box 68-2.

síndrome de Segawa. El gen de la DSD codifica la guanosina trifosfato ciclohidrolasa 1, enzima que limita el ritmo de síntesis de la tetrahidrobiopterina, que es un cofactor para la síntesis de neurotransmisores, como la dopamina y la serotonina. Así pues, la mutación genética da lugar a un déficit de dopamina. Su característica distintiva, sobre todo en adolescentes y adultos, es la fluctuación diurna: los síntomas empeoran a medida que avanza el día y pueden mejorar transitoriamente con el sueño. Los casos de inicio precoz, que suelen debutar como un retraso de la adquisición de la marcha o una marcha anómala, debido a la distonía de una de las extremidades inferiores, pueden confundirse fácilmente con una parálisis cerebral distónica. Debe señalarse que, en presencia de distonía progresiva,

de fluctuación diurna, o si se pierde una habilidad motora alcanzada previamente, debería revisarse un diagnóstico previo de parálisis cerebral. La DSD responde de forma llamativa a dosis diarias bajas de levodopa. La sensibilidad a la levodopa es un beneficio mantenido, incluso aunque el diagnóstico se retrase durante años, siempre y cuando no se hayan desarrollado contracturas. Más raramente, este trastorno está producido por una forma autosómica recesiva debido a mutaciones del gen de la tirosina hidroxilasa (*TH*).

La distonía mioclónica (DYT11), producida por mutaciones en el gen epsilon-sarcoglucano (*SCGE*), se caracteriza por una distonía que afecta a las extremidades superiores, la cabeza y el cuello, así como por movimientos

Tabla 615.13 Ejemplos de distonía primaria y secundaria en la infancia

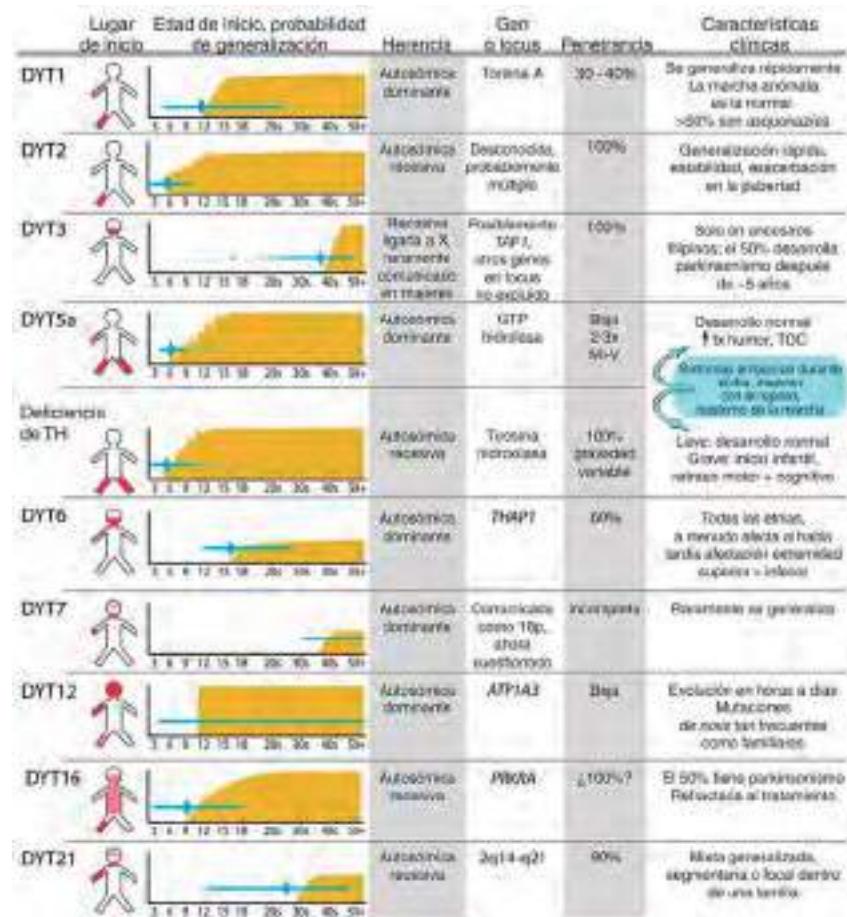
DIAGNÓSTICO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ADICIONALES	DIAGNÓSTICO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ADICIONALES
Aciduria glutárica de tipo 1	Macrocefalia Crisis encefalopáticas RM: necrosis del estriado	Neurodegeneración con acúmulo de hierro cerebral	Deterioro cognitivo Degeneración pigmentaria retiniana, atrofia óptica
Ataxia espinocerebelosa 17 (SCA17)	Ataxia Demencia, síntomas psiquiátricos Parkinsonismo	Querníctero (encefalopatía bilirrubínica)	Ictericia en la lactancia Hipoacusia Deterioro de la mirada hacia arriba Displasia del esmalte RM: lesiones hiperintensas en el globo pálido
Déficit de la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (DDAAA)	Retraso del desarrollo Crisis oculógiras Disfunción autonómica Hipotonía	Síndrome de Aicardi-Goutières	Encefalopatía, regresión del neurodesarrollo Microcefalia adquirida Pirexias estériles Lesiones en los dedos, orejas (eritema pernio) Epilepsia TC: calcificación de los ganglios basales
Déficit de tirosina hidroxilasa	Encefalopatía de la lactancia, hipotonía Crisis oculógiras, ptosis Síntomas autónomos Menos fluctuación diurna que la DSD	Síndrome de distonía-sordera-neuropatía óptica	Hipoacusia neurosensorial en los primeros años de la infancia Psicosis Atrofia óptica en la adolescencia
Distonía de comienzo rápido con parkinsonismo (DYT12)	Comienzo agudo Distribución cara > brazo > pierna Signos bulbares notables	Síndrome de dolor regional complejo	Afectación de la extremidad inferior Dolor intenso
Distonía DYT1	Comienza en la extremidad inferior y luego se generaliza	Síndrome de Leigh	Retrasos motores, debilidad, hipotonía Ataxia, temblor Elevación del lactato RM: lesiones hiperintensas simétricas bilaterales en los ganglios basales o en el tálamo
Distonía inducida por fármacos		Síndrome de Lesch-Nyhan (ligado al cromosoma X)	Varones Comportamiento autolesivo Hipotonía Distonía oromandibular, estridor inspiratorio Apraxia oculomotora Deterioro cognitivo Elevación del ácido úrico
Distonía mioclónica	Mioclonías Afectación de la cabeza y la extremidad superior	Síndrome de Rett	Mujeres Regresión del neurodesarrollo después de un periodo de desarrollo normal Movimientos estereotipados de las manos Microcefalia adquirida Epilepsia
Distonía sensible a dopa (DSD)	Fluctuación diurna	Tics	Movimientos estereotipados Urgencia premonitoria, suprimible
Enfermedad de Huntington	Parkinsonismo Epilepsia Antecedentes familiares de enfermedad de Huntington	Torticolis paroxística benigna del lactante	Episódico Solamente distonía cervical Antecedentes familiares de migraña
Gangliosidosis GM <sub>1</sub> de tipo 3	Talla baja, displasia esquelética Distonía orofacial Trastornos del lenguaje/deglución Parkinsonismo RM: hiperintensidad del putamen		
Hemiplejía alternante de la infancia	Hemiplejía/tetraplejía episódica Movimientos oculares anormales Síntomas autonómicos Epilepsia Deterioro global del desarrollo Desencadenantes ambientales de las crisis		
Mutación del gen ARX (ligada al cromosoma X)	Varones Deterioro cognitivo Epilepsia con espasmos en flexión en el periodo de lactante Malformación cerebral		
Neuroacantocitosis	Distonía oromandibular y lingual		

mioclónicos en dichas regiones. Aunque suele combinarse la distonía con las mioclonías, cada una de estas manifestaciones puede aparecer por separado. Cuando son repetitivas, las mioclonías pueden adoptar el aspecto de un temblor, denominado *temblor distónico*. La mejoría de los síntomas tras la ingestión de alcohol, relatada por familiares adultos de la persona afectada, puede ser una pista de suma utilidad para el diagnóstico.

Al igual que en otras distonías hereditarias, la variabilidad de las manifestaciones clínicas, de la distribución y de la intensidad de la distonía dentro de una misma familia es considerable. En las distonías primarias, aunque las características clínicas principales son motoras, puede haber mayor riesgo de desarrollar cuadros depresivos mayores. El síndrome de distonía mioclónica se ha relacionado con trastornos de ansiedad y con trastornos obsesivo-compulsivos. En estos pacientes habrá que descartar la posibilidad de trastornos psiquiátricos asociados.

## DISTONÍAS INDUCIDAS POR FÁRMACOS

Diversos medicamentos son capaces de provocar movimientos involuntarios o trastornos del movimiento inducidos por fármacos, tanto en niños como en adultos. Los antagonistas de la dopamina, como antipsicóticos (p. ej., haloperidol) y antieméticos (p. ej., metoclopramida, proclorperazina), así como los antipsicóticos atípicos (p. ej., risperidona, aripiprazol), pueden producir reacciones distónicas o TMIF tardías. Las **reacciones distónicas agudas** que aparecen en los primeros días tras la exposición afectan típicamente a cara y cuello, manifestándose en forma de torticolis, torticolis posterior, crisis oculógiras o protrusión de la lengua. Pueden producirse casos con presentación potencialmente letal, con laringoespasmo y compromiso de las vías respiratorias, que requieren un diagnóstico y un tratamiento rápidos. La administración de difenhidramina a una dosis de 1-2 mg/kg/dosis i.v. (dosis máxima de 50 mg) puede revertir rápidamente la distonía



**Fig. 615.2** Síndromes con distonía como presentación o como característica predominante; se enumeran las distonías primarias o síndromes distonía-plus que habitualmente comienzan con distonía. Los lugares más frecuentes de inicio de distonía se indican sobre el homúnculo en rojo, los lugares de inicio menos frecuente en rosa. La distribución en edad de inicio se indica mediante una barra azul, la edad media mediante un diamante azul y casos raros atípicos se indican mediante guiones azules fuera de la línea. Las tasas típicas de progresión y la probabilidad de generalización se indican mediante marcas amarillas. Obsérvese que los homúnculos y las marcas representan las presentaciones clínicas más habituales, pero no son infrecuentes las variaciones de estos patrones (De Waugh JL, Sharma N: Clinical neurogenetics: dystonia from phenotype to genotype, Neurol Clin 31:969-986, 2013, Fig 1.)

asociada a fármacos. El grado de potencia del antagonista dopamínérgico, una edad joven y el antecedente de reacciones distónicas pueden ser factores predisponentes. También se han descrito reacciones distónicas agudas con ceterizina.

El **síndrome neuroléptico maligno** se caracteriza por una intensa rigidez con fiebre alta, síntomas autonómicos (taquicardia, diaforesis), delirio y distonía, y aparece típicamente pocos días después de comenzar o de aumentar la dosis de un neuroléptico, o bien en el contexto de la abstinencia de un fármaco dopamínérgico. A diferencia de una reacción distónica aguda, que aparece en cuestión de días, el síndrome neuroléptico maligno aparece típicamente al mes de la instauración o del aumento de la dosis de la medicación.

La **discinesia tardía**, caracterizada por movimientos involuntarios de comienzo tardío, se desarrolla en el contexto de un tratamiento crónico con neurolépticos, habitualmente de más de 3 meses. La afectación de la cara y más concretamente de la boca, los labios y la mandíbula, con masticación o protrusión de la lengua, son signos característicos. El riesgo de discinesia tardía, que es mucho menos frecuente en niños comparado con los adultos, aumenta en relación con el incremento de la dosis de la medicación, la duración del tratamiento y la polimedición. Hay datos que sugieren que los niños con trastornos del espectro autista pueden tener más riesgo de desarrollar este trastorno del movimiento inducido por fármacos. A diferencia de las reacciones distónicas agudas y del síndrome neuroléptico maligno, es posible que no se consiga revertir los síntomas clínicos a pesar de retirar el fármaco causal. En dichos pacientes puede ser de utilidad la administración de fármacos que producen una deplección de dopamina, como la reserpina o la tetrabenazina.

Las dosis terapéuticas de difenilhidantoína, carbamazepina o valproato en raras ocasiones producen distonía progresiva en niños con epilepsia, sobre todo en los que tienen anomalías cerebrales estructurales subyacentes.

Durante la evaluación de un episodio de distonía de comienzo reciente es muy importante recabar una historia detallada de las prescripciones y de la potencial exposición a medicamentos.

## PARÁLISIS CEREBRAL

Véase el capítulo 616.1.

## TRASTORNOS METABÓLICOS

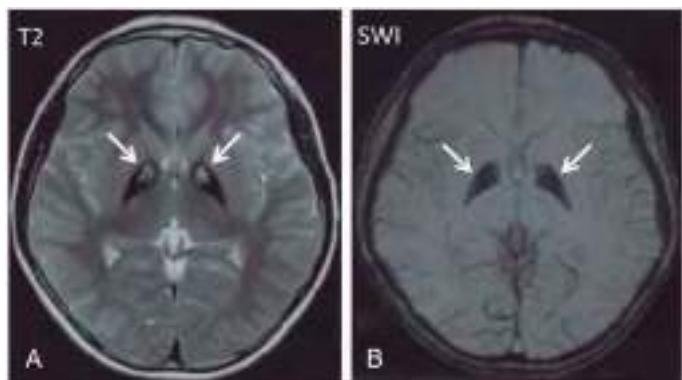
Los trastornos del metabolismo de neurotransmisores monoaminérgicos, de los que forma parte la DSD, se manifiestan durante el periodo de lactante y en la infancia temprana, como distonía, hipotonía, crisis oculógiras y/o síntomas autonómicos. Las comorbilidades habituales, como epilepsia, retraso del desarrollo y microcefalia, que también se encuentran en la parálisis cerebral y en otros trastornos más frecuentes, probablemente contribuyan a infradiagnosticar este grupo de enfermedades raras. Entre los trastornos más frecuentes de este grupo de enfermedades están la DSD, el déficit de tirosina hidroxilasa y el déficit de descarboxilasa de aminoácidos aromáticos. Las anomalías del transportador de dopamina (DAT) también pueden presentarse en la lactancia con distonía.

La **enfermedad de Wilson** es un error congénito autosómico recesivo del transporte del cobre caracterizado por cirrosis hepática y cambios degenerativos del SNC, sobre todo de los ganglios basales (v. cap. 384.2). Se han identificado varias mutaciones en el gen de la enfermedad de Wilson (*WND*), responsables de la variabilidad de los síntomas de presentación de este cuadro. Las manifestaciones neurológicas rara vez aparecen antes de los 10 años y el signo inicial suele ser una distonía progresiva. Los temblores de las extremidades se desarrollan inicialmente de forma unilateral, pero con la evolución son más amplios, generalizados e invalidantes. Otros signos neurológicos de la enfermedad de Wilson guardan relación con una enfermedad progresiva de los ganglios basales, como parkinsonismo, disartria, disfonía y coreoatetosis. La ataxia y los signos piramidales son menos frecuentes. La RM y la TC muestran dilatación ventricular en los casos avanzados, con atrofia del cerebro, del cerebelo y/o del tronco del encéfalo, junto con un cambio en la intensidad de la señal en los ganglios basales, en el tálamo y/o en el tronco del encéfalo, sobre todo en la zona mesencefálica.

La **degeneración asociada al déficit de pantotenate cinasa** es un trastorno neurodegenerativo autosómico recesivo infrecuente. Muchos pacientes presentan mutaciones en la pantotenate cinasa 2 (*PANK2*) localizada en las mitocondrias neuronales. El cuadro suele empezar antes de los 6 años y se caracteriza por una distonía rápidamente progresiva, rigidez y coreoatetosis. La espasticidad, las respuestas plantares extensoras, la disartria y el deterioro intelectual se vuelven evidentes durante la adoles-

cencia, y la muerte suele sobrevenir al principio de la edad adulta. La RM muestra hipodensidad en las secuencias potenciadas en T2 en el globo pálido (que se corresponde con depósito de hierro) e hiperintensidad en la zona anteromedial (necrosis tisular y edema), que se conoce como *signo de ojo de tigre* (fig. 615.3). La exploración neuropatológica indica una acumulación excesiva de pigmentos que contienen hierro en el globo pálido y en la sustancia negra. De modo similar se han reconocido trastornos similares de alto contenido férrico cerebral sin mutaciones de la PANK2, incluidas la neurodegeneración asociada a fosfolipasa A2 (PLAN), la neurodegeneración asociada a proteína de membrana mitocondrial (MPAN), la neurodegeneración asociada a la proteína beta-propulsora (BPAN), como son la distrofia neuroaxonal infantil, la neuroferritinopatía, la aceruloplasmínemias y otras, han sido agrupados como trastornos neurodegenerativos con acúmulo de hierro cerebral. Los patrones del depósito de hierro visualizados en la RM cerebral son útiles para distinguir estos trastornos.

La **enfermedad de los ganglios basales sensibles a biotina** se manifiesta con episodios de distonía aguda, oftalmoplejía externa y encefalopatía. La causa es una mutación del gen SLC19A3. En la RM se observa una afectación de los ganglios basales, con edema vasogénico y el signo del *ala de murciélagos* (fig. 615.4). El **tratamiento con biotina y tiamina produce la mejoría en 2-4 días**.



**Fig. 615.3** Neurodegeneración asociada a pantotenato cinasa (PKAN). **A**, Imagen de RM axial potenciada en T2 donde se observa una hipointensidad simétrica en los globos pálidos de forma bilateral (signo del «ojito de tigre», flechas). **B**, Imagen de RM axial potenciada en susceptibilidad (SWI) que muestra hipointensidad en los globos pálidos correspondiente a un aumento de la acumulación de hierro (flechas). (De Boseman T, Meoded A, Poretti A: Susceptibility-weighted imaging in pantothenate kinase-associated neurodegeneration, J Pediatr 164:212, 2014.)

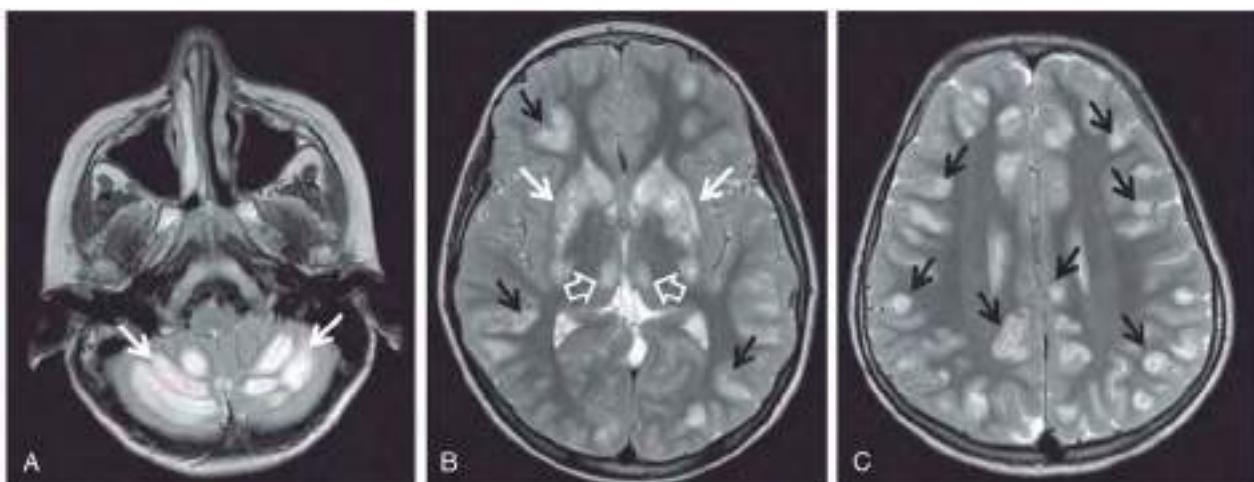
Aunque una distonía aislada puede ser la primera manifestación de un trastorno neurodegenerativo, este grupo de enfermedades debe considerarse fundamentalmente en pacientes con signos de una enfermedad sistémica (p. ej., organomegalia, talla baja, hipoacusia, deterioro de agudeza visual, epilepsia) y en aquellos con episodios de afectación grave, o con evidencia de regresión o de deterioro cognitivo. En la **tabla 615.12** se enumeran otras características sugestivas de algunos trastornos específicos.

## OTROS TRASTORNOS

Aunque es infrecuente, los trastornos del movimiento, como la distonía, pueden formar parte en ocasiones de los síntomas de presentación del **síndrome de dolor regional complejo**. Este síndrome puede ser sugerido por la aparición de movimientos involuntarios en el año siguiente a un episodio traumático, por afectación de una de las extremidades inferiores, por un dolor desproporcionado al hecho desencadenante o por cambios en la piel que recubre la zona afectada o en su vascularización. Aunque una distonía mantenida puede generar dolor y molestias, el SDRC debería considerarse en aquellos pacientes con un componente del dolor exagerado y con antecedentes traumáticos recientes en la extremidad afectada.

Las discinesias paroxísticas pueden producir una combinación de posturas distónicas y movimientos coreoatetoides. Con diferencia, la más frecuente es la **discinesia paroxística cinesigénica** (DPC), que se presenta con mayor frecuencia alrededor de los 10 años con ataques de corea o posturas distónicas que duran de segundos a minutos. Los movimientos se desencadenan con mayor frecuencia por movimientos voluntarios y a menudo se controlan con dosis bajas de carbamazepina u otros fármacos antiepilepticos. Bastantes pacientes presentan una mutación en PRRT2, una proteína transmembrana que interactúa con SNAP25. La **discinesia paroxística no cinesigénica** (DPNC) se caracteriza por ataques prolongados precipitados por estrés emocional o alcohol, más que por el movimiento voluntario. Los ataques son menos frecuentes, quizás unos pocos al año o menos, aunque pueden durar horas. La DPNC responde menos al tratamiento que la DPC. Finalmente, la forma más rara de discinesia paroxística es la **distonía inducida por el ejercicio**. En este trastorno, la distonía se produce después de períodos de ejercicio prolongado y tiende a durar entre 10 y 30 minutos. Los pacientes también sufren migrañas y epilepsia. Este trastorno está producido por mutaciones en SLC2A1, que codifica la proteína de tipo 1 transportadora de glucosa, y es parte del síndrome de deficiencia de GLUT-1. Se han comunicado casos de algunos pacientes que pueden mejorar con la dieta cetogena.

Asimismo, hay trastornos exclusivos de la infancia que justifican una exposición en este capítulo. La **torticolis paroxística benigna de la lactancia** se caracteriza por episodios recurrentes de distonía cervical que comienzan en los primeros meses de vida. La torticolis puede ser alternante de un episodio a otro y puede persistir durante el sueño. Los síntomas y signos asociados son irritabilidad, palidez, vómitos, vértigo, ataxia y, en ocasiones, distonía de la extremidad. Los antecedentes en familiares de primer grado de migraña y/o cinetosis suelen ser importantes. A pesar de la frecuencia



**Fig. 615.4** Enfermedad de los ganglios basales sensible a biotina. Una RM cerebral inicial mostró alteraciones con hiperintensidad de señal en las imágenes potenciadas en T2 de forma bilateral que afectaban al cerebelo (**A**) (flechas), los ganglios basales (**B**) (flechas blancas) y el núcleo medial del tálamo (flechas abiertas) y la corteza cerebral (**B, C**) (flechas negras). (Modificada de Tabarki B, Al-Sheikh F, Al-Shahwan S, Zuccoli G: Bilateral external ophthalmoplegia in biotin-responsive basal ganglia disease, J Pediatr 162:1291-1292, 2013.)

Tabla 615.14

Situaciones clínicas que deberían motivar estudios genéticos

Distorión de inicio apendicular en la adolescencia precoz: determinación de trosina A (DYT1), especialmente con ancestros asquenazies
Inicio cervical/cranial en la adolescencia media: prueba THAP1 (DYT6), especialmente con un habla forzada (disfonía espasmódica)
Marcha normal por la mañana, alterada por la tarde: administrar levodopa; si los síntomas mejoran, determinación de guanosina trifosfato (GTP) ciclohidrolasa 1 (DYT5a); si es negativa, determinación de tirosina hidroxilasa (DYT5b)
Mezcla de mioclonía y distonía de inicio a lo largo de la infancia: determinación de ε-sarcogluconato (DYT11), sobre todo si los síntomas responden al alcohol en miembros de la familia
Inicio de distonía ± parkinsonismo en horas-días: determinación de ATP1A3 (DYT12), especialmente si los síntomas progresan de modo rostral a caudal
Distonía paroxística ± corea desencadenada por:
Movimiento súbito: determinación de PRRT2 (DYT10), especialmente si hay historia familiar de migrañas complejas o de crisis benignas/corea en la infancia
Cafeína o alcohol: determinación de PNKD (DYT8), especialmente si los síntomas son infrecuentes pero duran bastantes minutos-horas
Esfuerzo o si la proporción glucosa/líquido cefalorraquídeo/suero es menor de 0,5, determinación de SLC2A1 (DYT18), especialmente en familias con retraso cognitivo inexplicable o un trastorno epiléptico

De Waugh JL, Sharma N: Clinical neurogenetics: dystonia from phenotype to genotype, *Neurol Clin* 31:969-986, 2013, Box, p 975.

de las crisis, los estudios de imagen suelen ser normales y la evolución es uniformemente benigna, con resolución a los 3 años.

En la **hemiplejia alternante de la infancia** (HAI), la característica que distingue a la enfermedad es una hemiplejia episódica que afecta a cualquiera de los lados del cuerpo. Sin embargo, los pacientes muestran también episodios de distonía con una duración de minutos a días. Por término medio, ambas características del trastorno comienzan a la edad de 6 meses. En una gran proporción de pacientes (93%) se observan movimientos oculares anormales episódicos, que comienzan en la primera semana de vida. La HAI se asocia con mutaciones en los genes ATP1A2 y ATP1A3. El trastorno también puede desencadenarse por fluctuaciones en la temperatura, por ciertos alimentos o con la exposición al agua. Con el tiempo surgen crisis comitiales y deterioro cognitivo, y los movimientos episódicos pasan de ser episódicos a constantes. El inicio en la infancia y la naturaleza paroxística de los síntomas al comienzo de la enfermedad son características clave para este diagnóstico. Otro trastorno ligado a mutaciones en ATP1A3, la **distorión-parkinsonismo de inicio rápido** (DPIR), se presenta a menudo en adolescentes con una distonía y bradicinesia aguda a subaguda progresivas, generalmente tras una situación estresante, como una enfermedad reciente. Aunque las formas clásicas de estos dos trastornos, HAI y DPIR, están producidas generalmente por mutaciones no solapadas, la genética molecular ha permitido la identificación de pacientes con fenotipos intermedios.

Finalmente, aunque es un diagnóstico de exclusión, la presencia de movimientos extraños o de una discapacidad selectiva puede indicar una distonía psicógena en los niños mayores. Hay un considerable solapamiento en las características de los **trastornos del movimiento** de origen orgánico y de **origen psicógeno** que dificulta el diagnóstico. Por ejemplo, tanto los trastornos del movimiento orgánico como psicógenos pueden empeorar potencialmente en situaciones de estrés y desaparecer en la relajación o el sueño. La anamnesis debe incluir una revisión de los factores estresantes recientes, de síntomas psiquiátricos y de su relación con otros individuos con trastornos similares. Un trastorno de movimiento cambiante durante la exploración, una exploración motora o sensitiva incoherente, o una respuesta a la sugestión respaldan el diagnóstico de un trastorno del movimiento posiblemente psicógeno. El reconocimiento precoz de este trastorno puede disminuir la morbilidad provocada por procedimientos diagnósticos e intervencionistas innecesarios.

En la tabla 615.14 y la figura 615.5 se reseñan un abordaje al diagnóstico

## TRATAMIENTO

Los niños con distonía generalizada, como aquellos con afectación de los músculos de la deglución, pueden responder al anticolinérgico trihexifenidilo. Hay que ajustar la dosis lentamente durante meses en un intento de dis-



**Fig. 615.5** Abordajes terapéuticos para el manejo de la distonía de inicio infantil. Los agentes farmacológicos deberían usarse con moderación donde sea posible. Surgen inevitablemente dosis elevadas de polimedication cuando la distonía es lo suficientemente grave como para causar dolor e interferir con el cuidado diario, la sedestación confortable y el sueño. Al igual que en la epilepsia refractaria, debería valorarse la consideración de una neurocirugía funcional cuando dos o más fármacos han fracasado en el control de la distonía. (De Lin JP: Advances in pharmacotherapies for movement disorders in children: current limitations and future progress, *Curr Opin Pediatr* 29:652-664, 2017, Fig 6.)

minuir los efectos adversos indeseables, como retención urinaria, confusión mental o visión borrosa. Otros fármacos de demostrada eficacia han sido la levodopa y el diazepam. La distonía segmentaria, como la torticis, suele responder bien a las inyecciones de toxina botulínica. La administración intratecal de baclofeno mediante una bomba de infusión implantable puede ser de utilidad en algunos pacientes. La estimulación cerebral profunda (ECP) mediante electrodos implantados en el globo pálido puede ser útil en niños con distonía generalizada grave. La estimulación cerebral profunda también puede ser beneficiosa en niños con distonía secundaria, como en la parálisis cerebral.

En el caso de las distonías inducidas por fármacos suele ser suficiente con la retirada del fármaco desencadenante y la administración de difenhidramina intravenosa. En el síndrome neuroléptico maligno puede estar indicada la administración de dantroleno.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 616

# Encefalopatías

Michael V. Johnston

Una encefalopatía es un trastorno generalizado de la función cerebral que puede ser agudo o crónico, progresivo o estático. La etiología de las encefalopatías en los niños abarca causas infecciosas, tóxicas (monóxido de carbono, fármacos, plomo), metabólicas, genéticas e isquémicas. La encefalopatía hipóxico-isquémica se describe en el capítulo 120.4.

### 616.1 Parálisis cerebral

Michael V. Johnston

Véanse también los capítulos 53, 117.2 y 615.4.

La parálisis cerebral (PC) es un término diagnóstico que se utiliza para describir un grupo de trastornos permanentes del movimiento y la postura que limitan la actividad y que se atribuyen a trastornos no progresivos del desarrollo cerebral del feto o del lactante. Los trastornos motores suelen acompañarse de trastornos sensitivos, de la percepción, cognitivos, de la comunicación y del comportamiento, así como de epilepsia y problemas secundarios del aparato locomotor. La PC se debe a un grupo de etiologías amplio del desarrollo, genéticas, metabólicas, isquémicas, infecciosas y adquiridas que dan lugar a un fenotipo neurológico común. Aunque históricamente ha sido considerada una encefalopatía estática, algunos de los rasgos neurológicos de la PC, como los trastornos del movimiento, y complicaciones ortopédicas, como la escoliosis o la luxación de cadera, pueden cambiar o progresar con el tiempo. Muchos niños y adultos con PC tienen un nivel educativo y vocacional adecuado, sin signos de disfunción cognitiva.

#### EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

La PC es la forma más frecuente y costosa de discapacidad crónica motora de inicio en la infancia y los datos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades señalan que la incidencia es de 3,6/1.000 niños, con una proporción entre niños y niñas de 1,4:1. El Collaborative Perinatal Project, en el que se controlaron regularmente unos 45.000 niños desde el periodo intrauterino hasta los 7 años de edad, observó que la mayoría de los niños con PC había nacido a término con períodos de dilatación y alumbramiento sin complicaciones. En el 80% de los casos se identificaron características que apuntaban a factores prenatales como causa de la alteración del desarrollo cerebral. Un considerable número de niños con PC tenía anomalías congénitas asociadas que no afectaban al sistema nervioso central (SNC). Menos del 10% de los niños con PC tenía signos de asfixia intraparto. La exposición intrauterina a infecciones maternas (p. ej., criocionionitis, inflamación de las membranas placentarias, inflamación del cordón umbilical, líquido amniótico de olor fétido, sepsis materna, temperatura >38 °C durante el parto e infección del tracto urinario) se asociaba con un aumento significativo del riesgo de PC en lactantes de peso normal al nacer. En otro estudio se encontraron niveles elevados de citocinas inflamatorias en la sangre del talón recogida al nacer en niños en los que después se identificó una PC. Los factores genéticos pueden contribuir a la respuesta de citocinas inflamatorias y un polimorfismo funcional en el gen de la interleucina 6 se asocia con una tasa mayor de PC en los lactantes a término.

La prevalencia de PC se ha incrementado, en parte por el aumento de la supervivencia de los lactantes prematuros con un peso <1.000 g, los cuales desarrollarán PC con una tasa de, aproximadamente, 15/100. Sin embargo, la prevalencia de PC ajustada a la edad gestacional al nacer entre niños de 2 años, previamente prematuros, con 20-27 semanas de gestación ha disminuido durante la última década. Las lesiones principales que contribuyen a la PC en lactantes prematuros son la **hemorragia intracerebral** y la **leucomalacia periventricular** (LPV). Aunque la incidencia de hemorragia intracerebral ha disminuido de forma significativa, la LPV continúa siendo un problema importante. La LPV refleja la mayor vulnerabilidad de la oligodendroglía inmadura del prematuro al estrés oxidativo causado por procesos isquémicos o infecciosos/inflamatorios. Las alteraciones de la sustancia blanca (pérdida de volumen de sustancia blanca periventricular, presencia de cambios quísticos, dilatación ventricular, adelgazamiento del

cuerpo calloso) que se observan en la RM cerebral a las 40 semanas de gestación en lactantes previamente pretérmino predicen una PC más tardía.

En el año 2006, el estudio europeo de parálisis cerebral (European Cerebral Palsy Study) examinó los factores prenatales y perinatales, así como los signos clínicos y los resultados de la RM en una cohorte contemporánea de más de 400 niños con PC. De acuerdo con el estudio Collaborative Perinatal Project, más de la mitad de los niños con PC nacieron a término y menos del 20% tenía indicadores clínicos o de imagen cerebral de posibles factores intraparto, como asfixia. La contribución de los factores intraparto a la PC es mayor en algunas regiones subdesarrolladas del mundo. Además, y en consonancia con los primeros datos, la infección prenatal guardaba una relación estrecha con la PC y el 39,5% de las madres de niños con PC refería haber padecido una infección durante el embarazo, con el 19% con signos de infección del tracto urinario y el 11,5% en tratamiento con antibióticos. Los embarazos múltiples se asociaban también con mayor incidencia de PC, y el 12% de los casos del estudio de parálisis cerebral europeo procedía de un embarazo múltiple, a diferencia de la incidencia del 1,5% de embarazo múltiple en el estudio. Otros trabajos han documentado la existencia de una relación entre los partos múltiples y la PC, con una tasa en los gemelos de 5-8 veces mayor que en los embarazos únicos y con una tasa en los trillizos que es entre 20 y 47 veces mayor. La muerte intrauterina de uno de los gemelos comporta un riesgo aún mayor de PC, que es 8 veces mayor que en el de un embarazo en el que sobreviven ambos gemelos y, aproximadamente, 60 veces el riesgo en un embarazo único. Los tratamientos de infertilidad se asocian también con una tasa de PC mayor, probablemente porque estos tratamientos suelen asociarse a embarazos múltiples. Entre los niños procedentes de embarazos múltiples, el 24% lo hacía de embarazos tras tratamientos para la infertilidad, comparado con el 3,4% de los embarazos únicos en el estudio. La PC es más frecuente y más grave en los varones que en las niñas, y este efecto está potenciado en los extremos de peso corporal. Los lactantes varones con retraso del crecimiento intrauterino y un peso al nacer menor del tercero percentile tienen 16 veces más probabilidades de padecer PC que los varones con un crecimiento óptimo, y los lactantes con pesos por encima del percentil 97 tienen 4 veces más probabilidades de padecer PC.

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La PC se divide, por lo general, en varios síndromes motores principales de acuerdo con el patrón de afectación neurológica, su neuropatología y su etiología (tabla 616.1). La clasificación fisiológica identifica la principal anomalía motora, mientras que la taxonomía topográfica indica las extremidades afectadas. La PC también se asocia con frecuencia a una serie de discapacidades del desarrollo, como discapacidad intelectual, epilepsia y anomalías visuales, auditivas, del habla, cognitivas y conductuales. La discapacidad motora puede ser el menor de los problemas del niño.

Los lactantes con **hemiplejia espástica** tienen una disminución de los movimientos espontáneos en el lado afectado y muestran preferencia por una mano a una edad muy precoz. El brazo suele estar más afectado que la pierna y la dificultad en la manipulación es obvia alrededor del primer, año de vida. La marcha se suele retrasar hasta los 18-24 meses y es evidente la presencia de circunducción. La exploración de las extremidades puede mostrar hipocrecimiento, sobre todo de la mano y la uña del pulgar, especialmente cuando el lóbulo parietal contralateral está lesionado, ya que el crecimiento de la extremidad está influído por esta área del cerebro. La espasticidad hace referencia a la hipertonia muscular, que aumenta la velocidad del estiramiento muscular pasivo y es más evidente en los músculos antigravitatorios. Es más marcada en las extremidades afectadas, sobre todo en el tobillo, y produce una deformidad en equinovaro del pie. Los niños afectados caminan con frecuencia sobre la punta del pie debido a la hipertonia de los músculos antigravitatorios, como los gemelos, y la extremidad superior afectada adopta una postura distónica cuando el niño corre. Se puede observar clono aquileo y signo de Babinski, reflejos tendinosos profundos exaltados y debilidad muscular de la mano y de los flexores dorsales del pie. También está presente una dificultad en el control motor selectivo. Aproximadamente, una tercera parte de los pacientes con hemiplejia espástica puede tener un trastorno convulsivo que generalmente se desarrolla durante el primer o segundo año de vida; alrededor del 25% presenta anomalías cognitivas, como retraso mental. La RM es mucho más sensible que el escáner mediante TC craneal para la mayor parte de las lesiones que se observan en la PC, aunque la TC puede ser útil para detectar calcificaciones asociadas a infecciones congénitas. En el estudio europeo de PC, el 34% de los niños con hemiplejia padecía lesiones de la sustancia blanca, que probablemente se habían producido en el periodo intrauterino, y el 27% tenía una lesión focal secundaria a un ictus. Otros niños con PC hemipléjica habían padecido malformaciones por múltiples causas, como infecciones (p. ej., citomegalovirus), lisencefalía, polimicrogiria, esquizencefalía o displasia cortical. Los infartos cerebrales focales (ictus)

**Tabla 616.1** Clasificación de la parálisis cerebral y sus causas principales

SÍNDROME MOTOR (% APROXIMADO DE PC)	NEUROPATHOLOGÍA/RM	CAUSAS PRINCIPALES
Diplejía espástica (35%)	Leucomalacia periventricular Quistes o cicatrices periventriculares en la sustancia blanca, hipertrofia de los ventrículos, ventrículos posteriores cuadrados	Prematuridad Isquemia Infección Endocrinas/metabólicas (p. ej., tiroideas)
Tetraplejía espástica (20%)	Leucomalacia periventricular Encefalomalacia multiquística Malformaciones corticales	Isquemia, infección Endocrinas/metabólicas, genéticas/del desarrollo
Hemiplejía (25%)	Ictus: intrauterino o neonatal Infarto focal o cortical, lesión subcortical Malformaciones corticales	Trastornos trombofilicos Infección Genéticas/del desarrollo Infarto hemorrágico periventricular
Extrapiramidal (atetoide, discinética) (15%)	Asfixia: cicatrices simétricas en el putamen y el tálamo Querníctero: cicatrices en el globo pálido, hipocampo Mitochondrial: cicatrices en el globo pálido, núcleo caudado, putamen, tronco encefálico Ausencia de lesiones: ¿distorión sensible a dopamina?	Asfixia Querníctero Mitochondrial Genéticas/metabólicas

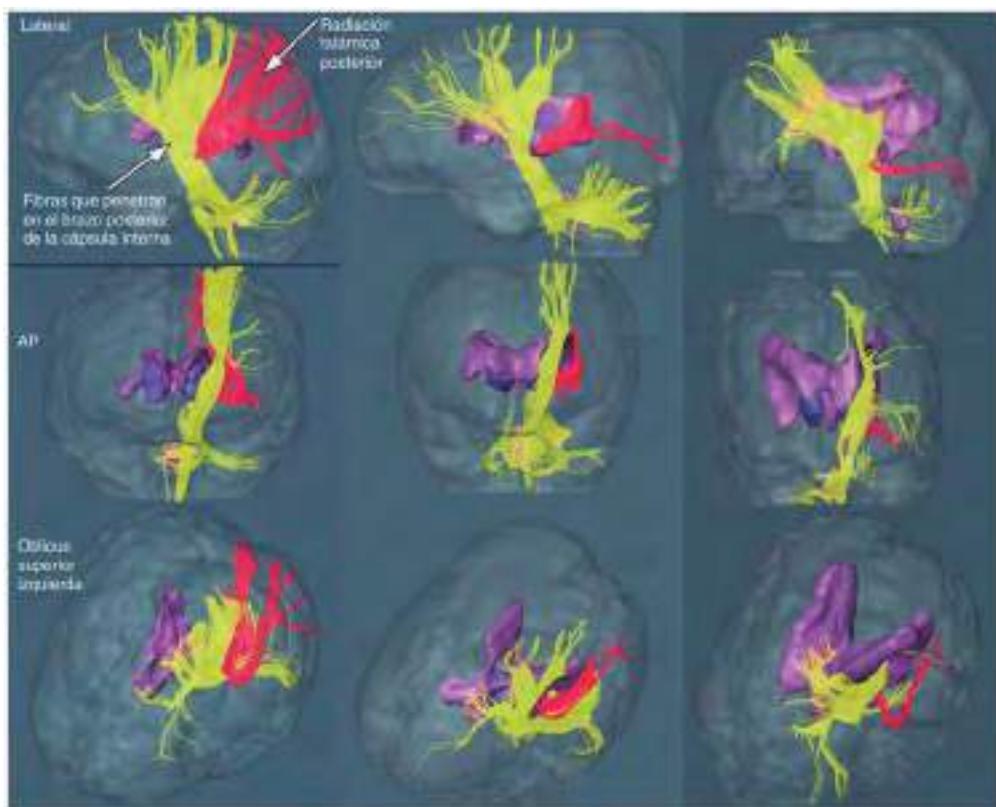
secundarios a tromboembolia intrauterina o perinatal relacionados con trastornos trombofilicos, como la presencia de anticuerpos anticardiolipina, son una causa importante de PC hemipléjica (v. cap. 619). Puede haber antecedentes familiares sugerentes de trombosis y trastornos hereditarios de la coagulación, como la mutación del factor V Leiden, y la evaluación de la madre puede aportar información valiosa para futuras gestaciones y para otros miembros de la familia.

La **diplejía espástica** consiste en espasticidad bilateral de las extremidades inferiores mayor que en los brazos. La diplejía espástica guarda una asociación estrecha con lesiones en la sustancia blanca inmadura durante el periodo vulnerable de oligodendroglía inmadura entre las semanas 20 y 34 de gestación. Sin embargo, cerca del 15% de los casos de diplejía espástica se debe a lesiones intrauterinas en lactantes que llegan a término. El primer signo de diplejía espástica se observa con frecuencia cuando el lactante afectado empieza a gatear. El niño utiliza los brazos de forma normal, pero tiende a arrastrar las piernas, que van más retrasadas, como un soldado (gateo estilo comando), en lugar de realizar el movimiento de gateo normal con los cuatro miembros. Cuando la espasticidad es grave, resulta difícil colocar el pañal, debido a la excesiva aducción de las caderas. Si la musculatura paravertebral está afectada el niño puede ser incapaz de sentarse. La exploración del niño revela espasticidad en las extremidades inferiores con reflejos exaltados, clono aquileo y signo de Babinski bilateral. Cuando se suspende al niño por las axilas, sus extremidades inferiores mantienen una postura en tijera. Hay retraso en la adquisición de la marcha, los pies se mantienen en posición de equinovaro y el niño camina sobre la punta de los pies. La diplejía espástica grave se caracteriza por atrofia por desuso e hipodesarrollo de las extremidades inferiores con un crecimiento desproporcionado por desarrollo normal de la parte superior del tronco. El desarrollo intelectual suele ser normal en estos pacientes y la probabilidad de crisis comiciales es mínima. Estos niños suelen tener dificultades de aprendizaje y déficit de otras aptitudes, como la visión, debido a la desorganización de numerosas vías de la sustancia blanca que transportan información sensitiva, aparte de motora.

El hallazgo neuropatológico más frecuente en la diplejía espástica es una leucomalacia periventricular (LPV), la cual se visualiza en la RM en más del 70% de los casos. La RM muestra típicamente cicatrización y contracción en la sustancia blanca periventricular, con hipertrofia compensadora de los ventrículos cerebrales. Sin embargo, la neuropatología ha demostrado también una reducción en la oligodendroglía en regiones subcorticales más extensas, más allá de las zonas periventriculares, y estas lesiones subcorticales pueden contribuir al desarrollo de los problemas de aprendizaje que pueden tener estos pacientes. La RM mediante imágenes con tensor de difusión se emplea para mapear con mayor precisión trayectos de sustancia blanca en pacientes con diplejía espástica y esta técnica ha demostrado que las vías sensitivas talamocorticales se lesionan a menudo con la misma gravedad que las vías motoras corticoespinales (fig. 616.1). Estas observaciones han recalado la importancia de los defectos sensitivos en este tipo de pacientes, que pueden ser de importancia para diseñar las técnicas de rehabilitación.

La **tetraplejía espástica** es la forma más grave de PC debido a la intensa afectación motora de las cuatro extremidades y a la elevada incidencia de discapacidad intelectual y de crisis comiciales. Las dificultades para la deglución son frecuentes como consecuencia de la parálisis bulbar supranuclear, lo que suele provocar neumonía por aspiración y fallo del crecimiento. Las lesiones observadas con mayor frecuencia en el estudio anatómopatológico o mediante RM son LPV grave y encefalomalacia cortical multiquística. La exploración neurológica muestra un aumento del tono y espasticidad en todas las extremidades, disminución de los movimientos espontáneos, reflejos exaltados y respuestas plantares extensoras. Al final de la infancia es frecuente observar contracturas en flexión de las rodillas, codos y muñecas. Se pueden asociar otros trastornos del desarrollo, como alteraciones del lenguaje y de la visión, que son muy frecuentes en este grupo de pacientes. Los niños con tetraparesia espástica a menudo tienen signos de atetosis y pueden clasificarse como portadores de PC mixta.

La **PC atetoide**, también denominada **PC coreoatetoide, extrapiramidal o discinética**, es menos frecuente que la PC espástica y representa el 15-20% de los pacientes con PC. Los lactantes afectados de forma característica están hipotónicos, con un control defectuoso de la cabeza con caída de esta, y al cabo de varios años desarrollan un aumento variable del tono con rigidez y distonía. La **distorión** hace referencia a la anomalía del tono, en la cual los músculos están rígidos durante la totalidad de su arco de movimiento, y se producen contracciones involuntarias tanto en los músculos flexores como en los extensores, que condicionan una posición de la extremidad en posturas fijas. A diferencia de la diplejía espástica, las extremidades superiores suelen estar más afectadas que las inferiores en la PC extrapiramidal. La alimentación puede ser difícil y con frecuencia babean y mantienen la lengua fuera de la boca. La alteración del habla es característica, debido a la afectación de los músculos orofaríngeos. Estos niños pueden carecer de lenguaje o arrastrar las palabras, y la modulación de la voz está alterada. Generalmente no hay signos de afectación de la motoneurona superior, las crisis comiciales son raras y la inteligencia es normal en muchos pacientes. Esta forma de PC también se conoce en Europa como PC discinética y es el tipo que más se asocia a **asfixia perinatal**. En el estudio de PC europeo, el 76% de los pacientes con esta forma de PC tenían lesiones en los ganglios basales y el tálamo. La PC extrapiramidal secundaria a asfixia aguda intraparto casi total se relaciona con lesiones simétricas bilaterales del putamen posterior y del tálamo ventrolateral. Estas lesiones parecen correlacionarse con la lesión neuropatológica denominada *status marmoratus* en los ganglios basales. La PC atetoide también puede deberse a **querníctero (encefalopatía bilirrubinica)** secundario a valores elevados de bilirrubina y en este caso la RM muestra lesiones bilaterales en el globo pálido. La PC extrapiramidal también puede asociarse a lesiones de los ganglios basales y el tálamo causadas por trastornos metabólicos de origen genético, como enfermedades mitocondriales y la aciduria glutárica. La RM y posiblemente las pruebas metabólicas son importantes en la evaluación de los niños con PC extrapiramidal para establecer un diagnóstico etiológico correcto. En los pacientes con distonía y una RM normal es importante tener un índice



**Fig. 616.1** Imagen de tensor de difusión de vías de la sustancia blanca en los cerebros de dos pacientes con diplejía espástica en el lado derecho en comparación con un niño normal en el lado izquierdo. Las fibras amarillas son vías corticoespinales proyectadas desde la corteza cerebral motora en la parte superior en dirección descendente hacia el tronco del encéfalo, mientras que las fibras rojas son fibras sensitivas talamocorticales proyectadas desde el tálamo en dirección ascendente hasta la corteza. En los niños con diplejía espástica tanto las vías corticoespinales como talamocorticales están disminuidas de tamaño, pero las vías talamocorticales ascendentes están más afectadas. (De Nagae LM, Hoon AH Jr, Stashko E, et al: Diffusion tensor imaging in children with periventricular leukomalacia: variability of injuries to white matter tracts, AJNR Am J Neuroradiol 28:1213-1222, 2007.)

de sospecha elevado de distonía sensible a dihidroxifenilalanina (DOPA) (**enfermedad de Segawa**), la cual provoca una distonía notable que puede simular una PC. Estos pacientes muestran típicamente una variación diurna de sus signos y empeoramiento de la distonía de las piernas durante el día; sin embargo, es posible que no sea notable. En estos pacientes pueden realizarse pruebas de respuesta a dosis pequeñas de L-dopa y/o del líquido cefalorraquídeo que pueden enviarse para análisis de neurotransmisores.

Las enfermedades concurrentes asociadas son habituales, como el dolor (en el 75%), discapacidad cognitiva (50%), luxación de cadera (30%), crisis comiciales (25%), trastornos conductuales (25%), trastornos del sueño (20%), discapacidad visual (19%) e hipoacusia (4%).

## DIAGNÓSTICO

La anamnesis y la exploración física detalladas deben excluir un **trastorno progresivo** del SNC, como enfermedades degenerativas, trastornos metabólicos, tumores medulares o distrofias musculares. La posibilidad de anomalías de la base del cráneo o de otros trastornos que afectan a la médula espinal cervical debe considerarse en los pacientes con escasa afectación de los brazos o de los pares craneales. La RM cerebral está indicada para determinar la localización y la extensión de lesiones estructurales o malformaciones congénitas asociadas, y debe realizarse una RM de la médula espinal si existe alguna duda de patología medular. Los estudios adicionales pueden incluir pruebas de audición y función visual. La evaluación genética debe considerarse en los pacientes con malformaciones congénitas (cromosómicas) o signos de trastornos metabólicos (p. ej., aminoácidos, espectrografía por RM). Aparte de los trastornos genéticos ya mencionados que pueden manifestarse como una PC, el déficit de arginasa del ciclo de la urea es una causa infrecuente de diplejía espástica y un déficit de la sulfato oxidasa o del cofactor molibdeno puede manifestarse como una PC provocada por asfixia perinatal. Las pruebas para detectar trastornos trombofilicos congénitos pueden estar indicadas en los pacientes en los que se sospecha un ictus intrauterino o neonatal como causa de la PC. Puesto que la PC se suele asociar a un amplio espectro de trastornos

relacionados con el desarrollo, es más útil un abordaje multidisciplinario para la valoración y el tratamiento de estos niños. El diagnóstico diferencial debe incluir trastornos que simulan varios tipos de PC. Estos pueden incluir la diplejía espástica hereditaria (tabla 616.2), trastornos de los transmisores monoaminas (tabla 616.3 y fig. 616.2), y muchos errores congénitos del metabolismo tratables, incluidos trastornos de aminoácidos, creatina, oxidación de ácidos grasos, lisosomas, mitocondrias, ácidos orgánicos y cofactores de vitaminas.

## TRATAMIENTO

Se han realizado ciertos progresos tanto en la prevención de la PC antes de que se produzca como en el tratamiento de los niños que presentan la enfermedad. Los resultados preliminares de ensayos controlados que evaluaron la administración intravenosa de sulfato de magnesio en madres en situación de parto prematuro con un nacimiento inminente antes de las 32 semanas de gestación mostraron una reducción significativa del riesgo de PC a los 2 años. Sin embargo, en un estudio en el que se siguió a lactantes prematuros cuyas madres recibieron sulfato de magnesio no se observaron beneficios en términos de la incidencia de PC y de anomalías de la función motora, cognitiva o conductual en la edad escolar. Además, varios ensayos clínicos a gran escala han demostrado que el enfriamiento a 33,3 °C de los lactantes con encefalopatía hipóxico-isquémica durante 3 días, comenzando en las primeras 6 horas tras el parto, reduce el riesgo de PC con tetraplejia discinética o espástica.

En los niños con diagnóstico de PC es importante la participación de un equipo de médicos que incluya pediatras especializados en neurodesarrollo, neopediátricas y especialistas en medicina física y rehabilitación, así como terapeutas ocupacionales y fisioterapeutas, logopedas, trabajadores sociales, educadores y psicólogos del neurodesarrollo para reducir las anomalías de los movimientos y del tono, así como para optimizar el desarrollo psicomotor normal. Debe enseñarse a los padres a manejar a sus hijos en las actividades de la vida diaria, como alimentarlos, transportarlos, vestirlos, bañarlos y actuar de forma que se limiten los efectos

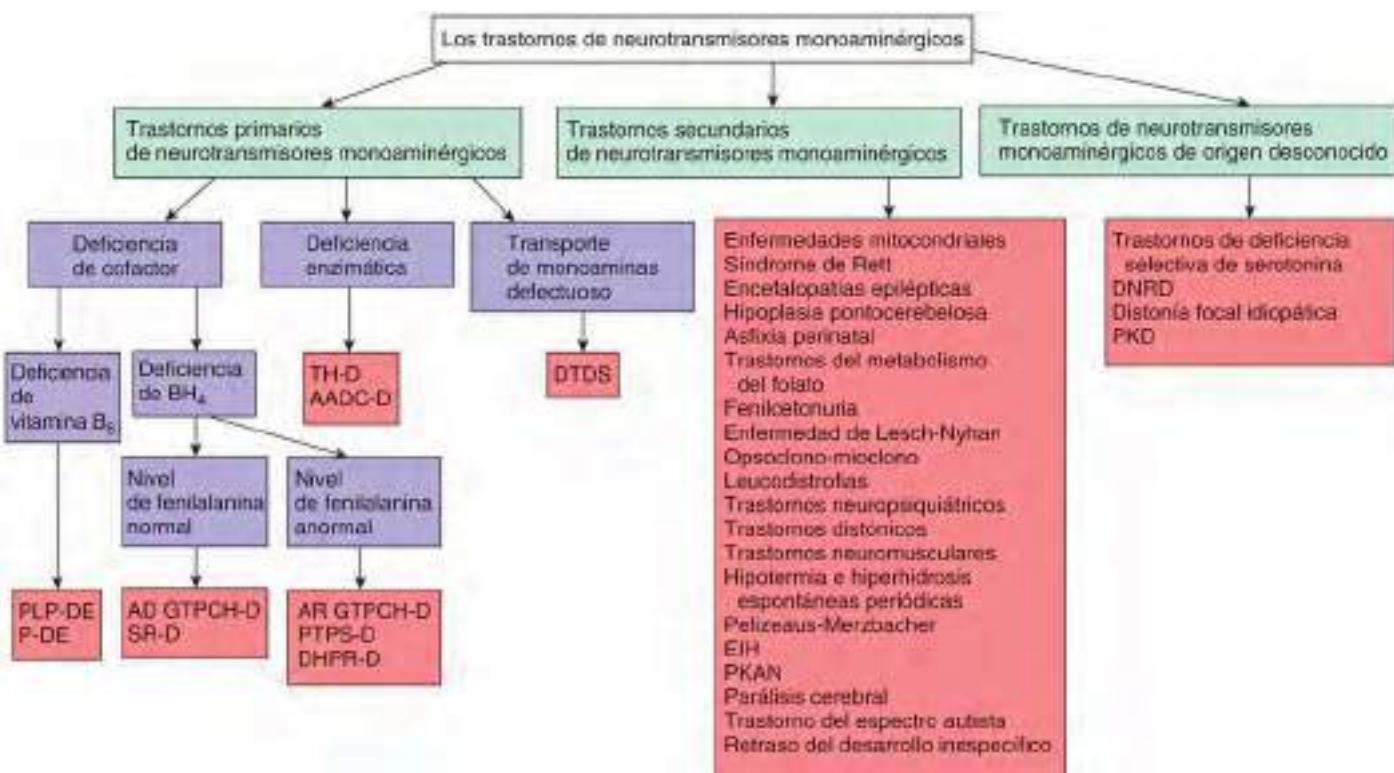
**Tabla 616.2** Hallazgos clínicos y de neuroimagen en la paraplejías espásticas hereditarias (PEH) de inicio pediátrico\*

FORMA DE PEH	TIPO DE PEH	HERENCIA	GEN	INICIO INFANTIL	CARACTERÍSTICAS <sup>†</sup> DE LA ENFERMEDAD	HALLAZGOS EN NEUROIMAGEN (CEREBRO)
Pura	SPG3A	Aut. dom.	ATL1	+++	Ninguna	Normal
Pura	SPG4	Aut. dom.	SPAST	++	Ninguna	Leucoencefalopatía, cuerpo calloso adelgazado
Pura	SPG6	Aut. dom.	NIPA1	+	Ninguna	Normal
Pura	SPG10	Aut. dom.	KIF5A	+++	Neuropatía	Normal
Pura	SPG12	Aut. dom.	RTN2	+++	Ninguna	Normal
Pura	SPG31	Aut. dom.	REEP1	++	Ninguna	Normal
Complicada	SPG1	Ligada a X	L1CAM	++	Discapacidad intelectual, pulgar aducido	Cuerpo calloso adelgazado
Complicada	SPG2	Ligada a X	PLP1	+++	Discapacidad intelectual, epilepsia	Normal
Complicada	SPG7	Aut. rec.	SPG7	+	Atrofia óptica, neuropatía, ataxia cerebelosa	Atrofia cerebelosa
Complicada	SPG11	Aut. rec.	KIAA1840	+++	Discapacidad intelectual, neuropatía	Leucoencefalopatía, cuerpo calloso adelgazado
Complicada	SPG15	Aut. rec.	ZFYVE26	+++	Discapacidad intelectual, retinopatía, ataxia cerebelosa	Leucoencefalopatía, cuerpo calloso adelgazado
Complicada	SPG17	Aut. rec.	BSCL2	+	Neuropatía	Normal

\*Inicio antes de los 18 años.

†Otros además de los síntomas clásicos de PEH, incluidos paraparesia espástica, atrofia distal de extremidades inferiores y disfunción vesical neurológica.

Aut. dom., autosómica dominante; aut. rec., autosómica recesiva; +, ocasional; ++, común; +++, característico.

De Lee RW, Poretti A, Cohen JS, et al: A diagnostic approach for cerebral palsy in the genomic era, *Neurol Med* 16:821-844, 2014, Table 5, p 832.

**Fig. 616.2** Clasificación de los trastornos de los neurotransmisores monoaminérgicos. AADC-D, deficiencia de L-aminoácido aromático descarboxilasa; AD GTPCH-D, deficiencia autosómica dominante de GTP ciclocidrolasa 1; AR GTPCH-D, deficiencia autosómica recesiva de GTP ciclocidrolasa 1; BH<sub>4</sub>, tetra hidrobiopteterina; DHPR-D, deficiencia de dihidropteridina reductasa; DNRD, distonía que no responden a dopa; DTDS, síndrome de deficiencia del transportador de dopamina; EIH, encefalopatía hipóxica isquémica; P-DE, epilepsia dependiente de piridoxina; PKAN, neurodegeneración asociada a pantotenato cinasa; PKD, discinesia paroxística cinesigénica; PLP-DE, epilepsia dependiente de piridoxal fosfato; PTPS-D, deficiencia de piruvoltetrahidopteína sintetasa; SR-D, deficiencia de sepiapterina reductasa; TH-D, deficiencia de tirosina hidroxilasa. (De Kurian MA, Gissen P, Smith M, et al: The monoamine neurotransmitter disorders: an expanding range of neurological syndromes, *Lancet Neurol* 10:721-731, 2011, Fig 1.)

**Tabla 616.3** Características clínicas de los trastornos de los neurotransmisores monoaminérgicos

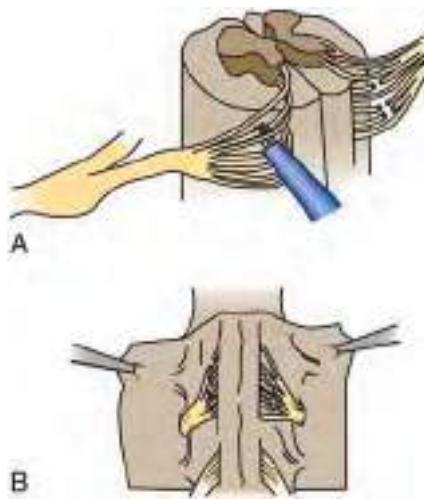
	<b>EDAD DE PRESENTACIÓN</b>	<b>RETRASO MOTOR Y COGNITIVO</b>	<b>CARACTERÍSTICAS EXTRAPIRAMIDALES</b>	<b>CARACTERÍSTICAS EXTRAPIRAMIDALES HIPOCINÉTICAS</b>	<b>CARACTERÍSTICAS PIRAMIDALES</b>	<b>EPILEPSIA</b>	<b>CARACTERÍSTICAS AUTONÓMICAS</b>	<b>CARACTERÍSTICAS NEUROPSIQUIATRICAS</b>
AD GTPCH-D	Infantil (pero puede ocurrir a cualquier edad)	Infrecuente	Sí	Sí	No	No	No	Sí
SR-D	Lactancia	La mayoría	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
AR GTPCH-D	Lactancia	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
PTPS-D	De lactancia a infancia	La mayoría	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
DHPR-D	De lactancia a infancia	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
PCD-D	Lactancia	No	No	No	No	No	No	No
TH-D	De lactancia a infancia temprana	La mayoría	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
AADC-D	Sobre todo lactancia (pero puede ocurrir a cualquier edad)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
PLP-DE	De lactancia a infancia temprana	La mayoría	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
DTDS	Lactancia	Sí	Sí	Sí	Sí en niños mayores	No	Sí	No

De Kurian MA, Gissen P, Smith M, et al: The monoamine neurotransmitter disorders: an expanding range of neurological syndromes. *Lancet Neurology* 10:721-731, 2011, Table, p 722.

del tono muscular anormal. También necesitan ser instruidos las familias y los niños en la supervisión de una serie de ejercicios diseñados para prevenir el desarrollo de contracturas, en especial del tendón de Aquiles. Los terapeutas ocupacionales y los fisioterapeutas son de suma utilidad para promover la movilidad y para facilitar la utilización de las extremidades superiores en las actividades cotidianas. Los logopédas favorecen la adquisición de medios de comunicación funcionales y trabajan en cuestiones de deglución. Estos terapeutas ayudan a los niños a alcanzar su máximo potencial y a menudo recomiendan evaluaciones adicionales y equipos adaptativos.

Los niños con diplegia espástica se tratan inicialmente con la ayuda de un equipo de adaptación consistente en ortesis, andadores, bastones o estructuras de bipedestación. Si el paciente tiene una intensa espasticidad de las extremidades inferiores, o signos de luxación de cadera, debe considerarse la realización de procedimientos quirúrgicos de partes blandas que reduzcan el espasmo muscular alrededor de la cintura pélvica, como una tenotomía de los aductores o una transposición y liberación del psoas. La rizotomía, en la cual se seccionan las raíces de los nervios raquídeos, consigue una mejoría considerable en pacientes seleccionados con diplegia espástica grave y poca o nula afectación de los ganglios basales (fig. 616.3). La retracción del tendón del talón en un niño con hemiplegia espástica puede tratarse quirúrgicamente mediante tenotomía del tendón de Aquiles o a veces con infiltraciones seriadas de toxina botulínica. Los niños con tetraplejia necesitarán sillas de ruedas con motor, dispositivos de alimentación especiales, máquinas de escribir modificadas y sistemas de sedestación especialmente diseñados. La función de las extremidades afectadas en los niños con PC **hemipléjica** puede mejorarse en ocasiones mediante una terapia en la cual se limita el movimiento de las zonas mediante yesos, mientras las extremidades afectadas realizan ejercicios que induzcan una mejoría funcional de la mano y del brazo. Esta terapia de restricción-inducción de movimientos es efectiva en pacientes de todas las edades.

Se han utilizado varios fármacos, como benzodiazepinas y el baclofeno. Estas medicaciones consiguen efectos beneficiosos en algunos pacientes, pero también pueden tener efectos adversos, como sedación por las benzodiazepinas o disminución del umbral epileptógeno por el baclofeno. Pueden usarse varios fármacos para tratar la espasticidad, como diazepam por vía oral (0,01-0,3 mg/kg/día, cada 6 o 12 horas), baclofeno (0,2-2 mg/kg/día, cada 8 o 12 horas) o dantroleno (0,5-10 mg/kg/día, cada 12 horas). Se pueden usar dosis pequeñas de levodopa (0,5-2 mg/kg/día) para tratar la distonía o la distonía sensible a dopamina. El trihexifenidilo (0,25 mg/día, cada 8 o 12 horas, ajustando la dosis al alza) a veces es útil para tratar la distonía y puede aumentar la utilización de las extremidades superiores y las vocalizaciones. La reserpina (0,01-0,02 mg/kg/día, cada 12 horas hasta un máximo de 0,25 mg/día) o la tetrabenazina (12,5-25 mg, cada 8 o 12 horas) pueden ser útiles para los trastornos del movimiento hiperkinéticos, como la atetosis o la corea.



**Fig. 616.3** Representación esquemática de la técnica de rizotomía selectiva dorsal. **A**, Despues de la laminectomía se abre la dura y quedan expuestas las raíces dorsales vertebrales. Estas raíces son estimuladas para detectar la actividad anómala. **B**, Una parte de las raíces es seccionada. (De Koman LA, Smith BP, Shilt JS: Cerebral palsy, Lancet 363:1619-1631, 2004. Reproducida con autorización de Wake Forest University Orthopaedic Press.)

El **baclofeno intratecal**, mediante bombas implantadas, se ha utilizado con éxito en niños seleccionados con espasticidad grave y puede ser de utilidad porque suministra el fármaco directamente alrededor de la médula, donde disminuye la neurotransmisión de las fibras nerviosas aferentes. El aporte directo del fármaco a la médula espinal vence el problema de los efectos adversos del SNC provocados por la administración de dosis altas por vía oral necesarias para atravesar la barrera hematoencefálica. Este tratamiento experimental requiere un abordaje en equipo y un seguimiento constante de las posibles complicaciones del mecanismo de la bomba de infusión y de las infecciones.

La **toxina botulínica** inyectada en grupos musculares específicos para el tratamiento de la espasticidad consigue resultados muy positivos en muchos pacientes. La inyección de toxina botulínica en las glándulas salivales también puede reducir la intensidad del babeo, que se observa en el 10-30% de los pacientes con PC, que tradicionalmente ha sido tratado con anticolinérgicos. Los pacientes con rigidez, distonía y tetraparesis espástica responden en ocasiones a la levodopa y los niños con distonía pueden beneficiarse de la administración de carbamazepina o trihexifenidilo. La **estimulación cerebral profunda** se ha utilizado en pacientes refractarios seleccionados. El oxígeno hiperbárico no ha mostrado que mejore el estado de los niños con PC.

Las habilidades de comunicación pueden reforzarse mediante el uso de símbolos de Bliss, máquinas de escribir activadas por la voz, dispositivos para la generación del habla vía electrónica y ordenadores especialmente adaptados, como los ordenadores de inteligencia artificial para aumentar la función motora y del lenguaje. Los problemas importantes de conducta pueden interferir de forma significativa en el desarrollo de un niño con PC; su identificación y tratamiento precoces son importantes, y puede ser necesaria la ayuda de un psicólogo o un psiquiatra. Los trastornos del aprendizaje y por déficit de atención, y el retraso mental son valorados y tratados por un psicólogo y un educador. El estrabismo, el nistagmo y la atrofia óptica son frecuentes en los niños con PC; por ello, debe incluirse un oftalmólogo en la valoración inicial y en el tratamiento evolutivo. Las alteraciones del tracto urinario inferior deben recibir valoración y tratamiento inmediatos.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## 616.2 Encefalomioterapias mitocondriales

Michael V. Johnston

Véanse los capítulos 105.4 y 629.4.

Las encefalomioterapias mitocondriales constituyen un grupo heterogéneo de síndromes clínicos causados por lesiones genéticas que deterioran la producción de energía a través de la fosforilación oxidativa y la función mitocondrial. Los signos y síntomas de estos trastornos reflejan la vulnerabilidad del sistema nervioso, los músculos y otros órganos al déficit de energía. Los rasgos más notables de los trastornos mitocondriales son signos de disfunción cerebral y muscular (convulsiones, debilidad, ptosis, oftalmoplejía externa, regresión psicomotriz, hipoaacusia, trastornos del movimiento y ataxia) junto con acidosis láctica. La miocardiopatía y la diabetes pueden ser consecuencia de trastornos mitocondriales.

Los niños con trastornos mitocondriales a menudo presentan signos multifocales intermitentes o con remisiones y recidivas, con frecuencia asociados a enfermedades simultáneas. Muchos de estos trastornos se describieron como síndromes clínicos antes de que se comprendiese su genética. Los niños con encefalomioterapia mitocondrial, acidosis láctica y episodios seudoictales (MELAS) manifiestan retraso del desarrollo, debilidad y cefaleas, así como signos focales que sugieren ictus. Las modalidades de imagen cerebral indican que la lesión no encaja dentro de los territorios vasculares habituales. Los niños con epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF) manifiestan mioclonías y convulsiones mioclónicas, así como debilidad muscular intermitente. Las fibras rojas rasgadas que dan nombre a este trastorno son grupos de mitocondrias anormales que se observan en el interior de las fibras musculares en cortes de biopsias musculares teñidas con tinción tricrómica de Gomori. El síndrome NARP (neuropatía, ataxia y retinitis pigmentaria), el síndrome de Kearns-Sayre (SKS; ptosis, oftalmoplejía, bloqueo cardíaco), la enfermedad de Leigh (encefalopatía necrosante subaguda) y la neuropatía óptica hereditaria de Leber (NOHL) también se definen como subgrupos clínicos relativamente homogéneos, aunque pueden variar la edad de presentación/diagnóstico (tabla 616.4). Es importante tener en cuenta que los trastornos mitocondriales pueden ser difíciles de

**Tabla 616.4** Manifestaciones clínicas de las encefalomioPATÍAS mitocondriales

TEJIDO	SÍNTOMAS/SIGLOS	MELAS	MERRF	NARP	SKS	LEIGH	NOHL
SNC	Regresión	+	+		+	+	
	Crisis comiciales	+	+		+		
	Ataxia	+	+	+	+		
	Ceguera cortical	+					
	Sordera	+		+			
	Migraña	+					
	Hemiparesia	+					
	Mioclonía	+	+				
	Trastorno del movimiento	+					+
Nervioso	Neuropatía periférica	+	+	+	+		
Muscular	Oftalmoplejía				+		
	Debilidad	+	+	+	+	+	
	FRR en la biopsia muscular	+	+		+		
Ocular	Retinopatía pigmentaria			+	+		
	Atrofia óptica				+	+	
	Cataratas						+
Cardiaco	Bloqueo de conducción				+		
	Miocardiopatía				+		+
Sangre	Anemia	+			+		
	Acidosis láctica		+			+	
Endocrino	Diabetes mellitus				+		
	Talla baja	+	+		+		
Renal	Síndrome de Fanconi	+	+		+		

FRR, fibras rojas rasgadas; MELAS, miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios seudoictales; MERRF, epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas; NARP, neuropatía, ataxia y retinitis pigmentaria; NOHL, neuropatía óptica hereditaria de Leber; SKS, síndrome de Kearns-Sayre.

diagnosticar. A menudo se presentan con combinaciones novedosas de signos y síntomas secundarios a tasas de mutación elevadas para el ADN mitocondrial (ADNmt) y la gravedad de la enfermedad varía de una persona a otra. Las mutaciones de genes nucleares (sobre unos 400 genes posibles) son más frecuentes en los trastornos infantiles, aunque también se observan alteraciones del genoma mitocondrial.

Las enfermedades mitocondriales pueden estar causadas por mutaciones del ADN nuclear (ADNn) o mitocondrial (ADNmt) (v. caps. 97, 104 y 105). En la cadena respiratoria, la fosforilación oxidativa está mediada por cuatro complejos enzimáticos intramitocondriales (complejos I-IV) y dos transportadores de electrones móviles (coenzima Q y citocromo c) que crean un gradiente protónico electroquímico que utiliza el complejo V (trifosfato de adenosina [ATP] sintasa) para crear el ATP necesario para la función normal de la célula. El mantenimiento de la fosforilación oxidativa requiere la regulación coordinada de los genes del ADNn y el ADNmt. El ADNmt del ser humano es una pequeña molécula (16,6 kb), circular, de doble cadena que ha sido secuenciada en su totalidad y que codifica 37 genes, incluidas 13 proteínas estructurales, que son subunidades de los complejos de la cadena respiratoria, así como dos ARN ribosómicos y 22 ARN de transferencia (ARNt) necesarios para la translación. El ADNn es responsable de la síntesis de alrededor de 70 subunidades, que pasan a la mitocondria mediante proteínas chaperonas, que aseguran su paso a través de la membrana mitocondrial interna y coordinan su correcto procesamiento y ensamblaje. Las enfermedades de la fosforilación oxidativa mitocondrial pueden dividirse en tres grupos: 1) defectos del ADNmt, 2) defectos del ADNn y 3) defectos de la comunicación entre el genoma nuclear y el mitocondrial. El ADNmt es diferente del ADNn por las siguientes cinco razones: 1) su código genético difiere del ADNn, 2) su información está muy comprimida porque no contiene intrones, 3) está sujeto a mutaciones espontáneas con una frecuencia superior que el ADNn, 4) tiene mecanismos de reparación menos eficaces y 5) se hereda por vía materna.

La herencia de las mutaciones del ADNmt es no mendeliana y puede ser compleja. En la fecundación, el ADNmt está presente en cientos o miles de copias por célula y se transmite por herencia materna a partir del ovocito a toda la descendencia, pero solo las hijas lo transmiten a la suya. A través del proceso denominado heteroplasmia o efecto umbral el ADNmt que contiene mutaciones puede distribuirse desigualmente

entre las células de tejidos específicos. Algunas células reciben genomas con escasas mutaciones o sin mutación (**homoplasmia normal o de tipo natural**), otras reciben una población mixta de ADNmt **mutado** y de **tipo natural (heteroplasmia)**, mientras que otras reciben sobre todo o de forma exclusiva genomas con **mutaciones (homoplasmia mutante)**. Las implicaciones importantes de la herencia materna y la heteroplasmia son las siguientes: 1) la herencia del trastorno es materna, pero ambos sexos resultan igualmente afectados; 2) la expresión fenotípica de la mutación de un ADNmt depende de las proporciones relativas de genomas con mutaciones y de tipo natural, con un número crítico mínimo de genomas con mutaciones necesario para la expresión de la enfermedad (**efecto umbral**); 3) en la división celular, la proporción puede desplazarse a las células hijas (segregación mitótica), lo que conduce al correspondiente cambio fenotípico, y 4) la afectación de generaciones posteriores es mayor que en los trastornos autosómicos dominantes. El número crítico de ADNmt mutado requerido para el efecto umbral depende de la sensibilidad del tejido a la alteración del metabolismo oxidativo, así como de la vulnerabilidad de ese tejido con el paso del tiempo, que puede aumentar con la edad. A diferencia de los trastornos con herencia materna debidos a mutaciones en el ADNmt, las enfermedades secundarias a defectos en el ADNn siguen una herencia mendeliana. Los trastornos mitocondriales causados por defectos del ADNn incluyen defectos del transporte del sustrato (deficiencia del transportador de carnitina plasmático, de carnitina palmitoiltransferasas I y II, y de la translocasa de acil carnitina), defectos de la oxidación del sustrato (deficiencia del complejo píruvato deshidrogenasa, de píruvato carboxilasa y de la oxidación intramitocondrial de los ácidos grasos), defectos del ciclo de Krebs (deficiencia de  $\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa, de fumarasa, de aconitasa) y defectos de la cadena respiratoria (complejos I-V), incluidos los defectos del acoplamiento fosforilación/oxidación (síndrome de Luft) y los defectos del transporte mitocondrial de las proteínas.

Los trastornos causados por defectos del ADNmt pueden dividirse en aquellos debidos a mutaciones puntuales de herencia materna (neuropatía óptica hereditaria de Leber y síndromes MELAS, MERRF y NARP/Leigh mt) y aquellos debidos a delecciones o duplicaciones del ADNmt que reflejan una comunicación alterada entre el núcleo y la mitocondria (SKS; síndrome de Pearson, una encefalopatía grave infrecuente con anemia y disfunción pancreática, y la oftalmoplejía externa progresiva).

Estos trastornos pueden heredarse por mecanismos esporádicos, autosómicos dominantes o recesivos, y con mutaciones en varios genes, como la subunidad  $\gamma$  catalítica de la polimerasa del ADNmt (POLG). También se han identificado **mutaciones de la POLG** en pacientes con síndrome de Alpers-Huttenlocher, que provoca un trastorno epileptico refractario e insuficiencia hepática, así como una oftalmoplejía externa progresiva autosómica dominante y recesiva, trastornos del espectro de miocerebrohepatopatía infantil, síndrome de epilepsia mioclónica-miopatía-ataxia sensitiva, así como trastornos del espectro de neuropatía atáxica relacionada con *POLG*. Otros genes que regulan el aporte de nucleótidos para la síntesis del ADNmt se asocian a encefalopatía grave y hepatopatía, y se están identificando trastornos nuevos secundarios a interacciones entre la mitocondria y su medio en la célula.

### MIOPATÍA MITOCONDRIAL, ENCEFALOPATÍA, ACIDOSIS LÁCTICA Y EPISODIOS SEUDOICTALES

Los niños con MELAS pueden ser normales durante los primeros años de vida, pero gradualmente manifiestan retraso del desarrollo motor y cognitivo, y talla baja. El síndrome clínico se caracteriza por: 1) episodios seudoictales recurrentes de hemiparesia u otros signos neurológicos focales, con lesiones, sobre todo, en los lóbulos temporal posterior, parietal y occipital basado en evidencia de anomalías cerebrales focales en la TC o la RM craneales); 2) acidosis láctica o fibras rojas rasgadas (FRR) o ambas, y 3) al menos dos de los siguientes: crisis focales o generalizadas, demencia, cefaleas migrañosas recurrentes y vómitos. En un estudio, el inicio de la enfermedad antes de los 15 años se observó en el 62% de los pacientes y la manifestación más frecuente era hemianopsia o ceguera cortical. Las proteínas en el líquido cefalorraquídeo suelen estar elevadas. La mutación 3243 en el ADNmt es la mutación más frecuente como causa de MELAS y también puede asociarse a diferentes combinaciones de intolerancia al ejercicio, miopatía, oftalmoplejía, retinopatía pigmentaria, miocardiopatía hipertrófica o dilatada, defectos de la conducción cardiaca, sordera, endocrinopatía (diabetes mellitus) y disfunción tubular renal proximal. Se han descrito otras mutaciones y en dos pacientes se han descrito lesiones rolándicas bilaterales y epilepsia parcial continua asociada a mutaciones en el ADNmt en 10158T > C y 10191T > C. El MELAS es un trastorno progresivo que se ha descrito en varios hermanos. Sin embargo, la mayoría de los familiares por la rama materna de pacientes con MELAS tienen una afectación leve o nula. La evolución del MELAS se caracteriza por episodios de isquemia cerebral que conducen a demencia (v. cap. 629.4).

La hipoperfusión regional puede detectarse mediante estudios de TC por emisión de fotón único y de espectrografía por RM. Pueden detectarse áreas focales de acidosis láctica en el cerebro. El estudio neuropatológico puede mostrar atrofia cortical con lesiones compatibles con infartos en estructuras corticales y subcorticales, calcificaciones en los ganglios basales y dilatación ventricular. Las muestras de biopsia muscular suelen evidenciar fibras rojas rasgadas (FRR). En las células musculares lisas de los vasos intramusculares y de las arteriolas cerebrales, y en las células epiteliales de los vasos sanguíneos del plexo coroideo se han observado acúmulos y anomalías mitocondriales, lo que produce una angiopatía mitocondrial. En el estudio bioquímico del músculo se ha detectado un déficit de complejo I en muchos casos; sin embargo, también se han demostrado múltiples defectos de los complejos I, III y IV. Las pruebas musculares dirigidas para mutaciones concretas o los análisis de la secuencia y de barrido de mutaciones suelen usarse para establecer el diagnóstico de MELAS cuando la evaluación clínica sugiere el diagnóstico. Puesto que el número de genomas mutantes es menor en la sangre que en el músculo, se prefiere este último para realizar el examen. La herencia es materna y existe una mutación puntual muy específica, aunque no exclusiva, en el nucleótido 3243 del gen del ARNt<sup>Leu(UUR)</sup> del ADNmt en alrededor del 80% de los pacientes. El 7,5% adicional presenta una mutación puntual en el nucleótido 3271 del gen del ARNt<sup>Leu(UUR)</sup>. Se ha identificado una tercera mutación en el nucleótido 3252 del gen del ARNt<sup>Leu(UUR)</sup>. El pronóstico de los pacientes con el síndrome completo es malo. Los ensayos terapéuticos con resultados aparentemente buenos han constado de corticoides, coenzima Q10, nicotinamida, carnitina, creatina, riboflavina y l-arginina, y varias combinaciones de estas moléculas; en estudios preclínicos se ha mencionado cierto éxito con resveratrol y también con un nuevo agente, EPI-743, un compuesto análogo de coenzima Q10.

### EPILEPSIA MIOCLÓNICA Y FIBRAS ROJAS RASGADAS

Este síndrome se caracteriza por epilepsia mioclónica progresiva, miopatía mitocondrial y ataxia cerebelosa con disartria y nistagmo. Puede iniciarse

en la infancia o en la vida adulta y la evolución puede ser lenta o rápidamente progresiva. Otras manifestaciones pueden ser demencia, hipacusia neurosensorial, atrofia óptica, neuropatía periférica y espasticidad. Dado que algunos pacientes tienen anomalías de la sensibilidad profunda y pies cavos, la enfermedad puede confundirse con la ataxia de Friedreich. Al igual que en el síndrome MELAS, un número significativo de pacientes presenta antecedentes familiares positivos y talla baja. Esta enfermedad es de herencia materna.

Los hallazgos anatómopatológicos incluyen una elevación de la concentración sérica de lactato, FRR en la biopsia muscular y pérdida neuronal marcada con gliosis que afecta, sobre todo, al núcleo dentado y al complejo olivar inferior, con cierta privación de células de Purkinje y de neuronas en el núcleo rojo. Se observa palidez de las columnas posteriores de la médula espinal y degeneración de los núcleos grácil y cuneiforme. El estudio bioquímico del músculo ha demostrado deficiencias variables del complejo III, de los complejos II y IV, de los complejos I y V, o solo del complejo IV. Más del 80% de los casos se debe a una mutación puntual G a heteroplásica en el nucleótido 8344 del gen del ARNt<sup>Lys</sup> del ADNmt. En otros pacientes se ha encontrado una mutación T a C en el nucleótido 8356 del gen del ARNt<sup>Lys</sup>. El análisis de mutaciones dirigido o el análisis de mutaciones tras la secuenciación del genoma mitocondrial se ha empleado para diagnosticar el MERRF.

No existe tratamiento específico, aunque la administración de coenzima Q10 demostró ciertos efectos beneficiosos en una madre y una hija con la mutación MERRF. El anticonvulsivo levetiracetam se utiliza para disminuir la mioclonía y las crisis mioclonicas en este cuadro.

### SÍNDROME DE NEUROPATÍA, ATAXIA Y RETINITIS PIGMENTARIA (NARP)

Este trastorno de herencia materna puede manifestarse como un síndrome de Leigh o con debilidad neurógena y síndrome NARP, así como crisis epilépticas. Se debe a una mutación puntual en el nucleótido 8993 de la subunidad 6 de la ATPasa. La gravedad con la que se manifiesta el trastorno parece tener correlación con el porcentaje de ADNmt mutado en los leucocitos. Se observan dos patrones clínicos en pacientes con síndrome NARP: 1) neuropatía, ataxia, retinitis pigmentaria, demencia y ataxia, y 2) encefalopatía grave en lactantes similar al síndrome de Leigh con lesiones en los ganglios basales en la RM.

### NEUROPATÍA ÓPTICA HEREDITARIA DE LEBER (NOHL)

La NOHL se caracteriza por un comienzo entre los 18 y los 30 años, con pérdida visual aguda o subaguda causada por atrofia óptica bilateral grave, aunque se ha comunicado el inicio de NOHL en niños hasta de 5 años. Tres mutaciones del ADNmt provocan la mayoría de los casos de NOHL y, al menos, el 85% de los pacientes son varones jóvenes. Esto sugiere que un factor ligado al X puede modular la expresión de la mutación puntual del ADNmt. Las manifestaciones oftalmológicas típicas son microangiopatía telangiectásica circumpapilar y seudoedema de la papila óptica. Otros síntomas pueden ser ataxia cerebelosa, hiperreflexia, signo de Babinski, síntomas psiquiátricos, neuropatía periférica o anomalías de la conducción cardíaca (síndrome de preexcitación). En algunos casos se han observado lesiones diseminadas en la sustancia blanca similares a las que se observan en la esclerosis múltiple. En la NOHL no se suele encontrar acidosis láctica ni FRR. Se han descrito más de 11 mutaciones puntuales del ADNmt, incluida una transición G a generalmente homoplásica en el nucleótido 11778 del gen de la subunidad ND4 del complejo I. Esta última mutación conduce a una sustitución del residuo altamente protegido de arginina por histidina en el aminoácido n.º 340 y supone alrededor del 50-70% de los casos en Europa y más del 90% de los casos en Japón. Algunas familias de NOHL con otras mutaciones puntuales se asocian a trastornos neurológicos complejos y pueden tener características comunes con el síndrome MELAS y con la necrosis estriatal bilateral del lactante. En una familia se ha mencionado un comienzo pediátrico de distonía generalizada con necrosis estriatal bilateral con una mutación homoplásica G14459A en el gen *ND6* del ADNmt, que también se asocia a NOHL y a NOHL con distonía. La idebenona y EPI-743 han sido estudiados para el tratamiento de este trastorno.

### SÍNDROME DE KEARNS-SAYRE (SKS)

El SKS es un trastorno multiorgánico característico que consta de oftalmoplejía externa, bloqueo cardíaco y retinitis pigmentaria con inicio antes de los 20 años debido a delecciones puntuales en el ADNmt. También puede deber haber, al menos, una de las siguientes anomalías: bloqueo cardíaco, síndrome cerebeloso o proteínas en el líquido cefalorraquídeo >100 mg/dl.

Otras manifestaciones inespecíficas, pero frecuentes, son demencia, hipocausia neurosensorial y anomalías endocrinas múltiples, como talla baja, diabetes mellitus e hipoparatiroidismo. El pronóstico es reservado, a pesar de la colocación de un marcapasos, y el deterioro progresivo conduce a la muerte en la 3.<sup>a</sup> o la 4.<sup>a</sup> década de la vida. Otras formas de presentación menos habituales pueden incluir acidosis tubular renal y síndrome de Lowe. También existen unos pocos casos de superposición en niños con SKS y episodios pseudoictálicos. La biopsia muscular muestra FRR y un número variable de fibras citocromo c oxidasa (COX)-negativas. La mayor parte de los pacientes tiene delecciones y algunos duplicaciones del ADNmt. Estas pueden corresponder a nuevas mutaciones que justifican la naturaleza generalmente esporádica del SKS. En algunas familias se ha demostrado una transmisión autosómica dominante. En los pacientes deben estudiarse detalladamente las posibles anomalías endocrinas, que pueden tratarse. Anecdóticamente, se ha mencionado que la administración de coenzima Q10 puede tener un efecto beneficioso; se ha descrito un efecto positivo con la administración de ácido fólico en casos con valores bajos de folato. También se ha publicado un trabajo sobre los efectos positivos de los implantes cocleares en la sordera.

**La oftalmoplejía externa progresiva con fibras rojas rasgadas esporádica** es un trastorno clínicamente benigno caracterizado por el comienzo de oftalmoplejía, ptosis y debilidad muscular proximal de extremidades en adolescentes o adultos jóvenes. Tiene una progresión lenta y es compatible con una vida relativamente normal. Las muestras de biopsia muscular demuestran FRR y fibras COX-negativas. Alrededor del 50% de los pacientes con oftalmoplejía externa progresiva tienen delecciones del ADNmt y no existen antecedentes familiares.

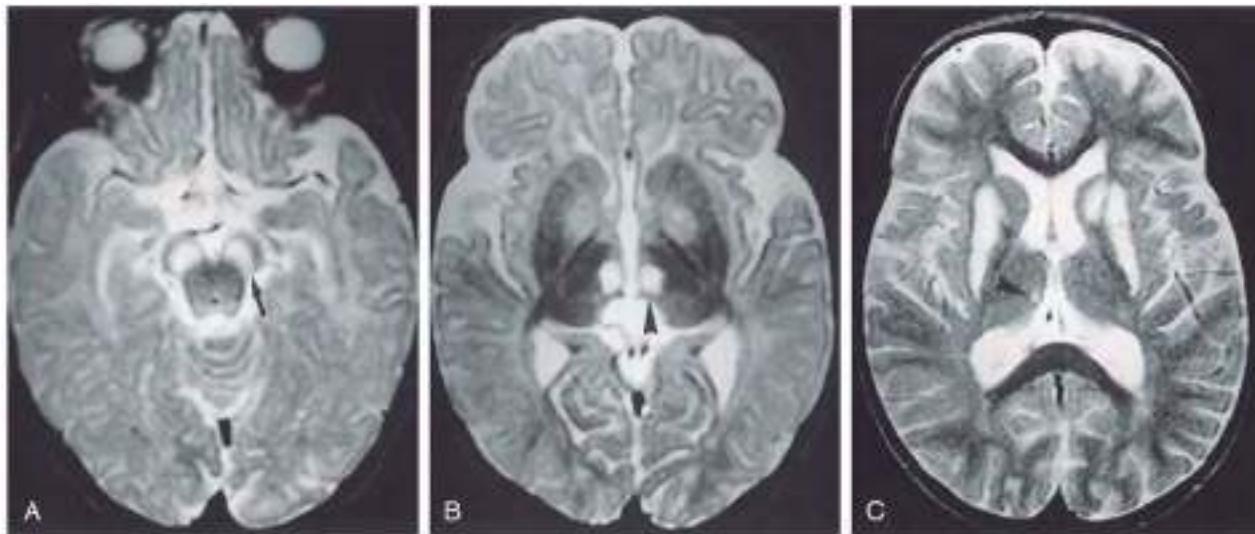
### MIOPATÍA REVERSIBLE DEL LACTANTE POR DÉFICIT DE CITOCLORO C OXIDASA

Las mutaciones del ADNmt también provocan una forma reversible de debilidad neuromuscular grave e hipotonía en lactantes que se debe a una mutación homoplásica 14674T > C ARNt-mt<sup>Glu</sup> heredada por vía materna, que se asocia con una deficiencia de la COX. Los niños afectados desarrollaban síntomas en las primeras semanas de vida con hipotonía, debilidad muscular intensa y una elevación muy marcada de los valores de lactato sérico, y a menudo precisaban de ventilación mecánica. Sin embargo, la habilidad para alimentarse y el desarrollo motor no estaban afectados. Las biopsias musculares obtenidas de estos niños en el periodo neonatal mostraban fibras rojas rasgadas y una actividad deficiente de COX, pero estos hallazgos desaparecían en el transcurso de 5-20 meses, cuando los lactantes se recuperaban espontáneamente. Resultaba difícil distinguir a estos lactantes de aquellos con trastornos mitocondriales letales sin esperar a que mejorasen. No se ha establecido el mecanismo para dicha recuperación, pero puede reflejar

un cambio durante el desarrollo en el ARN mitocondrial en el periodo de lactancia. Estos trastornos reversibles se han observado solamente en el déficit de COX asociado a la mutación 14674T > C ARNt-mt<sup>Glu</sup>, por lo que se ha sugerido la necesidad de verificar esta mutación en los lactantes con este tipo de debilidad grave en el periodo neonatal para facilitar el pronóstico.

### ENFERMEDAD DE LEIGH (ENCEFALOMIOPATÍA NECROSANTE SUBAGUDA)

La enfermedad de Leigh es un trastorno degenerativo progresivo que comienza en la lactancia con problemas para la alimentación y la deglución, vómitos y retraso del crecimiento asociado con acidosis láctica y presencia de lesiones en el tronco del encéfalo y/o los ganglios basales en la RM (tabla 616.5). Hay varias causas determinadas genéticamente de la enfermedad de Leigh debidas a mutaciones del ADNn en genes que codifican componentes de la cadena respiratoria: déficit del complejo piruvato deshidrogenasa, déficit del complejo I o II, déficit del complejo IV (COX), déficit del complejo V (ATPasa) y déficit de coenzima Q10. Estos defectos pueden aparecer de forma esporádica o ser hereditarios, con un patrón de herencia autosómico recesivo, como en el déficit de COX; transmisión ligada al cromosoma X, como en el déficit de piruvato deshidrogenasa E<sub>1</sub>α, o herencia materna, como la deficiencia del complejo V (mutación del nucleótido 8993 de la subunidad 6 de la ATPasa). Cerca del 30% de los casos se debe a mutaciones en el ADNmt. Puede haber retraso del desarrollo motor y del lenguaje, así como crisis generalizadas, debilidad muscular, hipotonía, ataxia, temblor, signos piramidales y nistagmo. Son características las alteraciones del patrón respiratorio, como respiraciones intermitentes con suspiros o gritos asociados que sugieren una disfunción del tronco del encéfalo. Algunos pacientes tienen oftalmoplejía externa, ptosis, retinitis pigmentaria, atrofia óptica y disminución de la agudeza visual. Los resultados anómalos en la TC o la RM consisten en áreas simétricas bilaterales de baja atenuación en los ganglios basales y el tronco del encéfalo y elevación del ácido láctico en la espectrografía por RM (fig. 616.3). Los cambios anatomiopatológicos consisten en áreas simétricas focales de necrosis en el tálamo, los ganglios basales, la sustancia gris tegmentaria, las regiones periventricular y periacueductal del tronco del encéfalo y los cordones posteriores de la médula espinal. En el microscopio, estas lesiones espongiformes muestran cavitación quística con pérdida neuronal, desmielinización y proliferación vascular. Es característica la elevación del lactato sérico y en el LCR, y pueden aparecer miocardiopatía hipertrófica, insuficiencia hepática y disfunción tubular renal. El pronóstico global es malo, pero algunos pacientes presentan períodos prolongados de remisión. No hay tratamiento definitivo para el trastorno subyacente, pero suelen administrarse varias vitaminas, como



**Fig. 616.4** Síndrome de Leigh. RM axiales potenciadas en T2 (TR/TE/NEX = 3.000/120/1 ms) de una niña de 8 meses con síndrome de Leigh debido a una mutación del gen SURF1 muestran lesiones hiperintensas en la sustancia negra y en los núcleos talámicos mediales (**A, B**). Las imágenes de seguimiento (TR/TE/NEX = 2.028/120/2 ms) a la edad de 26 meses (**C**) muestran hiperintensidad en el putamen de forma bilateral y en el núcleo caudado izquierdo. (De Farina L, Chiapparini L, Uziel G, et al: MR findings in Leigh syndrome with COX deficiency and SURF-1 mutations, AJNR Am J Neuroradiol 23:1095-1100, 2002, Fig 2.)

**Tabla 616.5** Características clínicas del síndrome de Leigh o de tipo Leigh congénito

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS	MANIFESTACIONES NO NEUROLÓGICAS
<b>Tronco del encéfalo</b>	<b>Rasgos dismórficos</b>
Bradipnea, hipopnea, episodios de apnea	Labio leporino
Bradicardia	Falanges distales cortas
Tetraparesia	Pliegue palmar único
Hipotonía (lactante flácido)	Vértebras rostrales
Retraso del crecimiento, succión inadecuada	Cara redonda
Dificultades para la deglución, disfagia, mala alimentación, succión inadecuada	Prominencia frontal
Vómitos	Raíz nasal plana
Espasticidad, hiperreflexia tendinosa	Microcefalia
Disfasia, disartria	Labios finos
Estrabismo	Menton pequeño
Ausencia de parpadeo por estímulo óptico o acústico	Philtrum largo y poco marcado
<b>Otras manifestaciones cerebrales</b>	Hipospadias
Episodios de seudoictus	<b>Otras</b>
Retraso de los hitos del desarrollo	Hernia inguinal
Parálisis de la mirada vertical	Rigidez del cuello
Contracciones mioclónicas de las extremidades o los párpados	Distrofia retiniana, retinopatía
Hipotermia	Sordera, hipoacusia
Somnolencia, mareo	Miocardiopatía hipertrófica o dilatada
Retraso psicomotor (mental)	Pancreatitis
Ataxia, temblor	Diarrea
Crisis comiciales, convulsiones	Excreción urinaria de metabolitos intermedios del ciclo de Krebs
Retraso del crecimiento	Crecimiento intrauterino retardado
Distonía	Hipertricosis
Torpeza, bradipsiquia	Atrofia villositaria
Nistagmo, descoordinación de los movimientos oculares, sacadas lentas	Síndrome nefrótico
Atrofia óptica	Nefropatía
Ceguera	Hiperhidrosis
Discinesia facial	Escoliosis
Apraxia ocular	
Babeo	
Dificultad para fijar la mirada	
<b>Manifestaciones del sistema nervioso periférico</b>	
Parálisis de nervios craneales	
Emaciación generalizada	
Ptosis bilateral	
Oftalmoplejía externa progresiva crónica, estrabismo	
Hiporreflexia tendinosa	
Polineuropatía	
Debilidad muscular	
Miopatía	

De Finsterer J: Leigh and Leigh-like syndrome in children and adults, *Pediatr Neurol* 39:223-235, 2008, Table 1.

**Tabla 616.6** Manifestaciones del síndrome de depleción de ADN mitocondrial

GEN MUTADO	SÍNDROME	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	DEPLECIÓN DE ADNmt	DELECCIONES MÚLTIPLES
POLG1	HC, SAH	Cerebro, hígado	x	x
DGUOK	HC	Cerebro, hígado	x	x
TK2	M	Músculo	x	x
MPV17	HC	Cerebro, hígado	x	x
TYMP	MNGIE	Nervio, músculo, GI, cerebro	x	x
SUCLA2	EM	Cerebro, músculo	x	
SUCLG1	EM	Cerebro, músculo	x	
RRM2B	M	Músculo	x	x
PEO1/twinkle	HC, AECII, MIRAS	Cerebro, hígado	x	x

AECII, ataxia espinocerebelosa de inicio infantil; EM, forma encefalomiotípica; GI, gastrointestinal; HC, forma hepatocerebral; M, forma miopática; MIRAS, síndrome de ataxia mitocondrial recesivo; MNGIE, encefalopatía mitocondrial neurogastrointestinal; SAH, síndrome de Alpers-Huttenlocher.

De Finsterer J, Ahting U: Mitochondrial depletion syndromes in children and adults, *Can J Neurol Sci* 40:635-644, 2013, Table 2.

riboflavina, tiamina y coenzima Q10, para intentar mejorar la función mitocondrial. También se han administrado biotina, creatina, succinato, idebenona y EPI-743, así como dietas ricas en grasas. Deberían evitarse el ácido valproico y el fenobarbital debido a su efecto inhibidor sobre la cadena respiratoria mitocondrial.

### SÍNDROME DE DEPLECIÓN DE ADN MITOCONDRIAL

El síndrome de depleción de ADN mitocondrial es un grupo de trastornos autosómicos recesivos que producen una disminución significativa de ADN mitocondrial en el músculo, el hígado y el cerebro (tabla 616.6). La entidad

habitualmente es letal en la lactancia, aunque algunos niños han sobrevivido hasta los años de la adolescencia.

### SÍNDROME DE REYE

Esta encefalopatía, poco frecuente en el momento actual, se caracteriza anatomicamente por degeneración grasa de las vísceras (esteatosísis microvesicular) y anomalías mitocondriales, así como por alteraciones bioquímicas compatibles con un trastorno del metabolismo mitocondrial (v. cap. 388).

Un **síndrome de tipo Reye recurrente** se observa en niños con defectos genéticos de la oxidación de los ácidos grasos, como en los déficits del transportador plasmático de carnitina, de carnitina palmitoiltransferasas I y II, de acil carnitina translocasa, de acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena media y larga, de acil-coenzima A deshidrogenasa múltiple y de L-3 hidroxiacil-coenzima A deshidrogenasa de cadena larga o proteína trifuncional. Estos trastornos se manifiestan por una encefalopatía hipoglucémica e hipocetósica recurrente, y se heredan con carácter autosómico recesivo. Otros errores innatos del metabolismo que pueden manifestarse con un síndrome de Reye incluyen defectos del ciclo de la urea (p. ej., déficit de ornitina transcarbamila, de carbamil fosfato sintetasa) y ciertas acidurias orgánicas (p. ej., aciduria glutárica de tipo I), defectos de la cadena respiratoria y defectos del metabolismo de los hidratos de carbono (p. ej., intolerancia a la fructosa).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## 616.3 Otras encefalopatías

Michael V. Johnston

### ENCEFALOPATÍA POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

La encefalopatía es una manifestación desafortunada y frecuente en lactantes y niños con infección por el VIH (v. cap. 302).

### ENCEFALOPATÍA POR PLOMO

Véase el capítulo 739.

### ENCEFALOPATÍA POR QUEMADURAS

Alrededor del 5% de los niños con quemaduras importantes desarrolla una encefalopatía durante las primeras semanas de hospitalización (v. cap. 92). No existe una única causa de la encefalopatía por quemaduras, sino más bien está producida por una combinación de factores que incluyen anoxia (inhalación de humo, intoxicación por monóxido de carbono, laringoespasmo), anomalías electrolíticas, bacteriemia y sepsis, trombosis de venas corticales, un traumatismo craneal concomitante, edema cerebral, reacciones a fármacos y trastorno emocional. Las crisis comiciales son la manifestación clínica más frecuente de la encefalopatía por quemaduras, pero también pueden aparecer alteraciones del nivel de conciencia, alucinaciones y coma. El tratamiento de la encefalopatía por quemaduras debe dirigirse a la búsqueda de la causa subyacente y a corregir la hipoxemia, las crisis convulsivas, las alteraciones electrolíticas específicas o el edema cerebral. El pronóstico para la recuperación neurológica completa generalmente es excelente, sobre todo cuando la principal alteración son las crisis comiciales.

### ENCEFALOPATÍA HIPERTENSIVA

La encefalopatía hipertensiva en los niños se asocia con mayor frecuencia a nefropatías, como glomerulonefritis aguda, pielonefritis crónica y nefropatías terminales (v. caps. 472 y 550). En algunos casos, la encefalopatía hipertensiva es la manifestación inicial de la nefropatía subyacente. La hipertensión sistémica intensa produce vasoconstricción de los vasos cerebrales, que conduce a un aumento de la permeabilidad vascular, lo que causa áreas focales de edema y de hemorragia cerebral. El inicio puede ser agudo, con convulsiones y coma, o insidioso con cefalea, somnolencia y letargo, náuseas y vómitos, visión borrosa, ceguera cortical transitoria y hemiparesia. La exploración del fondo de ojo puede no ser diagnóstica en los niños, pero pueden existir edema de papila y hemorragias retinianas. La RM potenciada en T2 muestra habitualmente áreas hiperintensas en lóbulos occipitales, que se conocen como **leuencefalopatía posterior reversible (LPR)**, pero pueden confundirse con infartos cerebrales. Estas áreas de aumento de señal pueden aparecer también en otras regiones cerebrales. La LPR también puede observarse en niños sin hipertensión. En todos los casos, la LPR se manifiesta

con crisis motoras generalizadas, cefalea, cambios del estado mental y trastornos visuales. La TC puede ser normal en la LPR; la RM es el estudio de elección. El tratamiento se basa en restablecer el estado normotensivo y en controlar las crisis con los anticonvulsivos adecuados.

### ENCEFALOPATÍA POR RADIACIÓN

La encefalopatía por radiación aguda se desarrolla con más probabilidad en pacientes jóvenes que han recibido grandes dosis diarias. La radiación excesiva lesiona el endotelio vascular, lo que produce un aumento de la permeabilidad vascular, edema cerebral y hemorragias múltiples. El niño puede encontrarse súbitamente irritable y letárgico, quejarse de cefalea o presentar signos neurológicos focales y convulsiones. Los pacientes pueden desarrollar hemiparesia debido a un infarto secundario a la oclusión de los vasos cerebrales. Los esteroides suelen ser beneficiosos para reducir el edema cerebral y revertir los signos neurológicos. La encefalopatía por radiación tardía se caracteriza por cefaleas y signos neurológicos focales lentamente progresivos, entre los cuales se incluyen hemiparesia y crisis comiciales. La exposición del cerebro a la radiación para el tratamiento de neoplasias infantiles aumenta el riesgo de enfermedad cerebrovascular tardía, como ictus, enfermedad de moyamoya, aneurismas, malformaciones vasculares, microangiopatía mineralizadora y migrañas seudoictales. Algunos niños con leucemia linfocítica aguda tratados con una combinación de metotrexato intratecal e irradiación craneal desarrollan signos neurológicos meses o años después; los signos consisten en letargia progresiva, pérdida de capacidades cognitivas, demencia y signos neurológicos focales y crisis comiciales (v. cap. 521). La TC muestra calcificaciones en la sustancia blanca y los estudios sobre el cadáver demuestran una encefalopatía necrosante. Esta complicación tan grave del tratamiento de la leucemia ha llevado a replantear la utilización y la reducción en el uso de la radioterapia craneal en el tratamiento de estos niños.

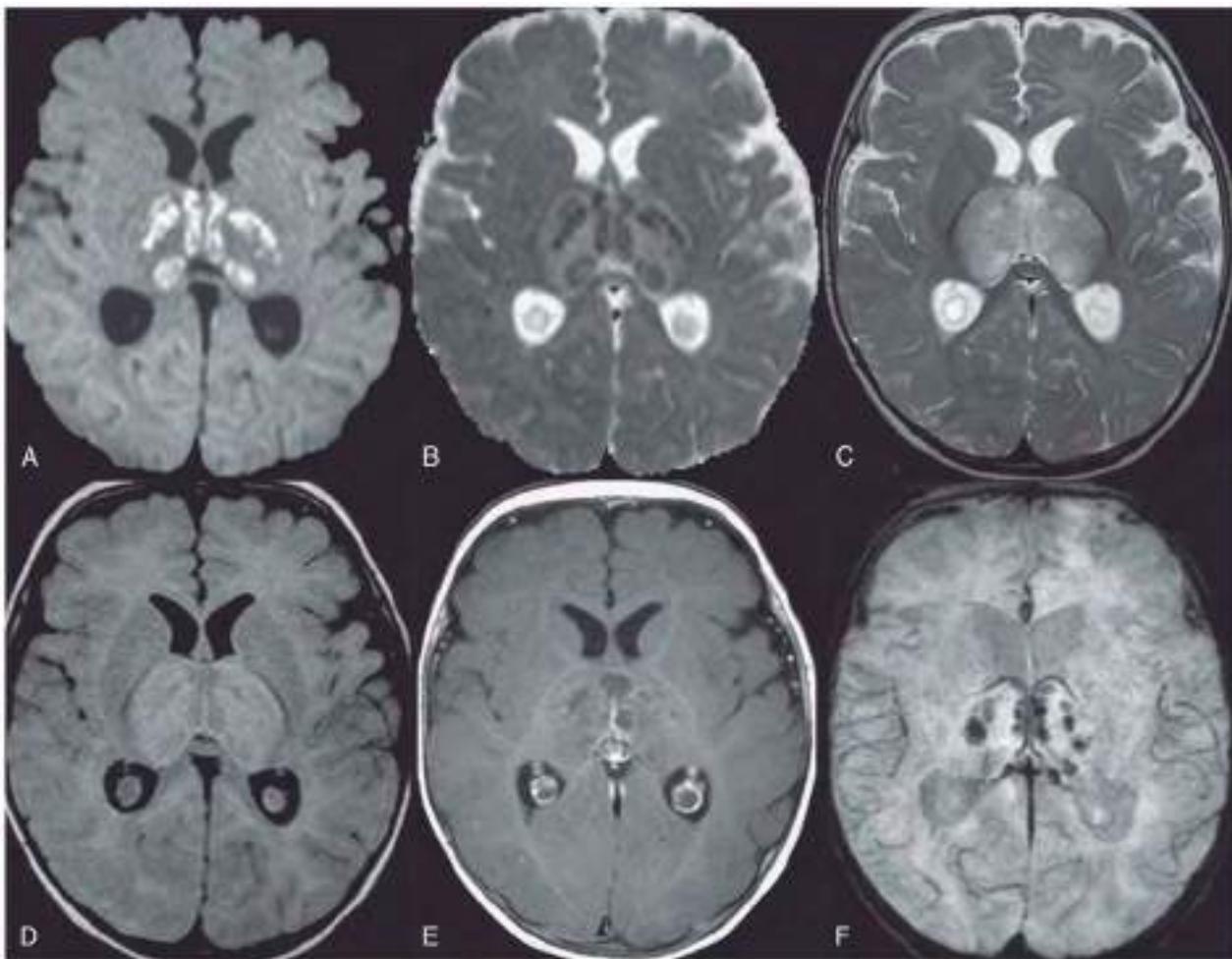
### ENCEFALOPATÍA NECROSANTE AGUDA

La encefalopatía necrosante aguda (ENA) es una encefalopatía infrecuente y grave que se observa con más frecuencia en países asiáticos. Se cree que se desencadena por una infección viral (gripe, VHH-6) en un huésped con susceptibilidad genética. En la tabla 616.7 se muestran los criterios diagnósticos. La elevación de las enzimas hepáticas sin hiperamonemia es una característica patognomónica. Una forma familiar o recidivante se asocia con mutaciones del gen *RANBP2* y se denomina ENA1. Los hallazgos de la RM se caracterizan por lesiones simétricas que deben estar presentes en los

**Tabla 616.7** Criterios diagnósticos de la encefalopatía necrosante aguda de la infancia

1. Encefalopatía aguda después (1-3 días) de una enfermedad febril. Deterioro rápido del nivel de conciencia. Crisis comiciales
2. Ausencia de pleocitos en el líquido cefalorraquídeo. Hiperproteinorraquia
3. Signos en la TC o la RM de lesiones cerebrales multifocales simétricas. Afectación talámica bilateral. Las lesiones también son frecuentes en la sustancia blanca periventricular, la cápsula interna, el putamen, el tegmento troncoencefálico superior y el bulbo cerebeloso. Ausencia de afectación de otras regiones del sistema nervioso central
4. Elevación en grado variable de las aminotransferasas séricas. Ausencia de hiperamonemia
5. Exclusión de enfermedades parecidas
  - A. Diagnóstico diferencial clínico
    - Infecciones bacterianas y virales fulminantes, y hepatitis fulminante; shock tóxico, síndrome hemolítico urémico y otras enfermedades inducidas por toxinas; síndrome de Reye, shock hemorrágico y síndrome encefalopático y golpe de calor
  - B. Diagnóstico diferencial radiológico
    - Encefalopatía de Leigh y citopatías mitocondriales relacionadas; acidemia glutárica, acidemia metilmalónica y necrosis estriatal bilateral del lactante; encefalopatía de Wernicke e intoxicación por monóxido de carbono; encefalomielitis diseminada aguda, leucoencefalitis hemorrágica aguda, otros tipos de encefalitis y vasculitis; infección arterial y venosa, y efectos de hipoxia grave o de traumatismo craneoencefálico

Modificada de Hoshino A, Saitoh M, Oka, et al: Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes, *Brain Dev* 34:337-343, 2012, Table 1.



**Fig. 616.5** Encefalopatía necrosante aguda. RM en la presentación. **A**, Imagen axial potenciada en difusión; **B**, Mapa axial de coeficiente de difusión aparente (ADC); **C**, Imagen axial potenciada en T2; **D**, Imagen axial de recuperación de la inversión de fluido atenuado (FLAIR); **E**, Imagen axial potenciada en T1 y realzada con contraste; **F**, Imagen axial potenciada en susceptibilidad. Las imágenes potenciadas en difusión (**A**) y el mapa ADC correspondiente (**B**) muestran claramente múltiples áreas de difusión restringida sobre un fondo de aumento de la difusión que afecta a ambos tálamos, que aparecen aumentados de tamaño. En las imágenes potenciadas en T2 (**C**) y FLAIR (**D**), los tálamos aparecen muy aumentados de tamaño e hiperintensos. En las imágenes potenciadas en T1 obtenidas tras la inyección de gadolinio intravenoso (**E**) se observan múltiples porciones necróticas bien delimitadas por un tenue realce lineal periférico. Como hallazgo casual se observan quistes de los plexos coroideos. La imagen potenciada en susceptibilidad (**F**) muestra múltiples puntos hipointensos, compatibles con una hemorragia petequial. (De Bergamino L, Capra V, Biancheri R, et al: Immunomodulatory therapy in recurrent acute necrotizing encephalopathy ANE1: is it useful? Brain Dev 34:384-391, 2012, Fig. 1.)

tálamos (fig. 616.5). El pronóstico suele ser malo, aunque algunos pacientes han respondido a esteroides y a inmunoglobulina intravenosa (IGIV).

#### LEUCOENCEFALOPATÍA QUÍSTICA

Un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones de proteínas RNASET2 produce alteraciones en la RM muy similares a las de la infección congénita por citomegalovirus. La leucoencefalopatía quística se manifiesta como una encefalopatía estática sin megalencefalia.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

#### 616.4 Encefalitis autoinmune

Thaís Armangué y Josep O. Dalmau

La encefalitis autoinmune constituye un grupo creciente de síndromes clínicos que pueden ocurrir a cualquier edad (desde menores de 1 año hasta adultos), pero preferentemente afecta a los adultos jóvenes y a los niños (tabla 616.8). Algunos de estos trastornos se asocian con anticuerpos contra las proteínas de la superficie neuronal y contra los receptores sinápticos implicados en la transmisión sináptica, la plasticidad o la excitabilidad neuronal. Los síndromes varían según

el anticuerpo asociado, con fenotipos similares a los que se producen cuando la función del antígeno diana se modifica farmacológicamente o genéticamente.

La mayoría de estos trastornos son graves y potencialmente mortales, pero los pacientes suelen responder a la inmunoterapia con buenos resultados. Además, debido a la amplia gama de síntomas—incluidas alteraciones conductuales, psicosis, catatonia, insomnio, déficits de memoria, crisis epilépticas, movimientos anormales y disregulación autonómica—, los pacientes suelen requerir un enfoque terapéutico multidisciplinario, a menudo en una unidad de cuidados intensivos.

La identificación de estos trastornos proporciona un diagnóstico definitivo para muchos casos de encefalitis previamente consideradas idiopáticas, infecciosas o postinfecciosas, incluso aunque no se hubiesen encontrado agentes causantes. Puesto que los mecanismos etiológicos y patogénicos no se conocían, algunos de estos trastornos se definían previamente con términos descriptivos. Ahora se sabe que más de la mitad de los casos reunidos bajo el término mal definido de «encefalitis letárgica» y algunos casos de «coreoatetosis postencefalitis por herpes simple» son **encefalitis con anticuerpos antirreceptor de N-metil-d-aspartato (NMDAR)**.

Los mecanismos que desencadenan la generación de los anticuerpos son desconocidos. En un pequeño subgrupo de pacientes adolescentes o adultos jóvenes, la presencia de un tumor que exprese el antígeno neural diana contribuye probablemente al desencadenamiento de la respuesta inmunitaria. Además, la alta prevalencia de síntomas prodrómicos seudovirales ha sugerido que ciertas infecciones virales inespecíficas pueden contribuir a eliminar

Tabla 616.8 | Encefalitis autoinmunitaria en la infancia

ENFERMEDAD	ANTICUERPOS Y/O MECANISMOS	SÍNDROME	PRUEBAS	TRATAMIENTO/PRONÓSTICO
Encefalitis anti-NMDAR	Anticuerpos contra la subunidad GluN1 del NMDAR. En niños, la mayoría de los casos son idiopáticos. En un subgrupo de pacientes, la enfermedad se desencadena por la presencia de un tumor. En otro subgrupo, la enfermedad se desencadena por una encefalitis por el VHS	Síntomas psiquiátricos, fluidez verbal disminuida, trastorno del sueño (sobre todo insomnio), crisis epilépticas, discinesias (orofaciales, extremidades), distonía, rigidez y otros movimientos anormales, disfunción autonómica, hipoventilación	EEG: casi siempre anormal (actividad epiléptica y/o lenta). En algunos pacientes muestra un patrón delta extremo en cepillo RM cerebral: hallazgos inespecíficos en ~35% LCR: pleocitosis y/o aumento de proteínas en ~80%	Recuperación completa en el 80% tras inmunoterapia y resección tumoral (si está indicado). A menudo se requiere inmunoterapia con fármacos de segunda línea*. Recidivas en ~15% de los pacientes. Peor pronóstico cuando es después de HES
Encefalitis asociada con anticuerpos GABA <sub>A</sub> R	Anticuerpos contra las subunidades α1, β3 o γ2 del GABA <sub>A</sub> R. ~40% de adultos tienen un tumor subyacente (timoma). Los niños habitualmente no asocian un tumor	Crisis epilépticas refractarias. Epilepsia parcial continua. Los pacientes pueden desarrollar discinesias de extremidades u orofaciales	EEG: casi siempre anormal; actividad epiléptica frecuente RM: hiperintensidades multifocales corticosubcorticales FLAIR/T2 en el 77% de los pacientes LCR: pleocitosis y/o proteínas aumentadas	El 80% muestra recuperación moderada o buena tras inmunoterapia
Encefalitis con anticuerpos mGluR5 (síndrome de Ofelia)	Anticuerpos contra mGluR5 Asociación frecuente con linfoma de Hodgkin	Conducta anormal, crisis, déficits de memoria	EEG: frecuentemente anormal con hallazgos inespecíficos RM: normal o hallazgos inespecíficos LCR: pleocitosis frecuente y/o proteínas aumentadas	Buena recuperación tras el tratamiento del tumor e inmunoterapia
Otras encefalitis autoinmunes (muy raras en niños)	Anticuerpos contra la superficie de la célula neuronal (GABA <sub>A</sub> R, DPPX, GlyR) o antígenos intraneuronales (Hu, Ma2, GAD65 amifisina) Todos estos anticuerpos raramente se asocian con tumores en niños	El síndrome varía dependiendo del autoanticuerpo y los fenotipos a menudo son diferentes de los referidos en adultos. GABA <sub>A</sub> R: encefalitis, crisis, ataxia cerebelosa DPPX: hiperexcitabilidad del SNC, PERM GlyR: PERM o síndrome de las personas rígidas Hu: encefalitis de tronco cerebral o límbica Ma2: encefalitis, encefalitis diencefálica (solo en adultos) GAD65: encefalitis límbica, epilepsia	RM: cambios variables dependiendo del síndrome LCR: pleocitosis frecuente y/o proteínas aumentadas	Los trastornos con anticuerpos contra antígenos de la superficie celular responden sustancialmente mejor a la inmunoterapia que aquellos con anticuerpos contra antígenos intracelulares
EMAD	50-60% de pacientes con EMAD poseen anticuerpos MOG	Crisis, déficits motores, ataxia o disfunción visual acompañada de encefalopatía	RM con alteraciones extensas difusas en T2/FLAIR, con o sin compromiso de sustancia gris profunda LCR: pleocitosis frecuente y/o proteínas aumentadas	En ~90% de pacientes, la enfermedad es monofásica y muestra buena respuesta a esteroides. Algunos pacientes desarrollan enfermedad recurrente (con detección prolongada de anticuerpos MOG).
TENMO	Los pacientes pueden tener anticuerpos AQP4 o MOG; algunos pacientes son seronegativos.	Afectación típica de los nervios ópticos y la médula espinal Encefalopatía en el contexto de síndromes diencefálicos de área postrema	Afectación característica de áreas cerebrales ricas en AQP4 (sustancia gris periacueductal, hipotálamo, nervio óptico y compromiso central de la médula espinal)	Alto riesgo de recaídas y de discapacidad a largo plazo. Requiere inmunoterapia crónica. Los pacientes con anticuerpos MOG tienen mejor pronóstico a largo plazo que aquellos con anticuerpos AQP4 o los casos seronegativos

**Tabla 616.8** Encefalitis autoinmunitaria en la infancia (cont.)

ENFERMEDAD	ANTICUERPOS Y/O MECANISMOS	SÍNDROME	PRUEBAS	TRATAMIENTO/PRONÓSTICO
Opsoclono-mioclono y otras encefalitis cerebelosas-troncoencefálicas	La mayoría de los pacientes no tienen autoanticuerpos detectables (unos pocos pacientes tienen anticuerpos Hu). Existe un neuroblastoma en el 50% de los niños <2 años; teratoma en adolescentes y adultos jóvenes	Opsoclono a menudo acompañado de irritabilidad, ataxia, caídas, mioclonia, temblor y sialorrea	RM: generalmente normal; puede mostrar atrofia cerebelosa con el tiempo EEG: Normal LCR: puede ser normal o mostrar alteraciones que sugieren activación de células B	Tratamiento del neuroblastoma (si procede) Respuesta neurológica parcial a la inmunoterapia independientemente de la presencia o ausencia de neuroblastoma (mejor pronóstico si se usa inmunoterapia agresiva) Buena respuesta al tratamiento en adolescentes con opsoclono asociado a teratoma
Encefalitis de Bickerstaff	Anticuerpos GQ1b (~65%, inespecíficos para este trastorno)	Oftalmoplejía, ataxia y disminución del nivel de conciencia. Hiperreflexia frecuente. Los pacientes pueden desarrollar hiporreflexia y solaparse con el síndrome de Miller-Fisher	RM: anormal en ~30% (anomalías de señal en T2 en el tronco encefálico, tálamo y cerebro) Estudios de conducción nerviosa anómalos en ~ 45% (degeneración axonal predominante axonal y con menor frecuencia desmielinización)	Buena respuesta a esteroides, IGIV o plasmaférésis
Encefalitis de Hashimoto	Anticuerpos <sup>†</sup> TPO (inespecíficos para este trastorno)	Síntomas de tipo ictus, temblor, mioclonía, afasia, crisis, ataxia, problemas del sueño y del comportamiento	48% hipotiroidismo, RM a menudo normal EEG: actividad lenta CSF: proteínas elevadas	Responde a esteroides. Son frecuentes las respuestas parciales
Encefalitis de Rasmussen	Más probablemente inmunomediado (mecanismo no aclarado)	Crisis parciales progresivas refractarias, deterioro cognitivo, déficits focales y hemiatrofia cerebral	RM: atrofia hemisférica unilateral progresiva	Respuesta limitada a la inmunoterapia. Los pacientes pueden necesitar una hemisferectomía funcional
Encefalitis de ganglios basales	Anticuerpos infrecuentes frente a D2R	Letargia, movimientos anormales, cambio de conducta, agitación, psicosis	RM: alteraciones en ganglios basales en T2/FLAIR, aunque puede ser normal hasta en el 50% LCR: frecuentemente proteínas elevadas	Mayoritariamente monofásica, pronóstico variable. 40% de recuperación completa con inmunoterapia
CLIPPERS	Sin asociación específica a autoanticuerpos	Diplopía episódica o parestesias faciales con desarrollo posterior de síntomas del tronco encefálico y en ocasiones disfunción de la médula espinal	RM: captación de gadolinio simétrica curvilínea que salpica al puente y que se extiende de forma variable al bulbo, pedúnculos cerebelosos medios, cerebro, mesencéfalo y ocasionalmente médula espinal	Responde a esteroides aunque los pacientes pueden requerir esteroides crónicos u otras terapias inmunosupresoras.
ROHHAD	Causa desconocida, sugerida autoinmune o genética Frecuentemente asociada con tumores de la cresta neural	Obesidad de inicio rápido, hiperfagia, conducta anormal, disfunción autonómica e hipoventilación central	RM cerebral habitualmente normal	Tratamiento sintomático. En algunos pacientes, respuesta limitada a la inmunoterapia

\*Incluye rituximab y ciclofosfamida.

<sup>†</sup>Diagnóstico de exclusión, tras descartar otros autoanticuerpos relevantes (p. ej., NMDAR, AMPAR, entre otros).

AOP4, acuaporina 4; CLIPPERS, inflamación linfocítica crónica con realce perivascular pontino sensible a esteroides; DPPX, proteína 6 similar a dipeptidilpeptidasa; EEG, electroencefalografía; FLAIR, recuperación de la inversión de fluido atenuado; GABA<sub>A</sub>R, receptor del ácido γ-aminobutírico; GABA<sub>B</sub>R, receptor de ácido γ-aminobutírico B; GAD65, descarboxilasa del ácido glutámico 65; IGIV, inmunoglobulina intravenosa; LCR, líquido cefalorraquídeo; mGluR5, receptor metabotrópico de glutamato 5; MOG, glucoproteína mielinica del oligodendrocto; NMDAR, receptor de N-metil-D-aspartato; RD2, receptor de dopamina 2; RM, resonancia magnética; PERM, encefalomielitis progresiva con rigidez y mioclonia; ROHHAD, obesidad de inicio rápido con disfunción hipotalámica, hipoventilación y disregulación autonómica; TENMO, trastorno del espectro de la neuromielitis óptica; TPO, peroxidasa tiroidea; VHS, virus del herpes simple.

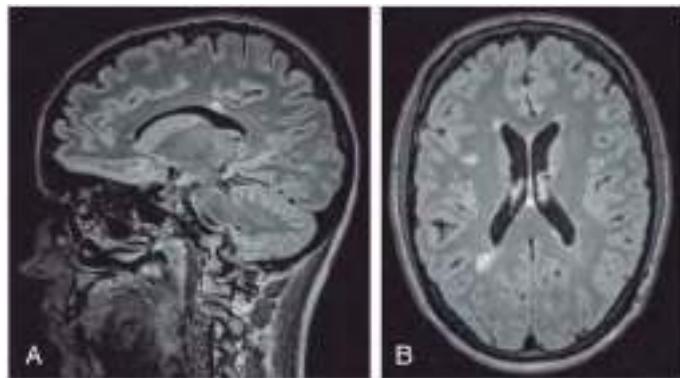
la tolerancia inmunitaria para las proteínas neuronales y aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica a los anticuerpos. Sin embargo, en muchas de estas enfermedades la barrera hematoencefálica está intacta y hay evidencias de que los autoanticuerpos se sintetizan dentro del SNC por las células plasmáticas que forman parte de infiltrados inflamatorios locales cerebrales y meningeos.

### ENCEFALITIS POR ANTICUERPOS ANTIRRECEPTOR DE N-METIL-D-ASPARTATO

En esta enfermedad, los anticuerpos inmunoglobulina G se dirigen contra la subunidad GluN1 del receptor de NMDA. La frecuencia exacta de este trastorno se desconoce, pero se considera la segunda causa más común de encefalitis autoinmunitaria tras la encefalomielitis diseminada

aguda en niños y adolescentes. En general, la enfermedad predomina en mujeres (80%), aunque en pacientes menores de 12 años la frecuencia de varones es mayor (40%). El síndrome resultante es muy predecible y suele evolucionar por etapas. En los adolescentes y adultos jóvenes, el trastorno se presenta habitualmente con manifestaciones psiquiátricas marcadas, como ansiedad rápidamente progresiva, agitación, pensamientos delirantes, conducta extraña, labilidad afectiva, trastornos del estado de ánimo (manía), rasgos catatónicos, déficit de memoria, deterioro del lenguaje, agresión e insomnio u otros trastornos del sueño. En muchos casos, estos síntomas se han precedido de una fase prodromática de varios días de duración con cefalea, fiebre y síntomas similares a una infección viral. Los pacientes suelen recibir un diagnóstico incorrecto de psicosis de inicio reciente o de trastorno psiquiátrico. Sin embargo, en unos días o semanas aparecen síntomas adicionales, como disminución del nivel de conciencia, crisis epilépticas (incluido el estado epiléptico), discinesias de las extremidades u orales, movimientos coreoatetoides e inestabilidad autonómica que suele incluir taquicardia, bradicardia, fluctuación de la presión arterial, hipoventilación, hipertermia y sialorrea. En casos raros se produce bradicardia y pausas cardíacas, que a veces requieren el uso transitorio de un marcapasos. El trastorno también se produce en niños pequeños y lactantes (el paciente más joven descrito hasta el momento tenía 2 meses) y, aunque la evolución del síndrome es similar a la de los adultos, los pacientes jóvenes presentan con mayor frecuencia crisis epilépticas y trastornos del movimiento. Debido a la edad de los pacientes, las características psiquiátrico-conductuales pueden pasarse por alto. En este grupo de niños pequeños, los cambios conductuales consisten en irritabilidad, rabietas de nueva aparición, agitación, agresión, disminución del habla, mutismo y regresión autista. Además, en comparación con los adultos, algunos niños también presentan ataxia cerebelosa y hemiparesia; por el contrario, la disfunción autonómica suele ser más leve en los niños.

Los estudios mediante RM cerebral muestran anomalías en alrededor del 35% de los pacientes, por lo general con anomalías inespecíficas corticales y subcorticales de la señal en secuencia de recuperación de la inversión de fluido atenuado (FLAIR), a veces con realce transitorio cortical o meningeo; Pueden aparecer anomalías inespecíficas de la sustancia blanca. Sin embargo, si son predominantes los cambios en la sustancia blanca, debería sospecharse un síndrome de solapamiento (figs. 616.6 y 616.7). El líquido cefalorraquídeo (LCR) presenta anomalías inicialmente en alrededor del 80% de los pacientes, con pleocitosis linfocítica moderada y en menos ocasiones un aumento de la síntesis proteica y bandas oligoclonales. El electroencefalograma (EEG) es



**Fig. 616.6** Síndrome desmielinizante solapado en dos pacientes con encefalitis NMDAR. **A**, Lesiones hiperintensas en FLAIR en el cuerpo calloso de una mujer de 20 años con encefalitis NMDAR, una lesión con el aspecto típico en «dedo de Dawson» de la esclerosis múltiple. Se observaron otras lesiones desmielinizantes en la sustancia blanca periventricular, con dos lesiones que mostraban captación de contraste. Las lesiones fueron detectadas en una RM rutinaria de seguimiento; sin embargo, la paciente había presentado fatiga durante los últimos 6 meses antes de la RM. Poco tiempo después de la RM, desarrolló hipoestesia en ambas piernas y disfunción vesical. Se inició un tratamiento con esteroides intravenosos y los síntomas remitieron parcialmente. **B**, Lesiones hiperintensas en FLAIR en la sustancia blanca periventricular en una mujer de 26 años con encefalitis NMDAR. En total se detectaron 14 lesiones supratentoriales y dos lesiones mostraron captación de contraste. Se realizó una RM porque la paciente había referido visión doble intermitente. La paciente fue tratada con esteroides intravenosos y la visión doble remitió. (De Heine J, Pruss H, Bartsch T, et al: Imaging of autoimmune encephalitis: relevance for clinical practice and hippocampal function. *Neuroscience* 309:68-83, 2015, Fig. 3.)

anormal en casi todos los pacientes y suele mostrar una actividad lenta focal o difusa en los rangos delta y theta, que no se correlaciona con movimientos anormales. Además, muchos pacientes desarrollan actividad epiléptica, que requiere monitorización mediante vídeo para el manejo clínico adecuado. El 30% de los adultos presenta un patrón EEG típico denominado «cepillo delta extremo» que se caracteriza por complejos beta-delta y que también se ha descrito en niños (fig. 616.8).

El diagnóstico del trastorno se establece al demostrar la presencia de anticuerpos anti-NMDAR en el LCR y el suero. La sensibilidad es mayor en el LCR en comparación con el suero (100% frente al 85%) y los niveles de anticuerpos en el LCR parecen correlacionarse mejor con el pronóstico. Los anticuerpos pueden permanecer detectables, aunque a títulos más bajos, después de la recuperación del paciente.

La presencia de un tumor subyacente, principalmente teratomas, depende de la edad y el sexo. Mientras que el 40% de las mujeres mayores de 12 años tiene un teratoma de ovario subyacente, la presencia de un tumor es excepcional en varones jóvenes y mujeres jóvenes, y en pacientes varones adultos jóvenes. En la edad pediátrica, la RM abdominopélvica y la ecografía abdominal y testicular son las pruebas de elección para el cribado tumoral.

En un pequeño número de pacientes, la encefalitis anti-NMDAR ocurre a la vez o después de infecciones por diversos patógenos, como *Mycoplasma pneumoniae*, virus herpes simple 1 (VHS1), enterovirus y virus de la gripe. Con la excepción del VHS1, no se ha establecido una relación patogénica con la mayoría de estas infecciones. Hay evidencia de que algunos pacientes con encefalitis por VHS desarrollan anticuerpos contra la subunidad GluN1 del NMDAR y contra otras proteínas y receptores de la superficie de la célula neuronal, lo que conduce a la presentación de síntomas neurológicos nuevos o recidivantes 2-12 semanas después de completar el tratamiento para la encefalitis por VHS. En niños menores de 4 años, este tipo de encefalitis autoinmune habitualmente se manifiesta con coreoatetosis y discinesias (conocidas como «coreoatetosis postencefalitis por VHS») (v. videos 616.1, 616.2 y 616.3). Por el contrario, los niños más mayores y los adultos desarrollan más a menudo síntomas conductuales predominantemente.

Aunque no se han realizado ensayos clínicos prospectivos, hay evidencia de que la resección del tumor, cuando está indicada, y la inmunoterapia precoz mejoran el pronóstico. La mayoría de los niños recibe inmunoterapia de primera línea, incluidos corticoides, IGIV o plasmaféresis. Sin embargo, puesto que no hay respuesta terapéutica en casi el 50% de los pacientes y dado el creciente número de publicaciones que indican la posible eficacia del rituximab, este tratamiento se está utilizando cada vez más en combinación con IGIV y esteroides, o después de las inmunoterapias de primera línea. La ciclofosfamida puede ser eficaz cuando no ha habido respuesta a estos tratamientos.

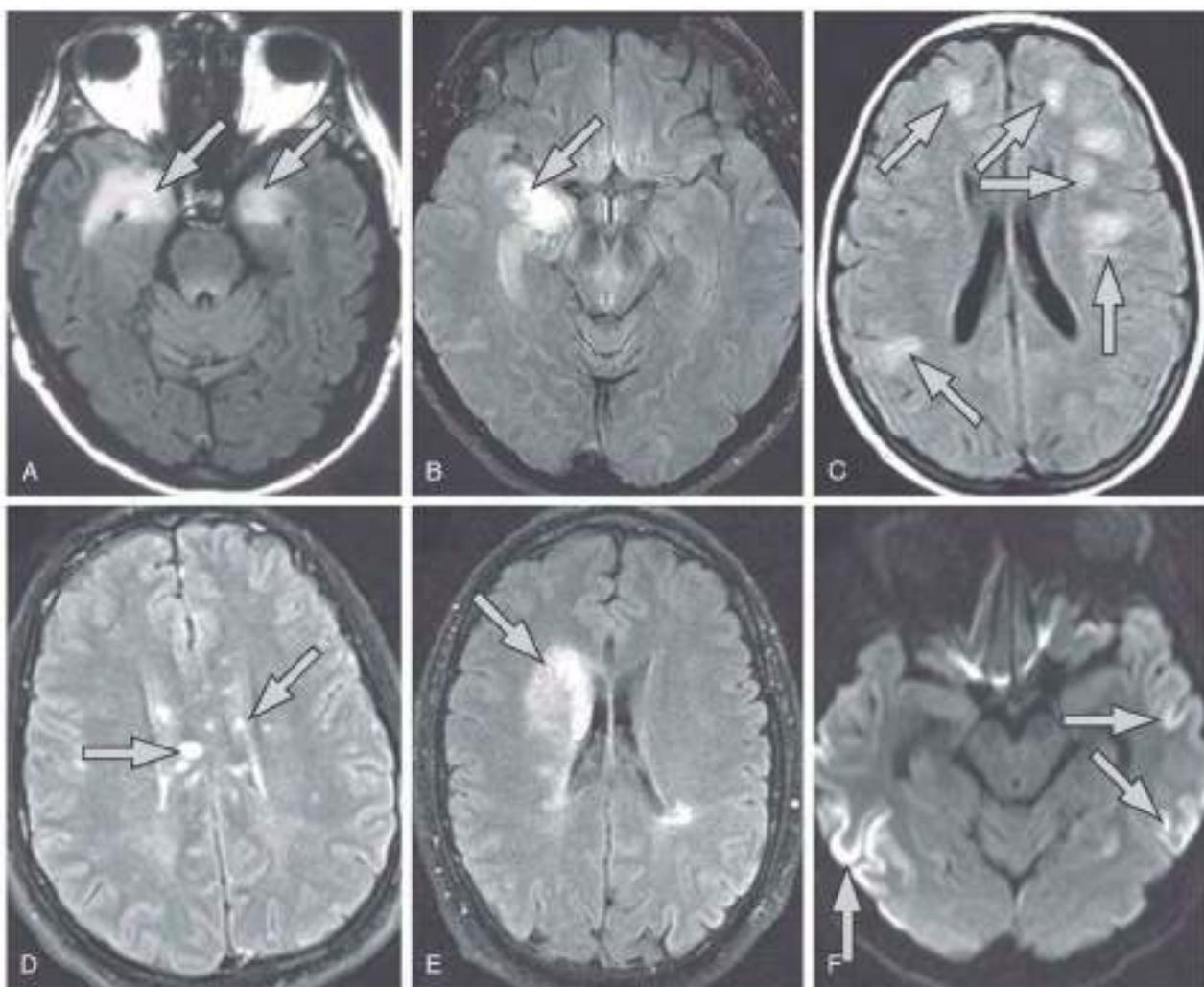
Aunque la encefalitis anti-NMDAR tiene una mortalidad del 7%, alrededor del 80% de los pacientes presenta una recuperación significativa o completa. La recuperación suele ser lenta y puede tardar hasta 2 años después de la aparición de síntomas. Los últimos síntomas en mejorar son los problemas en las interacciones sociales y las funciones del lenguaje y ejecutivas. Las recidivas se producen en alrededor del 15% de los pacientes; pueden desarrollarse como síndromes parciales, suelen ser más leves que el episodio inicial y también responden igual de bien a la inmunoterapia. La inmunoterapia exhaustiva inicial parece prevenir o reducir el número de recidivas. Se desconoce cuál es la eficacia de la inmunosupresión crónica con fármacos como azatioprina o micofenolato mofetilo para prevenir las recidivas.

El diagnóstico diferencial de la encefalitis anti-NMDAR es amplio y varía en función del estadio de la enfermedad (tabla 616.9). Los trastornos que se tienen en cuenta con más frecuencia son la encefalitis viral, el síndrome neuroléptico maligno, la psicosis aguda y el consumo de drogas.

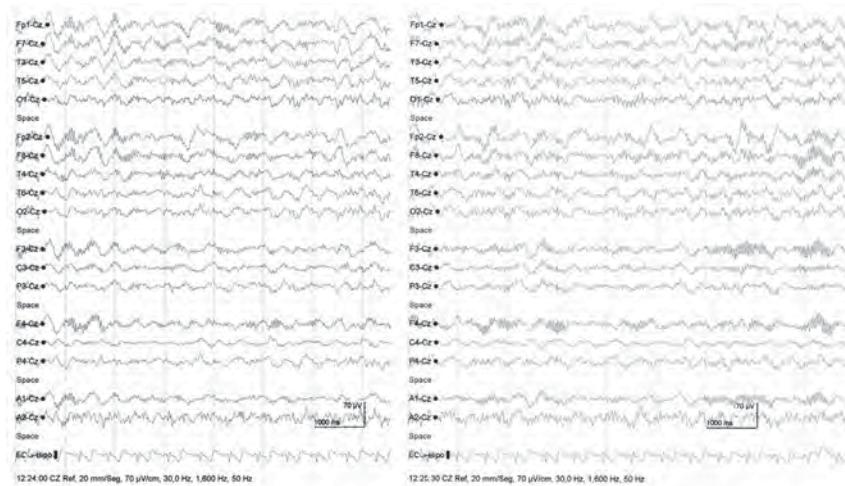
## OTROS TIPOS DE ENCEFALITIS ASOCIADAS CON ANTICUERPOS CONTRA ANTÍGENOS DE LA SUPERFICIE DE LA CÉLULA NEURONAL

La encefalitis con anticuerpos contra el receptor A del ácido γ-aminobutyrico (GABA<sub>A</sub>R) es una encefalitis autoinmune rara que puede afectar a niños (40% de los pacientes <18 años) y se presenta con estado epiléptico, crisis refractarias o una epilepsia parcial continua asociada con anticuerpos contra la subunidades α1, β3 o γ2 del GABA<sub>A</sub>R. Los niños pequeños pueden desarrollar movimientos anómalos que sugieren una encefalitis anti-NMDAR, pero con estudios negativos para anticuerpos NMDAR. Al contrario que en otros tipos de encefalitis autoinmunes en las que la RM cerebral habitualmente es normal o muestra hallazgos inespecíficos, los pacientes adultos y pediátricos con este trastorno frecuentemente desarrollan alteraciones multifocales corticales-subcorticales hiperintensas en FLAIR/T2. En adultos, esta encefalitis puede producirse con un timoma, pero los niños raramente tienen un tumor subyacente.

El **síndrome de Ofelia** es una forma de encefalitis que se produce asociada con linfoma de Hodgkin y afecta predominantemente a adultos jóvenes,



**Fig. 616.7** Patrones en RM de las encefalitis autoinmunes y sus simuladoras. Una RM típica de encefalitis límbica (**A**) con alteraciones bilaterales en el lóbulo temporal medial en las imágenes potenciadas en T2: inversión-recuperación con atenuación de fluidos; este paciente con una encefalitis límbica demostrada en la necropsia no presentó anticuerpos antineuronales en el suero o el LCR. Un paciente con diagnóstico final de glioma (**B**) que debutó con una afectación unilateral del hipocampo derecho simulando una encefalitis límbica. RM típica de una encefalomielitis aguda diseminada (**C**) con lesiones bilaterales extensas en la sustancia blanca. Múltiples lesiones que afectan al cuerpo caloso en un paciente con síndrome de Susac (**D**). RM de un paciente con síndrome de solapamiento (anticuerpos del receptor NMDA y de la glucoproteína mielinica del oligodendrocto (**E**) que muestra una alteración frontal derecha compatible con desmielinización. RM con secuencia en difusión en un paciente con encefalitis asociada a anticuerpos para el receptor AMPA (**F**) que simula los cambios observados en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Lado izquierdo de las imágenes = lado derecho del cerebro. (De Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al: A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis, Lancet Neurol 15:391-404, 2016, Fig. 2.)



**Fig. 616.8** Electroencefalograma en el que se observa un patrón denominado «cepillo delta extremo» en una niña de 14 años con encefalitis por anticuerpos anti-receptor de N-metil-D-aspartato (NMDAR). Se ha observado que este patrón es característico de la encefalitis por anticuerpos anti-NMDAR. Consiste en una asociación casi continua de actividad delta con actividad rápida superpuesta, por lo general en el rango beta, que afecta de forma simétrica a todas las regiones craneales, con preferencia frontal en los pacientes que no están bajo sedación o anestesia. (De Armangue T, Titulaer MJ, Málaga I, et al: Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis—clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients, J Pediatr 162:850-856, 2012, Fig. 2.)

**Tabla 616.9**

Diagnóstico diferencial de las encefalitis con anticuerpos anti-NMDAR y otros tipos de encefalitis autoinmunes en la infancia

TRASTORNO	COMENTARIOS
Encefalitis viral	La encefalitis viral suele sospecharse por el inicio agudo de los síntomas, la pleocitosis del LCR y la hipertermia. La mayoría de las encefalitis virales (excepto la rabia) se asocian a mayores niveles de pleocitosis y de concentración de proteínas en el LCR. La psicosis y las discinesias son mucho menos frecuentes en la encefalitis viral que en la encefalitis con anticuerpos anti-NMDAR
Encefalitis recidivante posvirus herpes simple	Se produce ~2-12 semanas después de un tratamiento satisfactorio contra la encefalitis por herpes simple. Puede ser una auténtica recidiva viral de la encefalitis (PCR positiva en el LCR, progresión de cambios necróticos en la RM, respuesta a aciclovir) o a un trastorno autoinmunitario (PCR negativa en el LCR, ausencia de lesiones necróticas nuevas en la RM, falta de respuesta a aciclovir). En una proporción de estos últimos pacientes, el trastorno es una encefalitis con anticuerpos anti-NMDAR
Psicosis de inicio reciente	Dado que la mayoría de los pacientes con encefalitis anti-NMDAR presentan psicosis, suele sospecharse un trastorno psiquiátrico. A medida que la enfermedad evoluciona, la aparición de síntomas neurológicos suele revelar el diagnóstico
Drogas/toxinas	La aparición aguda de alteraciones de la personalidad y conductuales, así como de síntomas sugestivos de afectación de las vías dopaminérgicas (rigidez, distonía, movimientos orofaciales), suele hacer que se sospeche el consumo de drogas (p. ej., ketamina, fenciclidina, entre otras)
Síndrome neuroléptico maligno	La aparición de una alteración del nivel de conciencia, episodios de rigidez, hipertermia e inestabilidad autonómica suele sugerir un SNM. Además, algunos pacientes con encefalitis con anticuerpos anti-NMDAR tienen una elevación de la creatina cinasa sérica y rhabdomiolisis (en ausencia de medicación antipsicótica). El uso frecuente de neurolépticos para controlar las alteraciones conductuales añade más confusión entre ambos síndromes. La presencia de discinesias y catatonía sugiere una encefalitis con anticuerpos anti-NMDAR
Encefalitis límbica	Los criterios de EL están bien definidos. Los pacientes con EL no tienen discinesias ni hipoventilación central; la RM suele mostrar anomalías restringidas a los lóbulos temporales mediales y los hallazgos en el EEG (actividad epiléptica o lenta) se limitan, en gran medida, a los lóbulos temporales
Encefalitis letárgica	Esta es una entidad mal definida que probablemente englobe múltiples trastornos. Entre los criterios se incluye una encefalitis aguda o subaguda con, al menos, tres de las siguientes características: signos de afectación de los ganglios basales, crisis oculógiras, oftalmoplejía, conducta obsesivo-compulsiva, mutismo acinético, irregularidades respiratorias centrales y somnolencia y/o inversión del sueño. Muchos pacientes catalogados de encefalitis letárgica hipercinética tiene una encefalitis con anticuerpos anti-NMDAR
Trastorno desintegrativo de la infancia/autismo de origen tardío	Los niños con encefalitis con anticuerpos anti-NMDAR suelen mostrar una regresión cognitiva, pérdida rápida de la función del lenguaje, características autistas y crisis cómicas, lo que sugiere un trastorno desintegrativo de la infancia. Aunque el pronóstico del TDI es malo, la mayoría de los pacientes con encefalitis con anticuerpos anti-NMDAR responde a la inmunoterapia y muestra una recuperación clínica sustancial
Síndrome de Kleine-Levin	Los síntomas de hipersomnia, hiperfagia compulsiva, hipersexualidad, apatía y conducta seudoinfantil, que son componentes típicos del síndrome de Kleine-Levin, pueden aparecer transitoriamente durante el proceso de recuperación de una encefalitis con anticuerpos anti-NMDAR o como secuelas permanentes
Errores congénitos del metabolismo	La aciduria glutárica de tipo I puede aparecer en pacientes previamente asintomáticos como episodios de encefalopatía con distonía, coincidiendo con una infección o proceso febril. Varios errores congénitos del metabolismo también pueden manifestarse como una encefalopatía aguda o subaguda con signos extrapiramidales, como la aciduria 3-metilglutacónica, la deficiencia del transporte de creatina, ciertos trastornos mitocondriales (síndrome de Leigh), así como el síndrome de Wilson y de Lesch-Nyhan. La neurodegeneración asociada a pantotenoato cinasa, la porfiria y los defectos del ciclo de la urea también deberían tenerse en cuenta
Trastornos genéticos que pueden manifestarse como encefalitis autoinmune	Mutaciones HLH, RANBP2, interferonopatías, síndromes autoinflamatorios, incluidos síndromes periódicos asociados a criotorporas y deficiencia de CTLA4, pueden presentarse con características clínicas que imitan EMAD o encefalitis autoinmunes o infecciosas. A menudo, la RM muestra alteraciones hiperintensas en T2/FLAIR que afectan a la sustancia blanca con captación de contraste en HLH y deficiencia de CTLA4; ambos tálamos en mutaciones de RANBP2 y pueden mostrar necrosis estriatal con o sin hipomielinización asociada en la interferonopatía ADAR1. El LCR es anormal en la mayoría de los pacientes. Algunos desarrollan síntomas sistémicos (p. ej., fiebre, artralgias o exantema en síndromes autoinflamatorios, o citopenias autoinmunes o hipogammaglobulinemia en la deficiencia de CTLA4) que pueden ayudar a establecer el diagnóstico, el cual se confirma mediante pruebas genéticas
Trastornos de los neurotransmisores monoaminérgicos	La deficiencia de dopamina o serotonina, o de ambas puede causar encefalopatía, epilepsia y síntomas piramidales y extrapiramidales. El diagnóstico se establece analizando la concentración de estos neurotransmisores en el LCR
Trastornos desmielinizantes adquiridos	La EMAD y los TENMO son trastornos inflamatorios desmielinizantes del SNC mediados por mecanismos inmunitarios. Estos trastornos deberían tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de las anomalías neurológicas multifocales y la encefalopatía en la infancia. Al igual que sucede con la encefalitis con anticuerpos anti-NMDAR, estos trastornos pueden precederse de una infección y pueden mostrar pleocitosis. El diagnóstico se sospecha por los hallazgos de la RM. En los TENMO, la presencia de anticuerpos AQP4 en el suero o el LCR se asocia con recidivas y mal pronóstico. Los anticuerpos MOG aparecen en ~50% de los niños con EMAD y en algunos pacientes con TENMO
Vasculitis del SNC	La vasculitis del SNC provoca déficits neurológicos y manifestaciones psiquiátricas. El diagnóstico se establece por angiografía en la vasculitis de vasos de gran calibre y por biopsia cerebral en la vasculitis de vasos de pequeño calibre. En esta última, los marcadores inflamatorios séricos (velocidad de sedimentación globular, proteína C-reactiva, factor 3 del complemento, antígeno del factor von Willebrand) suelen estar elevados y la RM muestra anomalías en FLAIR/T2 en la sustancia blanca y/o gris, que sugieren isquemia y microhemorragias, pero que no se restringen a los territorios vasculares y con observación frecuente de realce leptomenígeo y/o local
Trastornos reumáticos sistémicos	El lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades reumáticas pueden causar encefalopatía y manifestaciones neurológicas multifocales y psiquiátricas. Estos trastornos suelen sospecharse por la presencia de signos y síntomas de afectación de órganos sistémicos: piel, articulaciones, riñones, células hematopoyéticas y vasos sanguíneos

ADAR1, adenosín desaminasa que actúa sobre ARN 1; AQP4, acuaporina 4; CTLA4, proteína 4 asociada a linfocito T citotóxico; EEG, electroencefalografía; EL, encefalitis límbica; EMAD, encefalomielitis aguda diseminada; FLAIR, inversión-recuperación con atenuación de fluidos; HLH, linfohistiocitosis hemofagocítica; LCR, líquido cefalorraquídeo; MOG, glucoproteína mielínica del oligodendrocito; NMDAR, receptor de N-metil-D-aspartato receptor; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; RANBP2, proteína 2 de unión a proteína nuclear relacionada con Ras; RM, resonancia magnética; SNC, sistema nervioso central; SNM, síndrome neuroléptico maligno; TDI, trastorno desintegrativo de la infancia; TENMO, trastornos del espectro de la neuromielitis óptica.

adolescentes o niños. Algunos pacientes desarrollan anticuerpos contra mGluR5, un receptor implicado en el aprendizaje y la memoria. Los síntomas neurológicos responden intensamente al tratamiento del tumor y a la inmunoterapia.

**Encefalitis límbica autoinmune** se refiere a un proceso inflamatorio del sistema límbico que incluye los lóbulos temporales mediales, la amígdala y las circunvoluciones del cíngulo. En los adultos, la encefalitis límbica mediada por mecanismos inmunitarios más frecuente se produce en asociación con anticuerpos contra proteínas que en su momento se consideraron canales de potasio activados por voltaje (VGKC por sus siglas en inglés), pero que, en realidad, se dirigen contra una proteína neuronal secretada denominada proteína inactivada del glioma rica en leucina 1 (LGI1) y una proteína denominada Caspr2 que se expresa en el cerebro y las regiones yuxtaparanodales de los nervios mielinizados. Los pacientes con encefalitis límbica asociada a anticuerpos LGI1 suelen desarrollar *hiponatremia*; en algunos pacientes, la enfermedad precedida por movimientos distónicos o seudomioclónicos, denominados *crisis epilépticas distónicas faciobraquiales*. Los pacientes con anticuerpos contra Caspr2 desarrollan una encefalitis límbica, neuromiotonia o un **síndrome de Morvan**, que consta de encefalopatía, crisis epilépticas, un trastorno del sueño, disfunción autonómica y neuromiotonia. Los estudios han demostrado que en pacientes sin anticuerpos LGI1 o Caspr2, la detección de anticuerpos contra el complejo VGKC tiene un significado clínico muy limitado. En niños, la identificación de anticuerpos contra LGI1 o contra Caspr2 es poco habitual; por consiguiente, una determinación positiva de anticuerpos contra el complejo VGKC debería interpretarse con precaución porque no indica necesariamente una encefalitis autoinmune. En los niños, la encefalitis límbica autoinmunitaria o paraneoplásica es excepcional. Por desgracia, cualquier tipo de encefalopatía que provoque crisis epilépticas y alteración de la memoria y la conducta a menudo suele etiquetarse como «encefalitis límbica», por lo que los datos basados en búsquedas de la bibliografía que usan el término «encefalitis límbica» son poco fiables. Excluyendo a los pacientes con encefalitis asociada a anticuerpos NMDAR o GABAAR, en la bibliografía anglosajona se han descrito menos de 30 niños con encefalitis límbica y otros tipos de encefalitis asociadas a anticuerpos, algunos de ellos con anticuerpos contra receptores o proteínas de la superficie de la célula neuronal (GABA<sub>A</sub>R, DPPX, GlyR), proteínas intracelulares (Hu, Ma2, GAD65, amifisina) o proteínas intracelulares de identidad desconocida (proteínas del complejo VGKC). En algunos pacientes se identificó un tumor subyacente, incluidos leucemia, ganglionuroblastoma, neuroblastoma o carcinoma microcítico del ovario.

En la práctica, la determinación del tipo de autoanticuerpos y la localización de los antígenos diana es importante porque una encefalitis en la que los antígenos están sobre la superficie de la célula (p. ej., NMDAR o GABAAR) responde mejor a la inmunoterapia que aquella en la que los antígenos son intracelulares (p. ej., GAD65).

## SÍNDROMES DESMIELINIZANTES ADQUIRIDOS CON ENCEFALOPATÍA

La **encefalomieltitis aguda diseminada (EMAD)** es la encefalitis autoinmune más frecuente en niños (v. cap. 618.4). Los síntomas pueden incluir, entre otros, crisis epilépticas, déficits motores, ataxia y disfunción visual. Aparecen anticuerpos contra la glucoproteína mielinica del oligodendrocto (MOG) en el 50-60% de los pacientes con EMAD y tienen un valor predictivo negativo para la evolución a esclerosis múltiple en niños con un primer evento desmielinizante (v. cap. 618.4). Los anticuerpos MOG también se han descrito en pacientes con encefalitis autoinmunes y hallazgos en la RM que muestran afectación predominante de sustancia gris (corteza y estructuras profundas de sustancia gris).

El **trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO)** puede presentarse como una encefalopatía con afectación predominante diencefálica y de las regiones del área postrema. Estos pacientes con frecuencia albergan anticuerpos para acuaporina 4 (AQP4) o anticuerpos MOG. Debería considerarse la determinación de estos anticuerpos en pacientes con encefalopatía y hallazgos en la RM que muestren afectación de regiones ricas en AQP4, como la sustancia gris periacueductal, hipotálamo, nervios ópticos y región central de la médula espinal (v. cap. 618.2).

## ENCEFALOPATÍA DE HASHIMOTO

La encefalopatía de Hashimoto o, más apropiadamente, encefalopatía con tiroiditis autoinmune que responde a esteroides (SREAT, por sus siglas en inglés), se define por la detección de anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea (TPO, por sus siglas en inglés) en pacientes con encefalitis aguda o subaguda que responde a los corticoides. Las características clínicas son inespecíficas y pueden incluir episodios de seudoictus, temblor, mioclonias, afasia

transitoria, alteraciones del sueño y de la conducta, alucinaciones, crisis comiciales y ataxia. El LCR suele mostrar una elevación de la concentración de proteínas con una pleocitosis menos frecuente. Los estudios de EEG casi siempre presentan anomalías, a menudo con un enlentecimiento generalizado. La RM cerebral suele ser normal, aunque puede mostrar anomalías difusas de la sustancia blanca y realce meníngeo que puede resolverse con el tratamiento mediante corticoides. Puesto que los anticuerpos anti-TPO aparecen en alrededor del 10% de los niños asintomáticos (esto es, aquellos sin encefalopatía y, en la mayoría de los casos, eutiroideos), los pacientes que tienen enfermedades asociadas a los anticuerpos más relevantes, la detección de anticuerpos anti-TPO debería considerarse como un marcador de autoinmunidad en lugar de como un anticuerpo específico de una enfermedad o patogénico. Por consiguiente, la presencia de anticuerpos anti-TPO no debería impedir que se realizasen análisis adicionales en busca de los anticuerpos más relevantes, como NMDAR.

## OPSOCLONO-MIOCLONO Y OTROS TIPOS DE ENCEFALITIS DEL TRONCO DEL ENCÉFALO Y CEREBELOSAS

El cuadro de opsocloño-mioclonia se produce en lactantes, adolescentes y adultos, aunque probablemente corresponde a diferentes enfermedades y mecanismos patogénicos. En los lactantes, el síndrome suele desarrollarse en los primeros 2 años de vida (media: 20 meses) y, al menos, el 50% de los pacientes tiene un neuroblastoma subyacente. El niño suele presentar irritabilidad, ataxia, caídas, mioclonías, temblor y babeo. Otros síntomas son un rechazo a caminar o sentarse, problemas del habla, hipotonía y las características típicas de opsocloño, con presencia de movimientos oculares multidireccionales caóticos rápidos y sin intervalos sacádicos. Dado que no siempre hay opsocloño cuando aparecen los síntomas, los pacientes pueden diagnosticarse inicialmente de cerebelitis o laberintitis aguda. Por lo general, las anomalías del LCR sugieren la activación de los linfocitos B y se ha demostrado en algunos pacientes la presencia de anticuerpos contra proteínas neuronales en varios estudios, aunque no se ha logrado identificar un autoantígeno específico.

La inmunoterapia, que consta de corticoides e IGIV, suele mejorar los movimientos oculares anormales, pero en la mayoría de los pacientes persisten problemas residuales de tipo conductual, del lenguaje y cognitivos, que a menudo requieren educación especial. Además, son frecuentes el insomnio y una respuesta anormal al dolor. El 50% de los pacientes presenta recidivas, por lo general debido a una infección intercurrente o a una reducción de la dosis de los fármacos. Los pacientes tratados con una inmunosupresión más agresiva (que a menudo incluye rituximab) tienen mejor pronóstico comparado con las series control o pacientes que no recibieron estos tratamientos. El retraso del tratamiento parece asociarse con un pronóstico neurológico peor; por tanto, en los casos con neuroblastoma, la resección del tumor no debería retrasar el inicio de la inmunoterapia.

En los adolescentes y adultos jóvenes el cuadro de opsocloño-mioclonia y la encefalitis troncocefálica-cerebelosa sin opsocloño suelen considerarse «idiopáticos» o «postinfecciosos»; sin embargo, hay evidencia de que algunos de estos pacientes tienen un **teratoma** subyacente, por lo general ovárico. Estos pacientes no presentan anticuerpos anti-NMDAR y, en comparación con los que tienen una encefalitis con anti-NMDAR, es menos probable que presenten inicialmente psicosis y cambios conductuales, y rara vez desarrollan discinesias. Aunque estos pacientes no parecen tener anticuerpos neuronales, el LCR suele mostrar pleocitosis y una elevación de la concentración de proteínas. La identificación de este subfenotipo de opsocloño-mioclonia es importante, porque los pacientes suelen tener una recuperación completa después del tratamiento con inmunoterapia (corticoides, IGIV y/o plasmaféresis) y de la resección del teratoma ovárico si está presente. El pronóstico del opsocloño-mioclonio en adolescentes y adultos jóvenes parece ser mejor que en el de niños pequeños (con o sin neuroblastoma), o de los opsoclonos paraneoplásicos de pacientes mayores, por lo general relacionados con cáncer de mama, de ovario o de pulmón.

## ENCEFALITIS DE BICKERSTAFF

Este término se utiliza para describir a los pacientes con oftalmoplejía externa bilateral, ataxia y disminución del nivel de conciencia con una progresión rápida (<4 semanas). Aunque esta entidad se ha descrito con mayor frecuencia en adultos, se han diagnosticado niños de tan solo 3 años. La mayoría de los pacientes recibe tratamiento con corticoides, IGIV o plasmaféresis, y a menudo tienen un buen pronóstico. Los anticuerpos séricos inmunoglobulina G anti-GQ1b se encuentran en el 66% de los pacientes. Se observan anomalías en la RM cerebral en el 30% de los pacientes y suelen consistir en anomalías de hipointensidad de señal en T2 en el tronco del encéfalo, el tálamo y el cerebelo y, en ocasiones, la

sustancia blanca cerebral. Algunos pacientes desarrollan hiporreflexia y debilidad de las extremidades, con predominio de afectación axonal, que se solapan con síntomas del síndrome de Miller-Fisher y el subtipo axonal del síndrome de Guillain-Barré.

### INFLAMACIÓN LINFOCÍTICA CRÓNICA CON REALCE PERIVASCULAR PONTINO SENSIBLE A CORTICOIDES

CLIPPERS (por sus iniciales en inglés) es una encefalomielitis de predominio pontino que presenta características clínicas y radiológicas específicas. Los pacientes suelen presentar diplopía episódica o parestesias faciales con el desarrollo posterior de síntomas troncoencefálicos y, en ocasiones, disfunción de la médula espinal. La RM cerebral muestra un realce con gadolinio curvilíneo y simétrico disperso por el puente y con una extensión variable al bulbo raquídeo, los pedúnculos cerebelosos medios, el cerebelo y el mesencéfalo, y, en ocasiones, la médula espinal. Los hallazgos clínicos y radiológicos suelen responder a dosis altas de corticoides, pero pueden empeorar después del descenso de estos, lo que requiere un tratamiento crónico con esteroides u otra terapia inmuno-supresora. El diagnóstico diferencial es amplio e incluye infecciones, síndromes desmielinizantes adquiridos, enfermedad granulomatosa, linfoma o vasculitis. Es posible que sea necesario realizar una biopsia para descartar estas y otras afecciones.

### ENCEFALOPATÍAS AUTOINMUNITARIAS ASOCIADAS CON EPILEPSIA Y ESTADO EPILÉPTICO

La **encefalitis de Rasmussen** es una encefalopatía inflamatoria que se caracteriza por la aparición progresiva de crisis focales refractarias, deterioro cognitivo y déficits neurológicos focales que se producen con la atrofia gradual de un hemisferio cerebral. El trastorno suele producirse en niños de 6-8 años, aunque los adolescentes y los adultos pueden verse afectados. La etiología es desconocida, por lo que se han propuesto múltiples teorías, incluida la presencia de anticuerpos neuronales y mecanismos mediados por linfocitos T desencadenados por una infección viral. Ninguno de estos mecanismos explica satisfactoriamente la afectación cerebral unilateral característica del trastorno. El tratamiento con dosis altas de corticoides, plasmaféresis o IGIV puede mejorar los síntomas en las primeras etapas de la enfermedad. El rituximab y el interferón γ intraventricular han mostrado eficacia en algunos casos aislados. En una serie pequeña, los pacientes tratados con tacrolimus mostraron mejores resultados de la función neurológica y una progresión más lenta de la hemiatrofia cerebral, pero no hubo una mejoría en el control de las crisis epilépticas. Un estudio abierto que utilizó un anticuerpo monoclonal contra el factor de necrosis tumoral (TNF) α (adalimumab) condujo al control de crisis y a una preservación de la función cognitiva en el 50% de pacientes aproximadamente. El tratamiento más efectivo para el control de las crisis es la hemisferectomía funcional, que consiste en la desconexión quirúrgica del hemisferio afectado.

El descubrimiento de la encefalitis sensible a tratamiento asociada con anticuerpos contra la superficie celular o las proteínas sinápticas ha sugerido que pueda haber una base autoinmune para varias encefalopatías devastadoras con crisis epilépticas refractarias al tratamiento. Algunos tipos de encefalitis autoinmunitarias bien definidas, como la encefalitis anti-NMDAR o GABA<sub>A</sub>R, pueden presentarse con crisis epilépticas refractarias o estado epiléptico. La mayoría de estos pacientes desarrollan otras características clínicas que sugieren el diagnóstico de la enfermedad y la determinación de los anticuerpos correspondientes conduce al diagnóstico correcto y al inicio de la inmunoterapia.

Una encefalopatía epiléptica devastadora asociada con fiebre denominada **síndrome de encefalopatía epiléptica refractaria inducida por fiebre (FIRES)**, entre otros términos, se atribuye a un proceso autoinmunitario desencadenado por una infección debido a su evolución clínica bifásica y al hallazgo ocasional de anticuerpos antineuronales en algunos pacientes. Sin embargo, la falta de respuesta a la mayoría de los tratamientos, incluida la inmunoterapia, y la asociación rara e inconstante con distintos tipos de anticuerpos ha suscitado dudas sobre una patogenia autoinmunitaria. Algunos investigadores sugieren un error genético del metabolismo.

Se han descrito anticuerpos contra las proteínas del complejo VGKC diferentes a LGI1 y Caspr2 en algunos niños con encefalitis con o sin estado epiléptico. Puesto que los antígenos diana son más probablemente intracelulares y dado que la respuesta a la inmunoterapia es impredecible, la relevancia de estos anticuerpos no está clara.

### OTRAS TIPOS DE ENCEFALITIS DE SUPUESTA CAUSA AUTOINMUNITARIA

Las vasculitis del SNC y las enfermedades reumáticas asociadas con mecanismos autoinmunitarios que pueden provocar encefalitis se abordan en el capítulo 620.

El **síndrome de obesidad de inicio rápido con disfunción hipotalámica, hipoventilación y disregulación autonómica (ROHHAD)**, por sus siglas en inglés; v, también cap. 60.1) suele afectar a niños que siguen un desarrollo normal hasta los 2-4 años y desarrollan rápidamente hiperfagia, aumento de peso y anomalías conductuales (desinhibición social, irascibilidad, impulsividad, letargo, brotes de euforia y risa, problemas de concentración), seguidos de disfunción autonómica (respuestas pupilares anormales, disregulación térmica, dismotilidad gastrointestinal) e hipoventilación central. Una etiología autoinmunitaria o paraneoplásica del síndrome ROHHAD se ve respaldada por la asociación frecuente con tumores de la cresta neural, la identificación en algunos pacientes de factores genéticos que los predisponen a la autoinmunidad y el hallazgo en algunos pacientes de bandas oligoclonales intratecales e infiltrados de linfocitos y histiocitos en el hipotálamo. Además, se han descrito respuestas a la inmunoterapia en algunos pacientes. Se ha sugerido un posible origen genético debido a las similitudes de este síndrome con el síndrome de hipoventilación central congénita (síndrome de Ondina) relacionado con una mutación del gen *PHOX2B*, que debutó en el periodo neonatal y que se asocia también a problemas autonómicos (enfermedad de Hirschsprung) y a tumores de la cresta neural (v. cap. 446.2). Sin embargo, en pacientes con síndrome ROHHAD no se han observado mutaciones de *PHOX2B* y de otros genes candidatos.

El término **encefalitis de los ganglios basales** se utiliza para describir a los pacientes con una afectación predominante o aislada de dichas estructuras. Estos pacientes suelen tener anomalías de los movimientos y enfermedades neuropsiquiátricas. Aunque estas manifestaciones clínicas tengan múltiples etiologías, como procesos metabólicos, tóxicos, genéticos e infecciosos, en algunos pacientes se ha sugerido una etiología inmunomedida. No se han realizado ensayos clínicos, pero en publicaciones de casos aislados y en pequeñas series de casos no controlados se ha descrito el beneficio potencial de la inmunoterapia. Se han identificado raramente anticuerpos contra el receptor de dopamina 2 en estos pacientes, así como en pacientes con corea de Sydenham y síndrome de Tourette.

El **síndrome de seudomigraña con pleocitosis (PMP) o cefalea con déficits neurológicos y linfocitosis del LCR (HaNDL)** es una entidad mal definida que afecta predominantemente a varones adultos jóvenes con antecedentes familiares de migraña, aunque puede haber casos en adolescentes. Este síndrome se caracteriza por episodios repetidos de cefalea intensa con déficits neurológicos transitorios acompañados de linfocitosis aséptica del LCR y una RM cerebral normal. Los pacientes suelen presentar una presión de apertura elevada del LCR, hiperproteíno-rraquia y enlentecimiento focal del EEG, que se normalizan después de los episodios de cefalea. Debido a las características inflamatorias del LCR y a la alta prevalencia de síntomas prodromicos seudovirales se ha propuesto un mecanismo mediado por factores infecciosos-autoinmunitarios. Otras teorías son la depresión cortical propagada y la activación trigémino-vascular.

Un mecanismo inmunomediado y la activación trigémino-vascular también se consideran posibles mecanismos de la **migranya oftalmoplájica**, denominada también **neuralgia craneal recurrente**. Este trastorno afecta, sobre todo, a niños pequeños y se caracteriza por episodios recidivantes de cefalea y parálisis de los nervios craneales III, IV y/o VI. A diferencia de la PMP/HaNDL, el análisis del LCR no muestra pleocitosis y en alrededor del 75% de los pacientes la RM muestra un engrosamiento neural focal y realce con la inyección de contraste. Los datos observacionales sugieren que el tratamiento con corticoides puede ser beneficioso. En este síndrome, así como en la PMP/HaNDL, el diagnóstico diferencial incluye trastornos estructurales, neoplásicos, traumáticos, metabólicos e infecciosos.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 617

# Trastornos neurodegenerativos de la infancia

Jennifer M. Kwon

Dentro de los trastornos neurodegenerativos de la infancia se incluye un amplio y heterogéneo grupo de enfermedades por defectos genéticos y bioquímicos. A los niños con sospecha de un trastorno neurodegenerativo antiguamente se les realizaban biopsias cerebrales y rectales (nerviosas), pero en el momento actual, gracias a las modernas técnicas de neuroimagen y a las pruebas de diagnóstico molecular, rara vez son necesarios estos procedimientos invasivos. La prueba diagnóstica más importante sigue siendo una anamnesis y una exploración física minuciosa. El rasgo que distingue a la enfermedad neurodegenerativa es la **regresión y el deterioro progresivo** de la función neurológica con pérdida del habla, la visión, la audición o la locomoción, asociadas a menudo con convulsiones, dificultades de alimentación y deterioro cognitivo. La edad de comienzo, la velocidad de progresión y los signos neurológicos principales determinan si la enfermedad afecta

principalmente a la sustancia blanca o a la sustancia gris. Los trastornos de la sustancia blanca se caracterizan por la afectación de la neurona motora superior y por espasticidad progresiva; en los trastornos de la sustancia gris es típico observar convulsiones, deterioro intelectual y pérdida de agudeza visual al inicio de la enfermedad. Una historia clínica precisa confirma la afectación del neurodesarrollo, mientras que la exploración neurológica localiza el proceso dentro del sistema nervioso. Aunque la evolución de un cuadro degenerativo suele ser mortal y las terapias disponibles a menudo solo tienen un efecto limitado, es importante establecer un diagnóstico correcto para ofrecer un consejo genético adecuado y poner en marcha estrategias preventivas. El trasplante de médula ósea y otras técnicas novedosas pueden evitar la progresión de la enfermedad en algunos individuos presintomáticos o en una etapa muy precoz en la evolución de la enfermedad. La prevención mediante diagnóstico prenatal es factible en todos los procesos en los que se conozca el defecto genético específico (muestras de vellosidades coriónicas o amniocentesis), así como la detección de portadores. En la [tabla 617.1](#) se resumen algunos trastornos neurodegenerativos y metabólicos según la edad habitual de comienzo.

### 617.1 Esfingolipidos

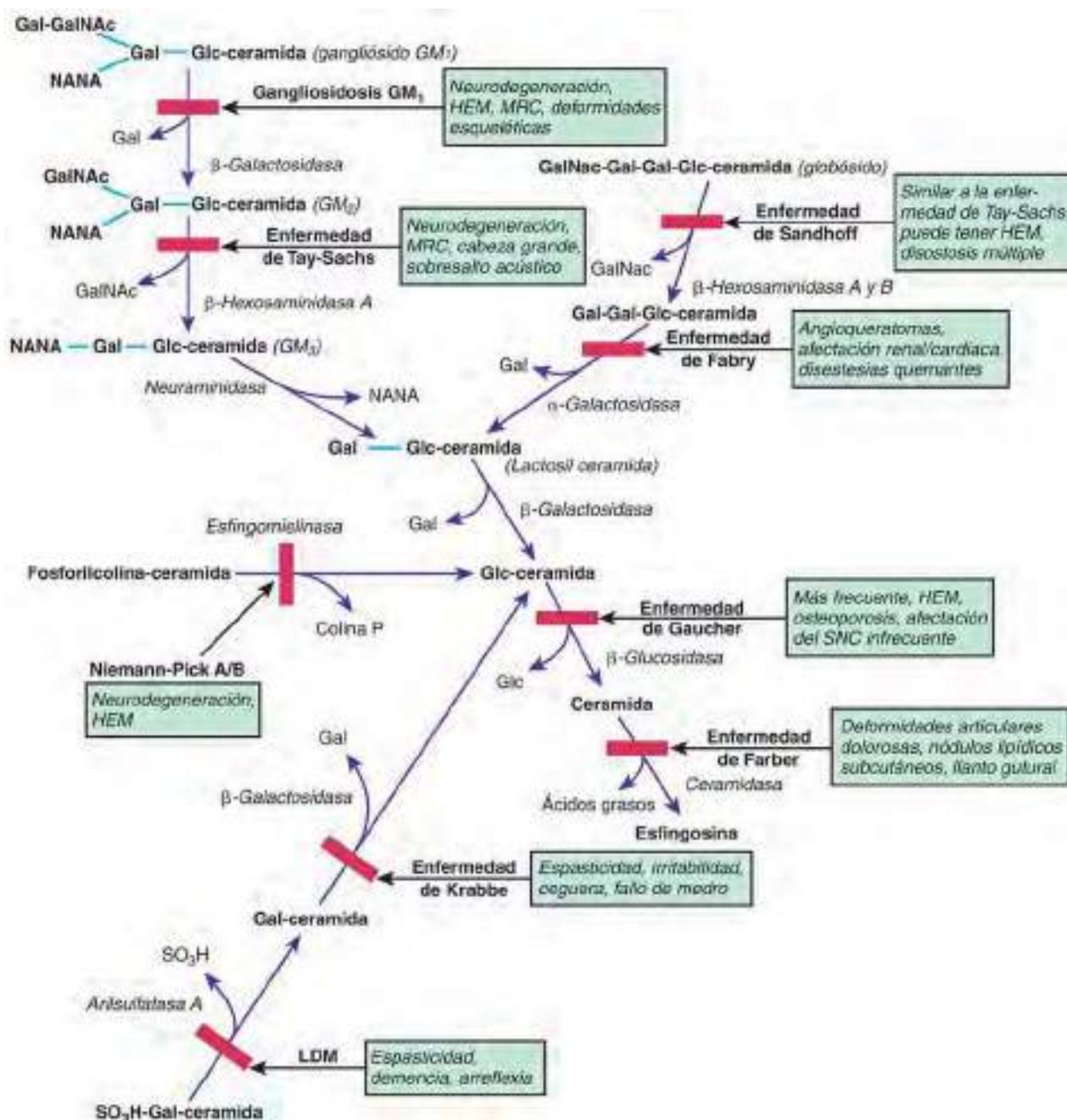
Jennifer M. Kwon

Las esfingolipidos se caracterizan por el almacenamiento intracelular de sustratos lipídicos derivados del catabolismo defectuoso de los esfingolípidos que componen las membranas celulares ([fig. 617.1](#)). Se dividen en seis

**Tabla 617.1** Trastornos metabólicos seleccionados asociados con regresión del desarrollo

EDAD DE COMIENZO (años)	ENFERMEDADES	COMENTARIOS
<2, a menudo con hepatomegalia o afectación hepática	Intolerancia a la fructosa Galactosemia  Glucogenosis (por almacenamiento de glucógeno) de los tipos I-IV Mucopolisacaridosis de los tipos I y II Gangliosidosis GM <sub>1</sub> Enfermedad de Niemann-Pick, tipo infantil Síndrome de Zellweger Enfermedad de Gaucher (forma neuropática) Síndromes de glucoproteína deficiente en hidratos de carbono	Vómitos, hipoglucemias, trastornos de la alimentación, fallo de medro (cuando se administra fructosa) Letargia, hipotonía, ictericia, cataratas, hipoglucemias (cuando se administra lactosa) Hipoglucemias, cardiomegalia (tipo II)  Facies tosca, rigidez articular Facies tosca, macroglosia, mancha de color rojo cereza macular Enfermedad de la sustancia gris, fallo de medro Hipotonía, frente elevada, facies aplana Postura en extensión, irritabilidad Desmielinización, hipoplasia cerebelosa
<2, sin hepatomegalia	Enfermedad de Krabbe Síndrome de Rett  Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce Fenilcetonuria Enfermedad de Menkes Enfermedad de Tay-Sachs, gangliosidosis GM <sub>2</sub>  Encefalopatía necrosante subaguda de la enfermedad de Leigh Enfermedad de Canavan Enfermedad neurodegenerativa por acúmulo cerebral de hierro (v. <a href="#">tabla 617.4</a> )	Irritabilidad, postura en extensión, atrofia óptica y ceguera Niñas con desaceleración del crecimiento craneal, pérdida de habilidades manuales, movimientos de frotamiento de las manos, afectación de habilidades lingüísticas, apraxia de la marcha Trastornos para alimentarse, temblores, mioclonías, opistotónos Pigmentación con la luz, microcefalia Hipertonia, irritabilidad, convulsiones, pelo anormal Crisis, mancha de color rojo cereza macular, respuesta al sobresalto aumentada Enfermedad de la sustancia blanca, lesiones en ganglios basales del tronco del encéfalo Enfermedad de la sustancia blanca, macrocefalia Atrofia cerebelosa, atrofia óptica, acúmulo de hierro en ganglios basales, trastornos del movimiento
2-5	Enfermedad de Niemann-Pick de los tipos III y IV Enfermedad de Wilson Ceroidolipofuscinosis neuronal Encefalopatías mitocondriales (p. ej., epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas [MERRF]) Ataxia-telangiectasia Enfermedad neurodegenerativa por acúmulo cerebral de hierro Leucodistrofia metacromática Adrenoleucodistrofia	Hepatoesplenomegalia, dificultades de la marcha Hepatopatía, anillo de Kayser-Fleischer; el deterioro cognitivo es tardío Enfermedad de la sustancia gris Enfermedad de la sustancia gris  Enfermedad de los ganglios basales Enfermedad de los ganglios basales  Enfermedad de la sustancia blanca Enfermedad de la sustancia blanca, problemas de conducta, deterioro del rendimiento escolar, pérdida de visión
5-15	Adrenoleucodistrofia Ceroidolipofuscinosis neuronal, juvenil y del adulto Enfermedad de Refsum Sialidosis II, forma juvenil	Los mismos que en la adrenoleucodistrofia a los 2-5 años Enfermedad de la sustancia gris Neuropatía periférica, ataxia, retinitis pigmentaria Mácula de color rojo cereza, mioclonía, ataxia, facies tosca

Modificada de Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy*, ed 2, Philadelphia, 2004, WB Saunders, p 542.



**Fig. 617.1** Vía de degradación de los esfingolípidos que muestra la localización de los déficits enzimáticos y sus trastornos asociados. Los esfingolípidos están compuestos por una base de ceramida con cadenas laterales de oligosacáridos. Gal-, galactosil-; GM<sub>1</sub>, N-acetil-galactosamina; GM<sub>2</sub>, N-acetil-neuramínico; Glc-, glucosil-; HEM, hepatoesplenomegalia; LDM, leucodistrofia metacromática; MRC, mancha de color rojo cereza (retiniana); NANA, ácido N-acetil-neuramínico; SNC, sistema nervioso central.

categorías: enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Gaucher, gangliosidosis GM<sub>1</sub>, gangliosidosis GM<sub>2</sub>, enfermedad de Krabbe y leucodistrofia metacromática. Las enfermedades de Niemann-Pick y de Gaucher se comentan en el capítulo 104.4.

## GANGLIOSIDOSIS

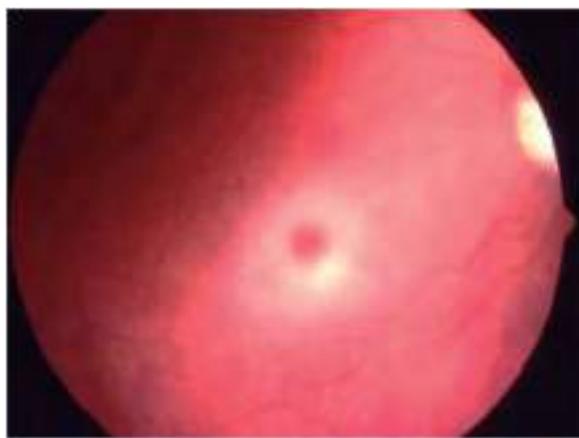
Véase también el capítulo 104.4.

Los gangliósidos son glucoesfingolípidos, un componente habitual de la membrana neuronal y sináptica. La estructura básica de un gangliósido GM<sub>1</sub> consta de una cadena de oligosacáridos acoplada a un grupo hidroxilo de ceramida y de ácido siálico unido a galactosa. Los gangliósidos se catabolizan por la escisión secuencial de las moléculas de azúcar por parte de exoglucosidasas específicas. Las anomalías en el catabolismo dan lugar a la acumulación del gangliósido en el interior de la célula. Los defectos en la degradación del gangliósido pueden clasificarse en dos grupos: gangliosidosis GM<sub>1</sub> y gangliosidosis GM<sub>2</sub>.

### Gangliosidosis GM<sub>1</sub>

Los tres subtipos de gangliosidosis GM<sub>1</sub> se clasifican en función de la edad de presentación: infantil (tipo 1), juvenil (tipo 2) y del adulto (tipo 3). El cuadro se hereda con carácter autosómico recesivo y se debe a un déficit significativo de β-galactosidasa ácida. Esta enzima puede analizarse en los leucocitos y en fibroblastos cultivados. El gen de la β-galactosidasa ácida se ha ubicado en el cromosoma 3p22.3. Es posible establecer un diagnóstico prenatal midiendo la β-galactosidasa ácida o por pruebas moleculares directas en células amnióticas cultivadas.

La **gangliosidosis GM<sub>1</sub> infantil** debutó en el momento de nacer o durante el período neonatal con anorexia, dificultad de succión y estancamiento ponderal. Hay un retraso global del neurodesarrollo y crisis generalizadas refractarias. El fenotipo es característico y tiene muchas similitudes con el síndrome de Hurler. Los rasgos faciales son toscos, la frente es prominente, el puente nasal está deprimido, la lengua es grande (macroglosia) y las encías están hipertrofiadas. Se aprecia hepatoesplenomegalia en los primeros



**Fig. 617.2** Mancha de color rojo cereza en un paciente con gangliosidosis GM<sub>1</sub>. Obsérvese el anillo blanquecino de células ganglionares cargadas de esfingolípidos rodeando a la fóvea. (De Leavitt JA, Kotagal S: The "cherry red" spot, Pediatr Neurol 37(1):74-75, 2007, Fig 1.)

estadios como consecuencia de la acumulación de histiocitos espumosos y una cefoescrosis debido al acuñamiento anterior de los cuerpos vertebrales. En la exploración neurológica se observa una deficiente empatía con el medio, ceguera progresiva, sordera, tetraplejia espástica y rigidez de descerebración. Aproximadamente en el 50% de los casos se aprecia una mancha de color rojo cereza en la región macular. La **mancha de color rojo cereza** se caracteriza por un anillo opaco (células ganglionares retinianas cargadas de esfingolípidos) que rodea la fóvea roja normal (fig. 617.2). Es raro que estos niños sobrevivan más allá de los 2-3 años y pueden fallecer como consecuencia de una neumonía por aspiración.

La **gangliosidosis GM<sub>1</sub>** juvenil tiene un inicio más tardío y comienza alrededor del año de vida. Los síntomas iniciales suelen ser descoordinación, debilidad muscular, ataxia y regresión del lenguaje. Después, las manifestaciones principales son convulsiones, espasticidad, rigidez de descerebración y ceguera. A diferencia de la forma infantil, no suele asociarse a rasgos faciales tontos ni hepatoesplenomegalia. La exploración radiológica de la columna lumbar puede mostrar un leve acuñamiento vertebral. Los niños no suelen sobrevivir más allá de los 10 años. La **gangliosidosis GM<sub>1</sub> del adulto** es un trastorno lentamente progresivo que cursa con espasticidad, ataxia, disartria y deterioro cognitivo progresivo.

### Gangliosidosis GM<sub>2</sub>

Las gangliosidosis GM<sub>2</sub> son un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios autosómicos recesivos en el que se incluyen diferentes subtipos, como la enfermedad de Tay-Sachs (ETS), la enfermedad de Sandhoff, la gangliosidosis GM<sub>2</sub> juvenil y la gangliosidosis GM<sub>2</sub> del adulto. La ETS es más prevalente en la población de judíos asquenazies, con una frecuencia de portadores aproximada de 1/30 en judíos en Estados Unidos. La ETS se debe a mutaciones en el gen *HEXA* localizado en el cromosoma 15q23. Los lactantes afectados parecen normales hasta alrededor de los 6 meses, salvo por una marcada reacción de «sobresalto» ante los ruidos que es evidente desde poco después de nacer. Después, en los niños afectados se aprecia un retraso en su desarrollo neurocognitivo, y hacia el primer año de vida pierden la capacidad para mantenerse en pie, sentarse y vocalizar. La hipotonía inicial evoluciona a espasticidad progresiva y se acompaña de un deterioro progresivo con convulsiones, ceguera, sordera y aparición de la mancha de color rojo cereza en casi todos los pacientes (v. fig. 617.2). La macrocefalia se hace evidente hacia el año de vida y se debe al depósito cerebral de gangliósido GM<sub>2</sub>, del orden de 200 a 300 veces superior a lo normal. Pocos niños sobreviven más allá de los 3-4 años y la muerte generalmente se produce por aspiración o bronconeumonía. En los tejidos de los pacientes con ETS se ha encontrado un déficit de la isoenzima hexosaminidasa A. Está disponible una prueba fiable y económica (hexosaminidasa A en suero o leucocitos) para la detección del estado de portador y esto ha sido una herramienta eficaz en la población definida de judíos asquenazies. El cribado dirigido es responsable de que en el momento actual los pocos niños que nacen en EE.UU. con ETS sean habitualmente hijos de padres de ascendencia no judía a los que no se les realiza de rutina el cribado.

La **enfermedad de Sandhoff** es muy similar a la ETS en su forma de presentación, incluida la pérdida progresiva de las capacidades motoras y el

lenguaje, que comienza a los 6 meses. La mayoría de los pacientes presenta crisis comiciales, mancha de color rojo cereza, macrocefalia y facies de muñeca, pero los niños con enfermedad de Sandhoff también pueden tener esplenomegalia. Los potenciales evocados visuales (PEV) son normales en estadios precoces de la enfermedad de Sandhoff y de la ETS, pero están alterados a medida que progresa la enfermedad o dejan de evocarse. Los potenciales evocados auditivos del tronco del encéfalo (PEAT) muestran latencias prolongadas. El diagnóstico de la enfermedad de Sandhoff se basa en el hallazgo de niveles deficitarios de hexosaminidasa A y B en el suero y en los leucocitos. Los niños generalmente fallecen hacia los 3 años. La enfermedad de Sandhoff se debe a mutaciones del gen *HEXB* localizado en el cromosoma 5q13.

La **gangliosidosis GM<sub>2</sub> juvenil** aparece en edades intermedias de la infancia, en un inicio con torpeza motora seguida de ataxia. Gradualmente aparecen signos de espasticidad, atetosis, pérdida del lenguaje y crisis comiciales. Se acompaña de atrofia óptica, que produce pérdida progresiva de agudeza visual, pero rara vez se observa la mancha de color rojo cereza en la gangliosidosis GM<sub>2</sub> juvenil. El déficit de hexosaminidasa es variable (desde una deficiencia total hasta un nivel casi normal) en estos pacientes. La muerte sobreviene alrededor de los 15 años.

La **gangliosidosis GM<sub>2</sub> del adulto** se caracteriza por una gran variedad de signos neurológicos, como marcha atáxica lentamente progresiva, espasticidad, distonía, atrofia muscular proximal y disartria. Generalmente, la agudeza visual y la función intelectual están preservadas. La actividad de la hexosaminidasa A o de la A y la B está disminuida de forma significativa en el suero y en los leucocitos.

### ENFERMEDAD DE KRABBE (LEUCODISTROFIA DE CÉLULAS GLOBOIDES)

La enfermedad de Krabbe (EK) es un raro trastorno neurodegenerativo autosómico recesivo caracterizado por una grave pérdida de mielina y por la presencia de cuerpos globoideos en la sustancia blanca. El gen de la EK (*GALC*) se localiza en el cromosoma 14q24.3-q32.1. La enfermedad se debe a una marcada deficiencia de la enzima lisosómica galactocerebrósido β-galactosidasa (*GALC*). La EK consiste más en una destrucción de la mielina que en una formación anormal de esta. Normalmente, la mielinización se inicia durante el tercer trimestre y se corresponde con un rápido incremento de actividad de *GALC* cerebral. En pacientes con EK, el galactocerebrósido no puede metabolizarse durante el recambio normal de la mielina debido al déficit de esta enzima. Cuando se inyecta galactocerebrósido en el cerebro de animales de experimentación, se observa la presencia de células globoideas. Se sugiere que en los seres humanos ocurre un fenómeno similar; el galactocerebrósido no metabolizado estimula la formación de células globoideas, las cuales reflejan la destrucción de las células oligodendrogliales. Puesto que las células oligodendrogliales son responsables de la elaboración de la mielina, su pérdida da lugar a una degradación de esta, lo que produce más galactocerebrósido y provoca un círculo vicioso de destrucción de la mielina.

Los síntomas de la EK aparecen durante los primeros meses de vida y consisten en irritabilidad y llanto excesivo, episodios inexplicados de hiperpirexia, dificultad para la alimentación y vómitos. Durante el estadio inicial de la EK, con frecuencia los niños son tratados de «cólicos» o de «alergia a la leche», con cambios frecuentes de las fórmulas. Pueden aparecer de forma precoz crisis generalizadas durante la evolución de la enfermedad. A medida que progresa la enfermedad, se observan alteraciones del tono muscular con rigidez y opistotónos, y pérdida de fijación visual secundaria a atrofia óptica. En los últimos estadios de la enfermedad, las principales manifestaciones clínicas son ceguera, sordera, ausencia de reflejos tendinosos profundos y rigidez de descerebración. La mayoría de los pacientes fallece hacia los 2 años. La RM convencional y la RM espectroscópica son útiles para evaluar la extensión de la desmielinización en la EK. El trasplante de células pluripotenciales del cordón umbilical de donantes no emparentados cuando el bebé se encuentra asintomático puede modificar favorablemente la evolución natural de la enfermedad, pero no será de utilidad en los pacientes con síntomas neurológicos.

Se ha descrito una *EK de comienzo tardío* que se inicia en la infancia o durante la adolescencia. Los pacientes presentan atrofia óptica y ceguera cortical, por lo que este proceso se confunde a menudo con las adrenoleucodistrofias. Es característica la alteración lentamente progresiva de la marcha debido a espasticidad y ataxia. Al igual que en la EK clásica, las células globoideas son abundantes en la sustancia blanca y los leucocitos son deficitarios en *GALC*. El examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra una elevación de la concentración de proteínas y la velocidad de conducción nerviosa está muy retrasada debido a la desmielinización segmentaria de los nervios periféricos.

### LEUCODISTROFIA METACROMÁTICA (LDM)

Este trastorno del metabolismo de la mielina se hereda con carácter autosómico recesivo y se debe a un déficit de actividad de la arilsulfatasa A. El gen ARSA se localiza en el cromosoma 22q13.33. La ausencia o el déficit de arilsulfatasa A conducen a una acumulación de sulfato de cerebrósido en las vainas de mielina tanto del sistema nervioso central (SNC) como del sistema nervioso periférico debido a la incapacidad para escindir el sulfato de la galactosil-3-sulfato ceramida. Se piensa que el exceso de sulfato de cerebrósido causa una degradación de la mielina. El diagnóstico prenatal de la leucodistrofia metacromática (LDM) se realiza mediante el análisis de la actividad de la arilsulfatasa A en las vellosidades coriónicas o en cultivos de células de líquido amniótico. La aplicación de violeta de cresilo a las muestras de tejidos produce una tinción metacromática de los gránulos de sulfátido, lo que da nombre a la enfermedad. Algunos individuos con una actividad de la enzima arilsulfatasa A baja son clínicamente normales y presentan un estado de seudodeficiencia que solo puede confirmarse mediante pruebas genéticas o bioquímicas adicionales. Los individuos afectados por LDM se clasifican según la edad de comienzo: infantil tardía, juvenil y del adulto.

La **LDM infantil tardía** comienza de forma insidiosa con un trastorno de la marcha entre el primer y el segundo año de vida. Al inicio, el niño parece torpe y se cae con frecuencia, pero la marcha se deteriora progresivamente precisando apoyo para caminar. Las extremidades están hipotónicas y los reflejos tendinosos profundos, disminuidos o ausentes. En los meses siguientes, el niño pierde la independencia de la marcha y se evidencia un deterioro de la función intelectual. El habla es arrastrada y disártica, y el niño parece indiferente y apático. Se produce una alteración de la fijación de la mirada, existe nistagmo y la exploración de la retina muestra atrofia óptica. Al cabo de 1 año del inicio de la enfermedad, el niño es incapaz de mantenerse sentado sin ayuda y desarrolla una postura de decorticación progresiva. Hay afectación de la deglución y de la alimentación debido a una parálisis seudobulbar y es necesario practicar una gastrostomía para alimentarle. Finalmente, el paciente se encuentra estuporoso y fallece por aspiración o bronconeumonía hacia los 5-6 años. La evaluación neurofisiológica muestra cambios progresivos en los PEV, los PEAT y los potenciales evocados somatosensoriales (PESS), y la velocidad de conducción nerviosa (VCN) de los nervios periféricos está muy disminuida. Las imágenes de TC y RM cerebral muestran una hipodensidad difusa y simétrica de la sustancia blanca cerebral y cerebelosa, y en el análisis del LCR se detecta una elevación de la concentración de proteínas. El trasplante de médula ósea o la terapia génica con células madre hematopoyéticas lentivirales es una terapia experimental prometedora para el tratamiento de la forma infantil tardía de LDM en los pacientes identificados en una fase muy temprana de la evolución de su enfermedad.

La **LDM juvenil** tiene muchas características en común con la LDM infantil tardía, pero el inicio de los síntomas se retrasa hasta los 5-10 años. El deterioro del rendimiento escolar y las alteraciones de personalidad pueden presagiar el comienzo de la enfermedad. Despues aparecen descoordinación de la marcha, incontinencia urinaria y disartria. El tono muscular aumenta

y puede haber ataxia, distonía o temblor. En la fase final de la enfermedad aparecen crisis tónico-clónicas generalizadas que son difíciles de controlar. Los pacientes suelen sobrevivir hasta la adolescencia.

La **LDM del adulto** aparece entre la 2.<sup>a</sup> y la 6.<sup>a</sup> décadas de la vida. Se caracteriza por alteraciones de la memoria, trastornos psiquiátricos y cambios de personalidad. Los signos neurológicos progresivos, como espasticidad, distonía, atrofia óptica y convulsiones generalizadas, pueden conducir finalmente a una situación de encamamiento con postura de decorticación y arreactividad.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

### 617.2 Ceroidolipofuscinosis neuronales

Jennifer M. Kwon

Las ceroidolipofuscinosis neuronales (CLN) constituyen un grupo de trastornos neurodegenerativos hereditarios por depósito lisosómico que se caracterizan por una pérdida de agudeza visual, demencia progresiva, convulsiones, deterioro motor y la muerte a edades tempranas. Su nombre procede de la acumulación intracelular de lipopigmentos fluorescentes, ceroide y lipofusciona. Abarcan a un grupo heterogéneo de trastornos desde el punto de vista genético y fenotípico (en la actualidad hay, al menos, nueve tipos de CLN) que tradicionalmente se han subdividido por la edad de comienzo, entre otras características clínicas. Se diferencian entre sí por el patrón ultraestructural asociado de las inclusiones en la microscopía electrónica. Antiguamente era necesaria una evaluación de las biopsias neuronales (cerebrales, rectales, conjuntivales o cutáneas) para establecer el diagnóstico. Gracias al desarrollo de las pruebas moleculares y enzimáticas se puede establecer un diagnóstico concreto de CLN mediante técnicas menos invasivas ([tabla 617.2](#)).

La **ceroidelipofuscinosis neuronal infantil (CLNI, Haltia-Santavuori)** se manifiesta al final del primer año de vida con crisis mioclónicas, deterioro intelectual y ceguera. En la exploración de la retina se observa atrofia óptica con decoloración marronácea de la mácula. La ataxia cerebelosa es muy acusada. El electrorretinograma (ERG) muestra típicamente ondas de pequeña amplitud o ausencia de ondas. La muerte se produce durante la infancia. La forma infantil se debe a mutaciones recessivas del gen para la enzima lisosómica palmitoil-proteína tioesterasa 1 (PPT1) en el cromosoma 1p32. Mediante microscopía electrónica se pueden observar depósitos granulares finos osmífilos intracelulares en diferentes células de los pacientes con esta forma infantil de CLN.

Hay un subgrupo de niños con déficit de la enzima PPT1 que tiene una evolución mucho menos grave, con rasgos clínicos similares a los de los pacientes con la forma de comienzo juvenil. Desde un punto de vista clínico,

**Tabla 617.2** Características clínicas y genéticas de las ceroidolipofuscinosis neuronales

TIPO DE CLN	GEN*	PROTEÍNA	EDAD DE COMIENZO	PRESENTACIÓN CLÍNICA
Congénita	CLN10	Catepsina <sup>†</sup>	Nacimiento (pero puede debutar más tarde, incluso en adultos)	Convulsiones graves, ceguera, rigidez, muerte precoz Puede debutar de forma similar a la infantil tardía
Infantil	CLN1	Palmitoil-proteína tioesterasa 1 (PPT1) <sup>‡</sup>	6-24 meses	Comienzo precoz, progresión a menudo rápida de las convulsiones; deterioro motor y cognitivo con pérdida de agudeza visual
Infantil variante	CLN1		Desde los 3 años hasta la edad adulta	Evolución crónica Pérdida de agudeza visual seguida de deterioro motor y cognitivo lento y de convulsiones
Infantil tardía	CLN2 CLN5 CLN6 CLN7 CLN8	Tripeptidil peptidasa 1 (TPP1) <sup>‡</sup> Proteína parcialmente soluble Proteína de membrana Proteína de membrana Proteína de membrana	2-8 años	Convulsiones, a menudo graves e intratables; deterioro motor y cognitivo; pérdida visual
			5-10 años	Epilepsia grave, progresiva con retraso mental
Juvenil	CLN3	Proteína de membrana	4-10 años	La pérdida visual suele ser el síntoma inicial También tienen trastornos mentales y motores, y crisis

\*Obsérvese que todos los genes de las CLN tienen el prefijo CLN. La forma del adulto (también denominada enfermedad de Kufs, con locus CLN4, causada por mutaciones de DNAJC5) no está bien caracterizada y no se incluye en la tabla. El estudio genético está disponible para todos los genes enumerados.

<sup>†</sup>Existen pruebas enzimáticas disponibles.

los pacientes con esta variante de CLNI tienen una evolución muy diferente a los de la forma infantil clásica rápidamente degenerativa, aunque presentan déficit de PPT1 y depósitos granulares finos osmiófilos en el examen histopatológico. No hay un genotipo *CLN1* claro que prediga la gravedad del fenotipo.

La **ceroídolipofuscinosis neuronal infantil tardía (CLNIT, Jansky-Bielschowsky)** se manifiesta generalmente por crisis mioclónicas que comienzan entre los 2 y los 4 años en un niño previamente normal. Posteriormente aparecen demencia, ataxia, pérdida progresiva de agudeza visual y microcefalia. La exploración de la retina muestra una atenuación marcada de los vasos, anomalías pigmentarias periféricas en forma de espículas óseas de color negro, atrofia óptica y una discreta pigmentación marrón en la región de la mácula. El ERG y los PEV son anormales en los primeros estadios de la enfermedad. El material autofluorescente se deposita en las neuronas, los fibroblastos y las células secretoras. El examen con microscopia electrónica del material almacenado en la biopsia cutánea o conjuntival muestra típicamente perfiles curvilíneos. La forma infantil tardía puede deberse a mutaciones autosómico recesivas de varios genes: el gen *CLN2*, que codifica una tripeptidil peptidasa 1 (TPP1), esencial para la degradación de la colecistocinina 8, así como en los genes *CLN5*, *CLN6* y *CLN8*, los cuales codifican proteínas integrales de membrana que no han sido completamente caracterizadas. El *CLN8* se conoce también como el locus del síndrome epiléptico de países del norte, también denominado epilepsia progresiva con retraso mental. La *CLN2* ha sido tratada con cerliponasa alfa intraventricular con menor deterioro en el lenguaje y la función motora aunque con efectos adversos graves.

La **ceroídolipofuscinosis neuronal juvenil (CLNJ, Spielmeyer-Vogt o enfermedad de Batten)** es la forma más frecuente de CLN y generalmente se debe a mutaciones autosómico recesivas en el gen *CLN3*. (Los pacientes que debutan clínicamente con CLNJ, pero que tienen déficit de PPT1 o de TPP1, se dice que tienen una forma de CLN de comienzo infantil o CLN infantil tardía, respectivamente.) Los niños afectados de CLNJ suelen estar asintomáticos durante los 5 primeros años de vida. Los síntomas iniciales suelen ser pérdida de agudeza visual y deterioro intelectual progresivo, y las alteraciones pigmentarias de la retina pueden ser interpretadas inicialmente como una retinitis pigmentaria. Las alteraciones del fondo de ojo son similares a las de la forma infantil tardía. Tras el comienzo de la enfermedad puede producirse un deterioro rápidamente progresivo con afectación de la cognición y de la personalidad, descoordinación motora y convulsiones. Las crisis mioclónicas no son tan frecuentes como en la forma infantil tardía, pero pueden desarrollar un parkinsonismo que puede impedir la deambulación. Los pacientes suelen fallecer al final de la segunda década de la vida o en los primeros años de la tercera. En la CLNJ por alteración del *CLN3*, la microscopia electrónica de los tejidos muestra una serie de depósitos en «huella dactilar» y, examinando un frotis de sangre periférica con el microscopio óptico, se pueden observar vacuolas en los linfocitos.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

### 617.3 Adrenoleucodistrofia

Véase el capítulo 104.2

### 617.4 Sialidosis

Jennifer M. Kwon

La sialidosis se produce por un déficit de sialidasa lisosomal secundario a mutaciones autosómicas recesivas en el gen de la sialidasa ( $\alpha$ -neuraminidasa, *NEU1*), localizado en el cromosoma 6p21.3. Clínicamente se reconoce una forma leve o sialidosis de tipo I y una forma grave o sialidosis de tipo II, con signos neurológicos y somáticos, que se caracterizan por la acumulación de oligosacáridos con ácido siálico y un aumento notable de la excreción urinaria de oligosacáridos que contienen ácido siálico.

La **sialidosis de tipo I o síndrome de mancha de color rojo cereza y mioclónias (MRCM)** se suele manifestar durante la segunda década de la vida con deterioro de la agudeza visual. El examen de la retina muestra una mancha de color rojo cereza, pero, al contrario de lo que ocurre en los pacientes con ETS, en los individuos con síndrome MRCM la agudeza visual empeora lentamente. Las mioclónias en las extremidades progresan de forma gradual, son a menudo debilitantes y acaban impidiendo al paciente la deambulación. Las mioclónias se desencadenan por los movimientos voluntarios, el tacto y

el sonido, y no se controlan con anticomiales. Además, la mayoría de los pacientes desarrolla crisis generalizadas que responden a los anticomiales.

Los pacientes con **sialidosis tipo II** debutan a una edad más temprana y presentan mancha de color rojo cereza y mioclónias, además de afectación somática que incluye rasgos faciales toscos, opacidad corneal (raramente) y disostosis múltiple que produce un acufamiento anterior de las vértebras lumbares. Se reconoce una forma congénita y una forma infantil de sialidosis tipo II dependiendo de la edad de presentación. El estudio de los linfocitos muestra vacuolas en el citoplasma, la biopsia hepática demuestra vacuolas citoplasmáticas en las células de Kupffer y en el citoplasma de las células de Schwann se observan vacuolas unidas a la membrana; todas ellas confirman la naturaleza multiorgánica de la sialidosis de tipo II. Las pruebas de neuroimagen y los estudios neurofisiológicos no demuestran hallazgos específicos. Se han descrito pacientes con sialidosis que sobreviven más allá de la quinta década.

Algunos casos que parecen ser una sialidosis de tipo II se deben a un déficit combinado de  $\beta$ -galactosidasa y  $\alpha$ -neuraminidasa por ausencia de la proteína protectora/catepsina A (PPCA) que evita la degradación intracelular prematura de estas dos enzimas. Clínicamente, estos pacientes muestran una galactosidosis indistinguible de los que tienen una sialidosis de tipo II. Por tanto, se debe realizar un estudio para detectar el posible déficit de PPCA, así como de sialidasa, a todos los pacientes con características clínicas de sialidosis de tipo II y una concentración de oligosacáridos en orina elevada.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

### 617.5 Trastornos neurodegenerativos misceláneos

Jennifer M. Kwon

#### ENFERMEDAD DE PELIZAEUS-MERZBACHER

La enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher (EPM) es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X que se caracteriza por nistagmo y alteraciones de la mielina. Está causada por mutaciones del gen de la proteína proteolípida (*PPL1*), en el cromosoma Xq22, que es esencial para la formación de la mielina del SNC y la diferenciación de los oligodendrocitos. Mutaciones de este mismo gen pueden dar lugar a una paraparesia espástica familiar (paraparesia espástica progresiva de tipo 2 [SPG2]). Las mutaciones del gen *PPL1* que provocan la enfermedad pueden ser mutaciones puntuales, delecciones, duplicaciones génicas y otras alteraciones genéticas.

Desde el punto de vista clínico, se caracteriza por nistagmo y movimientos erráticos de los ojos, además de flexión de la cabeza durante la etapa de lactante. El niño presenta un retraso en su neurodesarrollo y finalmente manifiesta ataxia, coreoatetosis y espasticidad. Puede acompañarse de atrofia óptica y disartria, y los pacientes suelen fallecer en la segunda o tercera década de la vida. El hallazgo histopatológico más importante es una pérdida de mielina con integridad de los axones, lo que sugiere un defecto de la función de la oligodendroglia. La RM muestra un patrón simétrico de retraso de la mielinización. Actualmente se reconocen nuevos fenotipos que han ampliado el espectro de la enfermedad, como la paraparesia espástica progresiva de tipo 2 y ciertas neuropatías periféricas que pueden ser resultado de una mutación en el gen *PPL1*.

Continúan siendo identificadas otras leucodistrofias hipomielinizantes similares a EPM y deberían considerarse en el diagnóstico diferencial de la EPM. Estas incluyen el síndrome de Allan-Herndon-Dudley y los trastornos relacionados con TUBB4A.

#### ENFERMEDAD DE ALEXANDER

Es un trastorno poco frecuente que provoca una macrocefalia progresiva y leucodistrofia. Está causada por mutaciones dominantes en el gen de la proteína ácida fibrilar glial (*PAFG*) en el cromosoma 17q21 y los casos dentro de una familia suelen ser esporádicos. El examen histopatológico del tejido cerebral demuestra un depósito de cuerpos hialinos eosinófilos denominados fibras de Rosenthal en los astrocitarios. Estos cuerpos siguen una distribución perivascular en todo el cerebro. En la forma infantil clásica de la enfermedad de Alexander, la degeneración de la sustancia blanca es más evidente en los lóbulos frontales. El diagnóstico puede sospecharse a partir de la RM (fig. 617.3) y la espectroscopía por RM, que muestra unos sustratos metabólicos anormales. Los niños afectados manifiestan un deterioro intelectual progresivo, espasticidad y crisis comiciales refractarias, y la muerte se produce hacia los 5 años. Sin embargo, hay formas más leves



**Fig. 617.3** Enfermedad de Alexander. RM del paciente índice a los 15 meses. **A**, Secuencias axiales potenciadas en T2 (TR/TE: 4.000/99) a la altura de los ganglios basales y del tálamo donde se observa una hipointensidad de señal simétrica con predominio en la sustancia blanca perivenricular frontal, pero también subcortical y los ganglios basales. **B**, Realce anular perivenricular significativo tras la infusión intravenosa de gadolinio (secuencias potenciadas en T1; TR/TE: 400/88). (De Zafeiriou DL, Dragoumi P, Vargiami E: Alexander disease, J Pediatr 162:648, 2013.)

que debutan más tarde y que pueden cursar sin megalencefalia o sin el predominio frontal característico.

### DEGENERACIÓN ESPONGIFORME DE CANAVAN

Véase el capítulo 103.15.

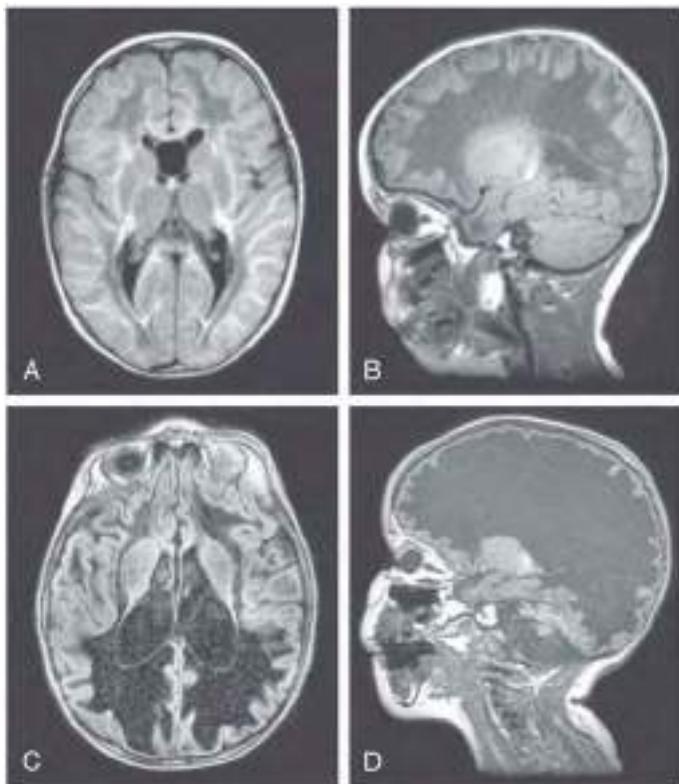
### OTRAS LEUCODISTROFIAS

Los trastornos metabólicos y degenerativos pueden debutar con cambios notables de la sustancia blanca cerebral, como algunos trastornos mitocondriales (v. caps. 104.1 y 616.2) y la aciduria glutárica de tipo 1 (v. cap. 103.14). Además, el uso generalizado de la RM cerebral ha aportado una visión nueva de las leucodistrofias.

Un ejemplo es la leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente o ataxia con hipomielinización del sistema nervioso central (SNC) en la infancia, caracterizada por ataxia y espasticidad (fig. 617.4). Algunos pacientes presentan también atrofia óptica, convulsiones y deterioro cognitivo. La edad de presentación y la rapidez del deterioro en las leucodistrofias pueden ser bastante variables. En las formas de comienzo precoz, el deterioro suele ser bastante rápido y la muerte sobreviene pronto; en las formas de comienzo tardío, el declive mental suele ser más lento y más leve. Es interesante señalar que la desmielinización aguda en estos trastornos puede desencadenarse por fiebre o situaciones que provocan miedo. El diagnóstico de la sustancia blanca evanescente o ataxia con hipomielinización del SNC en la infancia se basa en las características clínicas, las anomalías típicas en la RM craneal y en las mutaciones autosómico recesivas en uno de los cinco genes etiológicos (*EIF2B1*, *EIF2B2*, *EIF2B3*, *EIF2B4* y *EIF2B5*) que codifican las cinco subunidades del factor de inicio de la traducción eucariota, eIF2B. En la figura 617.5 se resume un abordaje a las leucodistrofias basado en los hallazgos de la RM y la evaluación diagnóstica se resume en la tabla 617.3.

### ENFERMEDAD DE MENKES

La enfermedad de Menkes (enfermedad del cabello ensortijado) es un trastorno neurodegenerativo progresivo de herencia recesiva ligada al cromosoma X. El gen de la enfermedad de Menkes, *ATP7A*, en Xq21.1, codifica una adenosín trifosfatasa de tipo P transportadora de cobre y las mutaciones de la proteína se asocian con una concentración sérica disminuida de cobre y ceruroplasmina, así como con un déficit de la absorción y el transporte de cobre a través del intestino. Los síntomas comienzan durante los primeros meses de vida y consisten en hipotermia, hipotonía y crisis mioclónicas generalizadas. Los pacientes tienen una facies típica con mejillas prominentes y rosadas y cabello ensortijado, blanquecino y frágil. El examen microscópico del pelo muestra varias anomalías, como tricorrhexis nodosa (fracturas a lo largo del tallo capilar) y *pili torti* (pelo enrollado). Hay importantes dificultades para la alimentación que originan un fallo de medro. El deterioro cognitivo grave y la atrofia óptica son características constantes de la enfermedad. Los cambios neuropatológicos consisten en degeneración serpenteante de la sustancia gris y cambios marcados en el cerebelo, con pérdida de la capa de células granulosas internas y necrosis de las células de Purkinje. En los

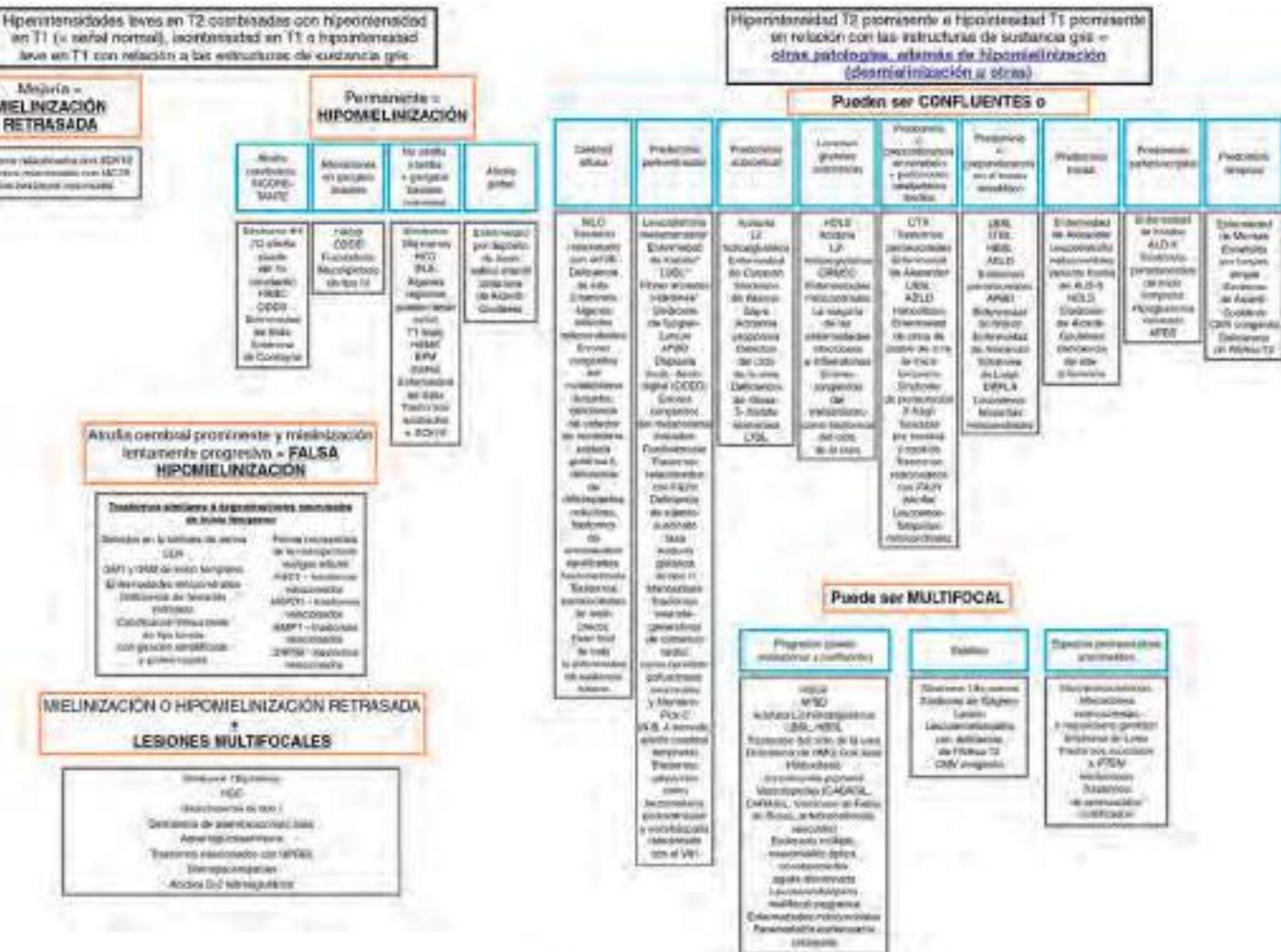


**Fig. 617.4** Imágenes potenciadas en T1 y en FLAIR de un paciente con enfermedad evanescente de sustancia blanca. Imágenes potenciadas en FLAIR axiales (**A, C**) y en T1 sagitales (**B, D**) de un paciente a las edades de 1½ y 2½ años. La primera RM (**A, B**) se obtuvo poco después del inicio de los síntomas. La imagen inicial en FLAIR (**A**) muestra una alteración difusa y una degeneración quística parcial de la sustancia blanca cerebral, mientras que la imagen en FLAIR evolutiva (**C**) muestra que toda la sustancia blanca ha sido reemplazada por fluido. La imagen inicial potenciada en T1 sagital (**B**) muestra el patrón típico similar a una franja dentro de la sustancia blanca anómala, mientras que la imagen evolutiva (**D**) muestra que toda la sustancia blanca cerebral ha desaparecido y solo están preservados la corteza cerebral y el revestimiento ependimario. Sorprendentemente, la sustancia blanca ausente parece inflamada con un estiramiento de la corteza suprayacente de las circunvoluciones amplias. El cerebelo presenta una gran atrofia. (De Van der Knaap MS, Valk J: Magnetic resonance of myelination and myelin disorders, 3e. Heidelberg, 2004, Springer.)

pacientes no tratados, la muerte puede sobrevenir hacia los 3 años. Muy raramente, la enfermedad de Menkes se manifiesta en mujeres y, cuando lo hace, los síntomas son más leves.

En algunos pacientes con enfermedad de Menkes, el tratamiento con cobre-histidina puede ser eficaz para evitar el deterioro neurológico, sobre todo cuando dicho tratamiento se inicia durante el periodo neonatal o, preferiblemente, en la etapa fetal. Se puede detectar a estos niños en fase presintomática cuando hay antecedentes familiares de un hermano afectado. El cobre es esencial durante los estadios precoces del desarrollo del SNC y su ausencia probablemente justifica los cambios neuropatológicos. En los lactantes diagnosticados en la fase presintomática en los primeros 10 días de vida se puede comenzar un protocolo experimental de inyecciones subcutáneas diarias de cobre-histidina (en 2017 solo estaba disponible en los National Institutes of Health [NIH] en un programa supervisado por el Dr. Stephen Kaler). Parece que la respuesta óptima al tratamiento mediante inyección de cobre-histidina se observa solo en los pacientes diagnosticados en el periodo neonatal y cuyas mutaciones permitan una actividad residual del transporte de cobre.

El **síndrome del asta occipital**, una displasia esquelética causada por mutaciones diferentes en el mismo gen que produce la enfermedad de Menkes, es una enfermedad relativamente leve. Las dos enfermedades se confunden con frecuencia, puesto que las anomalías bioquímicas son idénticas. La resolución de las incertidumbres en relación con el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Menkes requerirá una correlación cuidadosa entre genotipo y fenotipo junto con ensayos clínicos adicionales sobre la terapia con cobre.



A

B

**Fig. 617.5** Patrón de reconocimiento en la RM de las leucodistrofias y las leucoencefalopatías genéticas (Legs). Tres características principales ayudan a discriminar entre los distintos tipos de leucodistrofias y Legs. El primer diferenciador es la presencia o ausencia de hipomielinización (A). Dentro de este subconjunto, la presencia de mejoría de la mielinización o la atrofia dirige al facultativo hacia una serie de Legs. Dentro de las leucodistrofias hipomielinizantes verdaderas, la presencia de afectación de ganglios basales o cerebelosa ayuda más a depurar el diagnóstico. Si el patrón no es el de hipomielinización, entonces el segundo diferenciador es si las alteraciones de la sustancia blanca son confluyentes o aisladas y multifocales (B). Si las alteraciones de la sustancia blanca son confluyentes, entonces el tercer discriminador es la localización predominante de las alteraciones (B). 4H, hipomielinización, hipodoncia e hipogonadismo hipogonadotrópico; ADLD, leucodistrofia autosómico dominante con síntomas autónomos; APBD, enfermedad por cuerpos de poliglucosano del adulto; CLN, ceroidolipofuscinosis neuronal; CRMCC, microangiopatía cerebroretiniana con calcificaciones y quistes; CTX, xantomatosis cerebrotendinosa; DRPLA, atrofia dentado-rubro-pálido-luisiana; trastorno relacionado con EIF2B (enfermedad de la sustancia blanca evanescente o CACH); EPM, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher; ESPM, enfermedad similar a Pelizaeus-Merzbacher; HACB, hipomielinización con atrofia de los ganglios basales y cerebelo; HBSL, hipomielinización con afectación del tronco encefálico y médula espinal, y extremidades inferiores; HCC, hipomielinización con catarata congénita; HDLS, leucoencefalopatía hereditaria difusa con esferoides/leucodistrofia neuroaxonal con esferoides; HEMS, hipomielinización de estructuras mielinizadas precoces; LBSL, leucoencefalopatía con afectación troncoencefálica y medular espinal y lactato elevado; LTBL, leucoencefalopatía con afectación talámica y del tronco encefálico y lactato elevado; MLC, leucodistrofia megalencefálica con quistes subcorticales; ODDD, displasia óculo-dento-digital; X-ALD, adrenoleucodistrofia ligada a X. (Reconocimiento de patrones reimpreso con permiso de Genereviews; de Parikh S, Bernard G, Leventer RJ, et al: A clinical approach to the diagnosis of patients with leukodystrophies and genetic leukoencephalopathies, Mol Gen Metab 114:501-515, 2018, Fig 2, pp 508-509.)

### SÍNDROME DE RETT (SR)

Este síndrome no es, estrictamente hablando, una enfermedad neurodegenerativa, sino un trastorno precoz del desarrollo cerebral marcado por un periodo de regresión del desarrollo y una desaceleración del crecimiento cerebral durante el primer año de vida después de una evolución neonatal normal. Es una enfermedad ligada a X que se produce predominantemente en mujeres. La frecuencia es de alrededor de 1/15.000-1/22.000 niños. El síndrome de Rett está causado por mutaciones en el gen *MeCP2*, gen en *Xq28*, el cual codifica un factor de transcripción que se une a isletos CpG metilados y silencia su transcripción. El desarrollo puede ser normal hasta el primer año de vida, momento en el que se hace evidente la regresión del lenguaje y de las habilidades motoras, así como una microcefalia progresiva. Una marcha atáxica o un temblor fino en los movimientos de las manos son hallazgos neurológicos precoces. La mayoría de los niños presenta una respiración peculiar en forma de suspiros con períodos intermitentes de

apnea, que pueden acompañarse de cianosis. El síntoma más característico del SR son los movimientos repetitivos de frotamiento de las manos y una pérdida de la utilización voluntaria y espontánea de estas; estas manifestaciones pueden no aparecer hasta los 2-3 años. La conducta autista es un hallazgo típico en todos los pacientes. En la mayoría de los casos aparecen convulsiones tónico-clónicas generalizadas que pueden controlarse bien con antiepilepticos. Con frecuencia presentan dificultades de alimentación y escasa ganancia de peso. Despues del periodo inicial de regresión neurológica, la evolución de la enfermedad parece estacionarse y la conducta autista persiste. Las arritmias cardíacas pueden producir muerte súbita inesperada con una incidencia mayor que en la población general. Las niñas suelen sobrevivir hasta la edad adulta.

Los estudios post mórtem muestran una disminución significativa del peso cerebral (el 60-80% del normal) como consecuencia del menor número de sinapsis y de la disminución de la longitud y de la cantidad de ramifi-

**Tabla 617.3** Pruebas clínicas y de laboratorio que ayudan en el diagnóstico de leucodistrofias y leucoencefalopatías genéticas

PRUEBA CLÍNICA/LABORATORIO*	DIANA DIAGNÓSTICA
RM cerebral y medular ( $\pm$ gadolinio, $\pm$ ERM)	Establecer enfermedad de sustancia blancas; $\pm$ evidencia de fuga en la barrera hematoencefálica y acúmulo de metabolitos (trastornos mitocondriales, enfermedad de Canavan, síndrome de Sjögren-Larson, trastorno de la biogénesis peroxisomal)
Examen oftalmológico	Documentar signos oftalmológicos en varias leucodistrofias
TC craneal	Valoración de calcificaciones
Ácido grasos de cadena muy larga en plasma	Adrenoleucodistrofia ligada a X y adrenomieloneuropatía, y trastornos de la biogénesis y peroxisomal
Enzimas lisosomales (leucocitos)	Leucodistrofia metacromática, enfermedad de Krabbe, deficiencia múltiple de sulfatasa, galactosialidosis, sialidosis
Lactato en sangre, piruvato, aminoácidos	Trastornos mitocondriales
Punción lumbar (recuento celular, proteínas, $\pm$ neopterina LCR, $\pm$ interferón alfa)	Marcador inespecífico de desmielinización; $\pm$ pleocitosis y marcadores para el síndrome de Aicardi-Goutières
Sulfátidos en orina	Leucodistrofia metacromática, deficiencia múltiple de sulfatasa
Ácidos orgánicos en orina	L-2-hidroxiglutarato; ácido N-acetil aspártico para enfermedad de Canavan; intermedios del ciclo de Krebs (trastornos mitocondriales)
Estudios neurofisiológicos (PEAT, EMG/VCN, PEV, PESS)	Caracteriza la afectación de los nervios craneales y periféricos, vías ópticas y tractos espinales
Análisis genético	Como se indicó para cada leucodistrofia o leucoencefalopatía genética

\*Pueden estar indicadas pruebas adicionales para pacientes con determinadas presentaciones clínicas distintivas o características extraneurológicas sugestivas de una o más leucodistrofias específicas.

EMG, electromiograma; ERM, espectroscopia por resonancia magnética; LCR, líquido cefalorraquídeo; PEAT, potenciales evocados auditivos del tronco encefálico; PESS, potenciales evocados somatosensoriales; PEV, potenciales evocados visuales; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada; VCN, velocidad de conducción nerviosa.

De Parikh S, Bernard G, Leventer RJ, et al: A clinical approach to the diagnosis of patients with leukodystrophies and genetic leukoencephalopathies, Mol Gen Metab 114:501-515, 2018, Table 6.



**Fig. 617.6** Enfoque clínico y radiológico para el diagnóstico de la neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro. NBIA, neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro; SENDA, encefalopatía estática de la infancia con neurodegeneración en la edad adulta. (De Kruer MC, Boddaert N: Neurodegeneration with brain iron accumulation: a diagnostic algorithm, Semin Pediatr Neurol 19:67-74, 2012, Fig 1.)

caciones dendríticas. El fenotipo puede estar relacionado con un defecto de supresión de la expresión de genes que normalmente se encuentran silentes durante las fases tempranas del desarrollo posnatal. Aunque muy pocos varones con el fenotipo clásico de SR sobreviven, se ha detectado un número significativo de mutaciones en el gen *MeCP2* en el análisis genotípico de niños sin el fenotipo clásico de SR, pero con discapacidad intelectual y otros síntomas neurológicos. Se han demostrado mutaciones en el gen *MeCP2* en mujeres portadoras normales, en mujeres con síndrome de Angelman, en varones con encefalopatía letal, en el síndrome de Klinefelter (47 XXY) y en deterioro cognitivo familiar ligado a X. Los varones pueden presentar un síndrome similar al de Rett si poseen una duplicación de *MECP2*.

Algunas mujeres con un fenotipo Rett atípico asociado a epilepsia mioclónica refractaria en el período de lactancia, ralentización del crecimiento craneal y detención del neurodesarrollo presentan mutaciones en otro gen ligado al cromosoma X que codifica una serodincina 5 dependiente de ciclina (CDKL5), que puede interactuar con *MeCP2* y otras proteínas que regulan la expresión génica.

### NEURODEGENERACIÓN CON ACUMULACIÓN CEREBRAL DE HIERRO

Este síndrome engloba varios trastornos dependientes de la edad de inicio, que se caracterizan por síntomas extrapiramidales y deterioro intelectual

**Tabla 617.4** Resumen de los cuadros de neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro y genes (si se conocen)

ENFERMEDAD (ACRÓNIMO EN INGLÉS)	SÍNÓNIMO	GEN	POSICIÓN CROMOSÓMICA	PATOLOGÍA CL	VARIANTE DE INICIO EN LA INFANCIA		VARIANTE DE INICIO TARDÍO	
					EDAD DE INICIO	PRESENTACIÓN CLÍNICA	EDAD DE INICIO	PRESENTACIÓN CLÍNICA
PKAN	NBIA1	PANK2	20p13	No	Primeras infancia, alrededor de 3 años	PKAN típica	Adolescencia o inicio de la edad adulta	PKAN atípica
PLAN	NBIA2, PARK14	PLA2G6	22q12	✓	Lactancia	Distrofia neuroaxonal del lactante	Adolescencia o inicio de la edad adulta	Distorxia, parkinsonismo
FAHN	SPG35	FA2H	16q23	Desconocido	Infancia	Leucodistrofa, paraplejía espástica hereditaria	Edad adulta (hasta los 30 años)	Puede parecerse a la EP idiopática
MPAN	—	C19orf12	19q12	✓	—	Síndrome piramidal y extrapiramidal	—	—
Enfermedad de Kufor-Rakeb	PARK9	ATP13A2	1p36	✓	Infancia- adolescencia	Parkinsonismo, signos de la vía piramidal, alteraciones de los movimientos oculares	—	—
BPAN	Síndrome SENDA	WDR45	Xp11.23	Desconocido	Infancia	Encefalopatía con regresión psicomotora, después estática	Después: 20-39	Inicio súbito, distonía progresiva y parkinsonismo
Aceruloplasminemia	—	CP	3q23	No	—	—	50-59 (rango: 16-70)	Extrapiramidal, diabetes, demencia
Neuroferritinopatía	—	CLF	19q13	No	—	—	40-49	Corea, distonía, demencia
Casos idiopáticos de inicio tardío	—	Probablemente heterogéneo	Probablemente heterogéneo	Heterogéneos	—	—	Heterogénea	Parkinsonismo, puede parecerse a la enfermedad de Parkinson idiopática

✓, presente; BPAN, neurodegeneración asociada a la proteína beta-propulsor; CLF, cadena ligera de ferritina; CP, ceruloplasmina; FA2H, ácido graso 2-hidroxilasa; FAHN, neurodegeneración asociada a ácido graso 2-hidroxilasa; MPAN, neurodegeneración asociada a la membrana mitocondrial; NBIA, neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro; PANK2, pantotenoato cinasa 2; PKAN, neurodegeneración asociada a pantotenoato cinasa; PLA2G6, fosfolípasa A2; PLAN, neurodegeneración asociada a PLA2G6; SENDA, encefalopatía estática de la infancia con neurodegeneración en la edad adulta; SPG, paraplejía espástica.

De Schneider SA, Zorzi G, Nardocci N: Pathophysiology and treatment of neurodegeneration with brain iron accumulation in the pediatric population, *Curr Treat Option Neurol* 15:652-667, 2013, Table 1.

y regresión, con depósito de hierro en los ganglios basales, con una variabilidad fenotípica significativa; sin embargo, un hallazgo característico de la RM es una *hipointensidad* de señal homogénea y simétrica en T2. Los trastornos frecuentes de neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro se presentan en la [tabla 617.4](#) y en la [figura 617.6](#) se muestra su enfoque diagnóstico. Las características clínicas, que son muy variables, pueden consistir en distonía, parkinsonismo, ataxia, espasticidad, síntomas psiquiátricos y deterioro intelectual. El tratamiento debería dirigirse al trastorno específico y suele ser sintomático en lugar de curativo. Se ha intentado utilizar quelantes de hierro, sin grandes beneficios a largo plazo.

*La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).*

adicionales, incluidos un perfil autoinmunitario, pruebas de anticuerpos, pruebas metabólicas, pruebas genéticas, angiografía por cateterismo y, a veces, incluso biopsia cerebral, para la valoración de mimetizadores de una desmielinización, como son trastornos reumáticos sistémicos, trastornos mitocondriales, angeitis primaria del SNC, infección, neoplasia y condiciones genéticas, como las leucodistrofias ([tablas 618.2 y 618.3](#)).

La mayoría de los niños que presentan un episodio de desmielinización son monofásicos; no recurren. Los trastornos desmielinizantes monofásicos de la infancia incluyen la encefalomielitis aguda diseminada (EMAD), neuritis óptica (NO) y mielitis transversa (MT); las formas recurrentes de desmielinización incluyen EM y el trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO).

*La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).*

## Capítulo 618

# Trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central

Cheryl Hemingway

Los trastornos desmielinizantes adquiridos del sistema nervioso central (SNC) en su conjunto son trastornos infrecuentes, con una incidencia anual de 0,5-1,66 por 100.000 niños. Producen una disfunción neurológica secundaria a ataques mediados por mecanismos inmunitarios sobre la sustancia blanca que aísla el encéfalo, los nervios ópticos y la médula espinal. La sustancia blanca aislante está constituida por la mielina contenida en los oligodendrocitos que rodean los axones nerviosos. A diferencia de lo que ocurre con las leucodistrofias determinadas genéticamente (denominadas a veces trastornos desmielinizantes) que producen una sustancia blanca alterada, los trastornos desmielinizantes adquiridos suelen afectar a la sustancia blanca formada normalmente.

Se han producido avances significativos en nuestro conocimiento de la patogénesis de la desmielinización junto a un interés creciente en el papel de las células B y de los anticuerpos del SNC en la desmielinización. Están reconocidos dos anticuerpos IgG que desempeñan un papel importante en la desmielinización, anticuerpos acuaporina 4 (Ac-AQP4) y anticuerpos de la glucoproteína mielinica del oligodendrocito (Ac-MOG). Las acuaporinas, proteínas de transporte de agua de la membrana plasmática, se expresan en los astrocitos y están implicadas en el movimiento de agua, la migración celular y la neuroexcitación. La glucoproteína mielinica del oligodendrocito se expresa exclusivamente en el SNC y, aunque solo es un componente menor de la vaina de mielina, su localización en las laminillas más exteriores y sobre la superficie celular de los oligodendrocitos, permite su unión a anticuerpos. El conocimiento creciente de la importancia de estos anticuerpos, junto a los tratamientos modificadores de la enfermedad (TME), disponibles ha hecho que sea crucial un diagnóstico más preciso de los trastornos desmielinizantes.

Los síndromes desmielinizantes pediátricos se caracterizan clínicamente por 1) localización de los déficits neurológicos (es decir, un sitio único, como la médula espinal [mielitis transversa, MT], nervios ópticos [neuritis óptica, NO] o tronco del encéfalo, en contraposición con la desmielinización polirregional), 2) la presencia o ausencia de encefalopatía; 3) la evolución de la enfermedad (es decir, monofásica frente a episodios repetidos que afectan a la misma región del SNC o a otras nuevas), y 4) la presencia o ausencia de anticuerpos específicos.

La RM cerebral y espinal es útil para caracterizar tanto las lesiones desmielinizantes sintomáticas y clínicamente silentes, y predecir la probabilidad de una recurrencia posterior. Las RM seriadas pueden ser necesarias para confirmar el diagnóstico y pueden usarse para monitorizar la respuesta al tratamiento y guiar el escalado de TME. La presencia de bandas oligoclonales (BOC) en el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) se utiliza para confirmar el diagnóstico de esclerosis múltiple (EM) ([tabla 618.1](#)); su ausencia puede sugerir un diagnóstico alternativo. Sin embargo, se observan BOC en otras enfermedades inflamatorias del SNC. Pueden ser necesarios estudios

## 618.1 Encefalomielitis aguda diseminada

Cheryl Hemingway

La EMAD es un evento inflamatorio, desmielinizante de la infancia temprana que debutá con un comienzo agudo de déficits neurológicos *polifocales*, acompañados por una *encefalopatía* y cambios compatibles con desmielinización en la RM cerebral (v. [tabla 618.1](#)).

### EPIDEMIOLOGÍA

Aunque la EMAD puede ocurrir a cualquier edad, la mayoría de las series comunican una edad de 5-8 años con un ligero predominio masculino. Las tasas de incidencia comunicadas oscilan entre 0,1 y 0,6 por 100.000 por año en la población pediátrica. La EMAD habitualmente es monofásica aunque puede producirse una recurrencia; si la recurrencia aparece 3 meses o más después del primer episodio, la condición se denomina *encefalomielitis diseminada multifásica* (EMDM). Hasta en el 50% de los casos de EMAD se ha observado que se asocian a una positividad con Ac-MOG en suero (v. cap. 618.6) y casi todos los casos de EMDM son positivos para Ac-MOG; por tanto, hay una gran probabilidad de que, en la medida en que la prueba de Ac-MOG esté más disponible, los casos de EMDM no positivos para Ac-MOG sean extremadamente raros. Un episodio de EMAD también puede seguirse de una desmielinización no EMAD en una nueva localización. En esta situación, si los Ac-MOG son negativos, puede diagnosticarse una EM. Si una EMAD se sigue de una recurrencia en una localización específica, como el nervio óptico (NO), entonces el diagnóstico es de EMAD-NO. Si están afectados el NO y la médula espinal, entonces es un TENMO (v. [tabla 618.1](#)); los dos últimos se asocian frecuentemente con positividad para Ac-MOG.

### PATOGENIA

Se ha pensado que el mimetismo molecular inducido por una exposición infecciosa o una vacunación desencadena la producción de autoantígenos contra el SNC, aunque nunca se ha probado una relación causal. Muchos pacientes experimentan una enfermedad febril transitoria en el mes previo al inicio de la EMAD. Entre las infecciones que preceden a la EMAD están la gripe, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, varicela, enterovirus, sarampión, parotiditis, rubéola, herpes simple y *Mycoplasma pneumoniae*. La EMAD posvacunal se ha descrito tras inmunizaciones frente a rabia, sarampión, parotiditis, rubéola, encefalitis B japonesa, tosferina, difteria-tétanos-polio y gripe, aunque el riesgo de EMAD posvacunación es significativamente menor que el de la infección en sí.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas iniciales de la EMAD pueden consistir en letargia, fiebre, cefaleas, vómitos, signos meníngeos y crisis convulsivas, incluido el estado epiléptico. La *encefalopatía* es la característica distintiva de la EMAD y asocia desde cambios en el comportamiento hasta irritabilidad persistente y coma. Puede resultar difícil asegurar la presencia de defectos neurológicos focales en los pacientes obnubilados o muy jóvenes, pero entre los signos frecuentes de EMAD están la pérdida visual, neuropatías craneales, ataxia y defectos motores y sensitivos, además de disfunción vesical o intestinal con desmielinización medular simultánea. Habitualmente, el curso clínico es rápidamente progresivo a lo largo de varios días. Puede ser necesario el ingreso en la unidad de cuidados intensivos, sobre todo en pacientes con disfunción del tronco encefálico o aumento de la presión intracranal.

Tabla 618.1

Trastornos desmielinizantes agudos del sistema nervioso central

TRASTORNO	DEFINICIÓN
Encefalomielitis aguda diseminada (EMAD)	Un primer evento polifocal del SNC de causa presuntamente inflamatoria Encefalopatía presente que no puede explicarse por fiebre La RM a menudo muestra lesiones en T2 difusas, mal delimitadas Ausencia de síntomas, signos o hallazgos en RM nuevos pasados 3 meses
EMAD multifásica	Nuevo evento de EMAD 3 meses o más tras el evento inicial que puede asociarse con hallazgos clínicos y de RM nuevos o reemergencia de previos Asociada frecuentemente con la presencia de Ac-MOG
Síndrome clínicamente aislado (CIS)	Un primer evento desmielinizante del SNC monofocal o multifocal Encefalopatía ausente salvo la causada por la fiebre
Esclerosis múltiple (EM)	La EM puede diagnosticarse en aquellos en los que <b>no hay ninguna explicación mejor</b> si puede demostrarse una diseminación en el tiempo (DET) y en el espacio (DEE) <b>Se satisface DEE cuando</b> hay dos lesiones neurológicas que afectan a lugares separados (regiones periventricular, yuxtacortical, infratentorial o espinal) dentro del SNC <b>Se satisface DET cuando</b> La RM demuestra la presencia simultánea de una lesión captante de gadolinio y una lesión no captante Las BOC son positivas en el LCR o La RM de seguimiento tras, al menos, 30 días muestra acúmulo de una nueva lesión en T2
EM primaria progresiva	La EMPP es muy rara en la infancia, pero puede diagnosticarse tras 1 año de un déficit progresivo y 2 de los siguientes: 1) una RM positiva, 2) una RM medular positiva y 3) BOC positivas
Desmielinización asociada a Ac-MOG	EMDM: EMAD recurrente (v. antes) EMAD-NO: EMAD o EMDM seguida de neuritis óptica (NO) TENMO: NO y mielitis transversa aguda (MTA), bien secuencialmente o simultáneamente NO inflamatoria recurrente (NOIR) Desmielinización del tronco encefálico: episodios recurrentes de desmielinización que afectan, en particular, a la fosa posterior y al tronco encefálico
Trastornos del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO)	Siempre y cuando no haya una explicación mejor, si AQP4-positivo, entonces solo se necesita uno de los siguientes criterios centrales: neuritis óptica mielitis aguda síndrome de área postrema (náuseas, vómitos, hipo) síndrome troncoencefálico agudo narcolepsia, síndrome diencefálico agudo con lesiones en RM síndrome cerebral sintomático con lesiones en RM Si AQP4-negativos o no disponibles, se necesitan 2 criterios centrales (uno de los cuales necesita ser NO con RM cerebral compatible o cambios en el nervio óptico extensos longitudinalmente, MT longitudinalmente extensa o síndrome de área postrema con lesión compatible en RM) diseminación en el espacio (2 o más criterios centrales diferentes)

Tabla 618.2

Diagnóstico diferencial de los trastornos desmielinizantes

Lesiones multifocales de sustancia blanca	Desmielinización (p. ej., EMAD, EM, CIS, TENMO, AHL) Vasculitis primarias y secundarias (p. ej., angiitis primaria del SNC, neurosarcoidosis, LES, síndrome de Behçet, esclerodermia) Autoanticuerpos (p. ej., Ac-NMDAR, encefalopatía de Hashimoto) Mitocondrial (p. ej., POLG) Leucoencefalopatía (p. ej., DARS) Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth ligada a X Migraña Variante normal Lesión previa y gliosis residual (p. ej., infecciones congénitas o daño hipóxico)
Lesiones de sustancia blanca bilaterales o difusas	Leucodistrofia (p. ej., LD adrenal, enfermedad de Alexander, LD metacromática, enfermedad de Krabbe) Leucoencefalopatía (p. ej., síndrome de Aicardi-Goutières) Mitocondrial (p. ej., neuropatía óptica hereditaria de Leber, enfermedad de Leigh, MELAS, MERFF) Tumoral (p. ej., gliomatosis cerebri, astrocitoma, linfoma) Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) Tumores Infecciosos
Lesiones en sustancia gris profunda, talámicas y estriatales	Infección (p. ej., micoplasma, virus de Epstein-Barr, virus del Nilo Occidental, encefalitis japonesa B, enterovirus) Enfermedad de los ganglios basales que responde a biotina (p. ej., SLC19A3) Encefalopatía necrosante aguda (ENA) y mutación del gen RANBP2

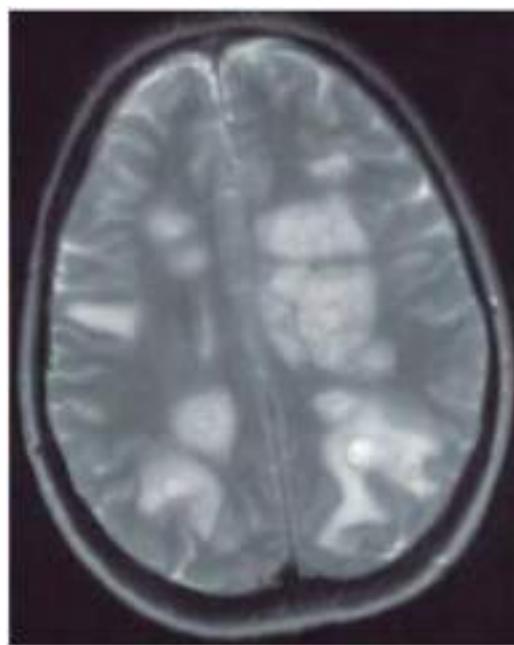
## NEUROIMAGEN

El escáner mediante TC cerebral puede ser normal o mostrar regiones hipodensas. La RM craneal, que constituye la modalidad de imagen de elección, muestra típicamente grandes lesiones bilaterales, multifocales y a veces confluentes, edematosas similares a una masa en T2 con realce variable en el interior de la sustancia blanca y de la sustancia gris de los hemisferios cerebrales, el cerebelo y el tronco del encéfalo. A veces están afectadas estructuras de la sustancia gris profunda (p. ej., tálamo, ganglios basales), aunque esto puede no ser específico de la EMAD. La médula espinal puede tener una señal en T2 anormal o con refuerzo, con o sin signos clínicos de mielitis. Las lesiones de la EMAD en la RM parecen tener una antigüedad similar, pero su evolución puede retrasarse respecto a la presentación clínica. Las imágenes seriadas de RM entre 3 y 12 meses después de una EMAD muestran una mejoría y, en ocasiones, una resolución completa de las anomalías en T2, si bien puede permanecer una gliosis residual.

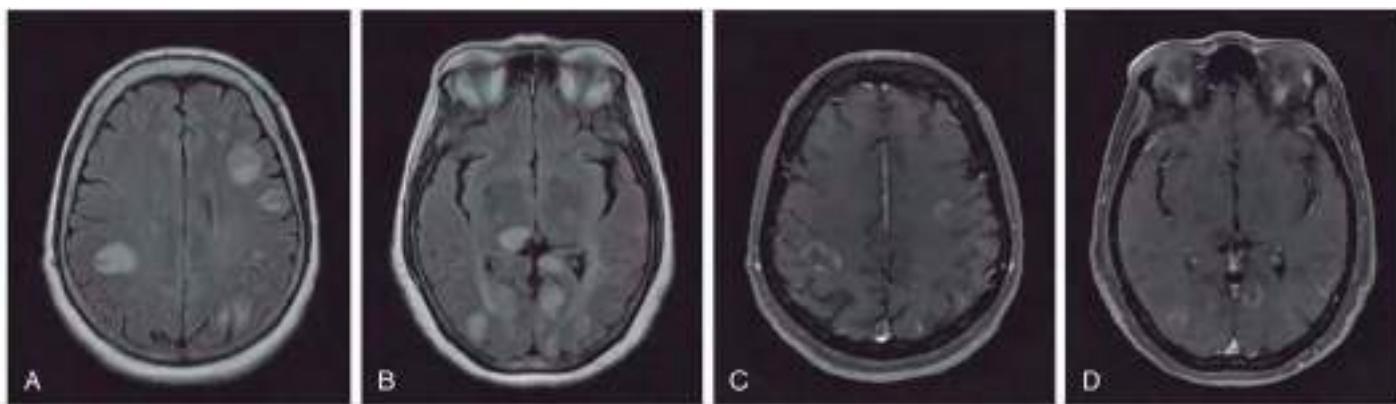
Una afectación grave puede progresar a una **leucoencefalopatía hemorrágica aguda** (enfermedad de Weston-Hurst) con lesiones de gran tamaño, edema, efecto de masa y una pleocitosis de células polimorfonucleares (a diferencia de la pleocitosis linfocítica del LCR que se observa en la EMAD típica).

## PRUEBAS DE LABORATORIO

No existe ningún marcador biológico de la EMAD y los datos de laboratorio pueden ser sumamente variables. Los estudios del LCR a menudo son normales o pueden mostrar pleocitosis con predominio linfocítico o monocítico. Las proteínas del LCR pueden estar elevadas, sobre todo en estudios repetidos. Puede estar presente una producción elevada de inmunoglobulina en el LCR, aunque es rara una positividad verdadera de BOG. Los electroencefalogramas suelen mostrar un enlentecimiento generalizado, compatible con una **encefalopatía**, aunque la desmielinización multirregional de la EMAD también puede ser la causa del enlentecimiento focal o de descargas epileptiformes.



**Fig. 618.1** Niña de 6 años diagnosticada de EMAD que debutó con encefalopatía, ataxia y déficits motores tras una infección vírica leve. La imagen de RM axial potenciada en T2 muestra lesiones bilaterales, difusas, mal delimitadas. Con frecuencia se observa un compromiso de la sustancia gris, incluido el tálamo y los ganglios basales.



**Fig. 618.2** Encefalomielitis aguda diseminada (EMAD). **A** y **B**, imágenes en T2-FLAIR que muestran numerosas lesiones en la sustancia blanca asimétricas, redondeadas hiperintensas, predominantemente subcorticales. Algunas lesiones afectan a la corteza. También se observa una lesión en el pulvinar derecho. **C** y **D**, la imagen poscontraste en T1 demuestra una captación en anillo incompleto asociada con estas lesiones. Todas las lesiones muestran características de imagen similares. Se observó una mejoría marcada tras el tratamiento esteroideo. (De Haaga JR, Boll DT (eds): CT and MRI of the whole body, ed 6, vol 1, Philadelphia, 2017, Elsevier, Fig 10-15, p 280.)

**Tabla 618.3** Señales de alarma en la imagen por RM para el diagnóstico de niños con síndromes desmielinizantes adquiridos

Imagen en RM	Captación leptomeníngea	APSNCVPi Infección Tumor LHH	La captación leptomeníngea no es una característica de EM en adultos; ha surgido como una señal de alarma para vasculitis o procesos malignos en la cohorte pediátrica
	Lesión expansiva	Tumor Linfoma LMP Sarcoidosis	Aumento del tamaño lesional en T2 en imágenes seriadas está bien reconocido en EM, aunque esto siempre debería apuntar a considerar malignidad. Aumento de tamaño de una lesión predominantemente en sustancia blanca sin captación de contraste en un paciente tratado con terapia inmunosupresora (o un paciente con VIH conocido) debería apuntar a considerar una LMP. La LMP es un riesgo para pacientes con EM expuestos a terapias inmunosupresoras más intensas
	Hemorragia	ENA Ictus Cerebelitis LEAH Vaculitis del SNC de vaso grande APSNCVPi	Aunque las imágenes potenciadas en susceptibilidad revelan microfocos minúsculos de hemosiderina en pacientes de EM, una hemorragia suficientemente grande como para verse en secuencias de RM convencional no es una característica de SDA o de EM, y debería apuntar a considerar trastornos en los que está implicada específicamente la vascularización cerebral

APSNCVPi, angiitis primaria del sistema nervioso central infantil de vaso pequeño; EM, esclerosis múltiple; LEAH, leucoencefalitis aguda hemorrágica; LHH, linfohistiocitosis hemofagocítica; LMP, leucoencefalopatía multifocal progresiva; SDA, síndrome desmielinizante adquirido; SNC, sistema nervioso central; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

De O'Mahony I, Shroff M, Ranwell R. Mimics and rare presentations of pediatric demyelination. Neuroimaging Clin North Am 23:321-336, 2013. Table 2

**Tabla 618.4** Características que pueden distinguir una EMAD de un primer brote de EM

	EMAD CON O SIN AC-MOG	EM
Edad y sexo	<10 años Niños y niñas por igual	>10 años Predominio en mujeres
Crisis epilépticas	+	-
Encefalopatía	+	-
Fiebre/vómitos	+	-
Historia familiar	No	20%
Neuritis óptica	Bilateral	Unilateral
Manifestaciones	Polisintomática	Monosintomática
LCR	Pleocitosis (linfocitosis) BOC negativas	Acelular BOC positivas
RM	Lesiones en T2 grandes, algodonosas, mal delimitadas, que afectan a la sustancia blanca y gris	Lesiones en T2 ovoideas que afectan a áreas yuxtaorticales, periventriculares o infratentoriales o lesiones espinales; lesiones hipointensas en T1
RM de control a los 30 días	No hay lesiones nuevas	Se observan lesiones nuevas

-, menos probable que esté presente; +, más probable que esté presente; Ac-MOG, anticuerpos para la glucoproteína mielinica del oligodendrocito; BOC, bandas oligoclonales; EM, esclerosis múltiple; EMAD, encefalomielitis aguda diseminada; LCR, líquido cefalorraquídeo.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de la EMAD es clínico apoyado por hallazgos en la RM, LCR y suero. El diagnóstico diferencial de la EMAD es amplio y debería considerarse un tratamiento antibiótico y antiviral empírico a la espera de los estudios infecciosos. El seguimiento con RM a los 3-12 meses de la EMAD suele mostrar mejoría; la presencia de lesiones nuevas o aumentadas de tamaño en T2 deberían impulsar la reevaluación de otras etiologías, como una EM, trastornos asociados a anticuerpos, leucodistrofias, tumores, vasculitis o trastornos metabólicos mitocondriales o reumatológicos (v. [tablas 618.1 a 618.3](#)).

## TRATAMIENTO

No se han llevado a cabo estudios aleatorizados con controles para comparar los tratamientos agudos de la EMAD o de otros trastornos desmielinizantes de la infancia, pero por lo general se utilizan corticoides a dosis altas (generalmente, metilprednisolona a una dosis de 20-30 mg/kg/día durante 5 días hasta una dosis máxima de 1.000 mg/día) seguido de una pauta oral descendente de prednisolona de 1-2 mg/kg/día (máximo: 40-60 mg/día) lo largo de 4-6 semanas. Otras opciones terapéuticas son la inmunoglobulina intravenosa (normalmente, 2 g/kg administrados a lo largo de 2-5 días) o la plasmaféresis (normalmente, 5-7 intercambios en días alternos) para casos refractarios o graves. No hay consenso sobre la cronología de estos tratamientos para la EMAD.

## PRONÓSTICO

Muchos niños experimentan una recuperación motora completa tras la EMAD, pero pueden observarse defectos residuales y no son inhabituales los defectos cognitivos o los cambios del comportamiento. La recuperación se inicia en días o semanas aunque los síntomas desmielinizantes pueden fluctuar.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

## 618.2 Neuritis óptica

Cheryl Hemingway

La neuritis óptica (NO) se define como una inflamación de uno o ambos nervios ópticos. Se presenta con disfunción visual. Puede ser idiopática y puede ocurrir junto a otras condiciones inflamatorias sistémicas o condiciones inflamatorias del SNC, como EMAD, EM o TENMO.

## EPIDEMIOLOGÍA Y PRESENTACIÓN CLÍNICA

La NO es uno de los síndromes desmielinizantes adquiridos más comunes y representa un cuarto de todas las presentaciones desmielinizantes en la infancia. La presentación típica es una pérdida visual unilateral o bilateral a lo largo de horas a días, visión cromática anómala, pérdida de campo visual

y, a veces, un defecto pupilar aferente relativo. La pérdida visual puede ser bastante grave, en la mayoría de los niños con una AV de 20/200 o peor. Son características habituales el dolor periocular o el dolor con los movimientos oculares y, a veces, cefalea. La NO bilateral es más frecuente en niños más pequeños y a menudo se asocia a una infección vírica precedente. La NO unilateral también puede seguirse en el tiempo de afectación bilateral. En algunos pacientes, el examen del fondo del ojo revela una inflamación en la cabeza del nervio óptico (papilitis), pero en otros la inflamación se produce en la porción retrobulbar del nervio óptico y, por tanto, el aspecto del nervio óptico es normal. A menudo se observa una palidez del nervio óptico tras un episodio inicial de NO o en aquellos con NO recurrente.

## EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

El electrodiagnóstico, en concreto los potenciales evocados visuales (PEV), pueden ser útiles, ya que los PEV a menudo detectan una latencia prolongada. En los niños más pequeños, los PEV también pueden detectar episodios de NO clínicamente silentes en el ojo contralateral. La tomografía mediante coherencia óptica (OCT, por sus siglas en inglés) puede detectar un cambio retiniano estructural, como un adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas retinianas (CFNR), y puede ser útil para monitorizar al niño pequeño.

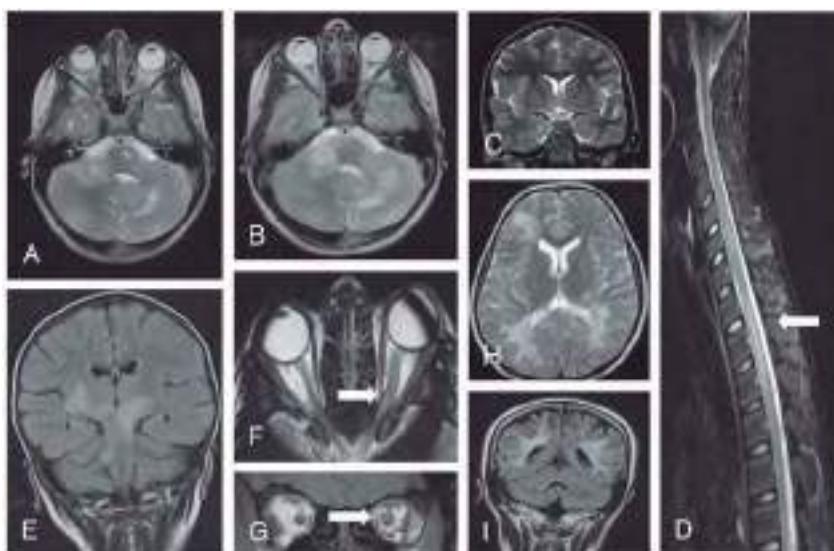
La RM de las órbitas puede ser normal, pero habitualmente muestra, en las imágenes potenciadas en T1, unos nervios ópticos engrosados, con una señal aumentada en los escáneres potenciados en T2 ([fig. 618.3F](#) y G). Se piensa que una NO longitudinalmente extensa que afecte al quiasma se asocia con más frecuencia con desmielinización mediada por anticuerpos. (v. [fig. 618.3C](#)).

No siempre está indicado el análisis del LCR para BOG, aunque esto junto a la RM cerebral es muy útil para predecir el riesgo de EM. A la vista de un escáner mediante RM normal y unas BOC negativas, el riesgo de desarrollar EM es extremadamente bajo.

Hay diversas condiciones que pueden tanto simular y estar asociadas a una NO. Es fundamental una revisión oftalmológica detallada y, dependiendo de la historia y los hallazgos clínicos, puede ser necesario investigar para excluir trastornos reumatólogicos sistémicos (p. ej., lupus eritematoso sistémico [LES], sarcoidosis, enfermedad de Behcet), enfermedades infecciosas (enfermedad vírica, enfermedad de Lyme, sifilis, tuberculosis), trastornos mitocondriales (p. ej., neuropatía óptica hereditaria de Leber), eventos vasculares o trastornos tóxicos, nutricionales o metabólicos. Se recomienda la determinación de anticuerpos en suero tanto Ac-AQP4 y Ac-MOG para asegurar que puede administrarse tratamiento profiláctico si estuviera indicado (p. ej., Ac-AQP4 positivos) o para proveer de consejo sobre el riesgo de recurrencia (positividad para Ac-MOG).

## TRATAMIENTO

No se han realizado ensayos controlados aleatorizados para la NO pediátrica, aunque el estándar de tratamiento, basado en la experiencia clínica y en los ensayos en adultos, es de esteroides intravenosos a dosis altas (habitualmente, metilprednisolona, 20-30 mg/kg por día, con una dosis máxima de 1.000 mg por día). En adultos, el Optic Neuritis Treatment



**Fig. 618.3** Imágenes mediante RM que resaltan el espectro de los fenotipos posibles en los trastornos asociados a anticuerpos contra la glucoproteína mielinica del oligodendrocto (MOG). **A**, imagen mediante RM cerebral axial potenciada en T2-FLAIR de una niña de 6 años con NO bilateral, ataxia y letargia, diagnosticada inicialmente de EMAD hasta que recurrió (**B**) con lesiones posteriores múltiples en el tronco encefálico asociadas a Ac-MOG positivos. **C**, imagen mediante RM coronal potenciada en T2 con una NO longitudinalmente extensa con afectación tanto pre como posquiasmática y (**D**) imagen mediante RM espinal sagital con una MT longitudinalmente extensa de una niña de 9 años diagnosticada de TENMO asociada a Ac-MOG tras la presentación simultánea de una afectación visual bilateral y paraparesia que requirió soporte ventilatorio. **E**, imagen por RM cerebral en T2-FLAIR que demuestra lesiones asimétricas, bilaterales, mal definidas que afectan al tronco encefálico y se extienden hacia el pedúnculo cerebeloso medio. **F** y **G**, imagen por RM orbitaria que muestra un nervio óptico izquierdo engrosado en una niña de 13 años con NO izquierda recurrente asociada a Ac-MOG positivos. **H**, T2 axial, lesiones difusas, bilaterales, asimétricas similares al fenotipo de una leucodistrofia asociadas con Ac-MOG. **I**, imagen por RM coronal en T2-FLAIR que muestran de modo similar el aspecto parecido a una leucodistrofia a lo largo del tiempo en aquellos con desmielinización asociada a Ac-MOG de inicio joven.

Trial (ONTT) mostró que la administración de esteroides condujo a una recuperación más rápida, aunque no se observaron diferencias en el pronóstico visual a largo plazo. Al igual que en otros episodios graves de desmielinización, los siguientes tratamientos incluyen inmunoglobulina intravenosa (generalmente, 2 g/kg administrada durante 2-5 días) o plasmaféresis (generalmente, 5-7 sesiones administradas a días alternos); no hay evidencia clara de su beneficio y no existe consenso sobre cuándo usarlos en la NO aislada. Los ensayos en adultos se han concentrado en la neuroprotección; la fenitoína ha mostrado un efecto beneficioso sobre el adelgazamiento de la CFNR en la NO aguda.

## PRONÓSTICO

Afortunadamente, en general se produce una recuperación completa de la agudeza visual de alto contraste (AVAC) en los niños, aunque a menudo se detecta un daño irreversible en la integridad estructural y puede evidenciarse mediante un adelgazamiento de la CFNR en la OCT, una visión cromática defectuosa y alteraciones en la agudeza visual de bajo contraste (AVBC). Se piensa que los pacientes pediátricos con desmielinización del nervio óptico asociada a anticuerpos AQP4 presentan con más frecuencia discapacidad visual a largo plazo que los pacientes con NO de otras causas.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

## 618.3 Mielitis transversa

Cheryl Hemingway

La mielitis transversa (MT) es una condición caracterizada por el desarrollo rápido tanto de déficits motores como sensitivos en cualquier nivel de la médula espinal. La MT se presenta de forma aguda bien como una afectación medular parcial o completa con signos bilaterales en adultos y en niños más mayores con un nivel sensitivo claro. La MT tiene múltiples causas y puede ser idiopática o secundaria a una condición inmunomedida (post-infecciosa o dirigida por anticuerpos) o como resultado de una infección directa (mielitis infecciosa). En la MT, puede demostrarse evidencia de una inflamación de la médula espinal mediante una lesión captante documentada en la RM, pleocitosis en LCR ( $>10$  células) o un aumento del índice de inmunoglobulina G (IgG). La progresión es rápida y el tiempo para una discapacidad máxima es más de 4 horas y más rápido de 21 días.

## EPIDEMIOLOGÍA

La MT es más común en adultos aunque se estima que afecta alrededor de 2 por cada millón de niños por año. Se observa una distribución bimodal en aquellos menores de 5 años y mayores de 10 años. Aunque representan un subconjunto pequeño, los niños de 5 años y más jóvenes desarrollan una disfunción de la médula espinal a lo largo de unos pocos días. A menudo tienen una historia de una enfermedad infecciosa, posiblemente de origen vírico o por micoplasma, o de una inmunización unas pocas semanas antes del desarrollo de las alteraciones neurológicas. Con frecuencia, la pérdida clínica de función es grave y puede parecer completa. Aunque es común en estos casos una lenta recuperación (de semanas a meses), es probable que sea incompleta. La probabilidad de una deambulación independiente en niños pequeños es del 40% aproximadamente. Los hallazgos patológicos de infiltración perivascular con células mononucleares implica una base infecciosa o inflamatoria. Puede observarse una necrosis evidente de la médula espinal, que puede ligarse a etiologías específicas, incluidas etiologías infecciosas, como infección por enterovirus.

En niños más mayores, el síndrome puede ser diferente y los pronósticos pueden variar según las etiologías. Aunque el inicio también es rápido, con un nadir de la función neurológica que se produce entre los 2 días y las 2 semanas, la recuperación es más rápida y probable que sea completa. En un pequeño, pero importante número de casos, puede producirse una necrosis y daño irreversible. La condición puede asociarse con etiologías subyacentes, como entidades vasculíticas sistémicas (p. ej., LES), trastornos del SNC mediados por anticuerpos (p. ej., TENMO mediados por Ac-AQP4 o Ac-MOG), etiologías infecciosas (p. ej., micoplasma, enterovirus) o enfermedad idiopática. Las exploraciones patológicas o de imagen pueden mostrar inflamación aguda con desmielinización en algunos casos. No existe predisposición por sexo o familiar en aquellos con MT idiopática.

La **mielitis aguda flácida** es un trastorno idiopático (probablemente producido por enterovirus D68 o D71) que se presenta con una parálisis o debilidad, pleocitosis en LCR y una RM que demuestra mielitis con alteraciones a menudo en la sustancia gris del asta anterior. La parálisis puede ser asimétrica y habitualmente no se acompaña de un déficit sensitivo; la afectación de nervios craneales puede incluir debilidad facial, disgracia y disfagia.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La MT a menudo se precede 1-3 semanas antes de una enfermedad leve inespecífica, un traumatismo mínimo o quizás una inmunización. Es frecuente una molestia o un dolor patentes en el cuello o en la espalda,

dependiendo del nivel de la lesión. En función de su gravedad, la condición progresa a parestesias, anestesia, ataxia, arreflexia y debilidad motora en la musculatura trúnica y apendicular en o distal a la lesión. La parálisis comienza como flacidez (paraparesia, tetraparesia), pero en unas pocas semanas se desarrolla espasticidad y se evidencia por hiperreflexia y clono. Raramente, la debilidad es unilateral. La unilateralidad sugiere la presencia de una lesión hemimedular, que se asocia más a menudo con EM y, de ser así, debería hacer sospechar en esta patología, sobre todo en adolescentes con esta presentación. La retención urinaria es frecuente y es un hallazgo temprano; más tarde aparece incontinencia en el transcurso. Aunque la mayoría tienen una pérdida sensitiva que se manifiesta como anestesia, parestesia o alodinia, los hallazgos sensitivos precoces pueden ser únicamente del cordón posterior, lo que refuerza la importancia de la evaluación de la sensibilidad vibratoria. Otros hallazgos pueden incluir priapismo o compromiso respiratorio, así como shock espinal y disreflexia autonómica subsiguiente.

### EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Puesto que la MT aguda es un diagnóstico de exclusión, debería completarse una evaluación exhaustiva en todos los casos. El diagnóstico diferencial incluye, entre otras condiciones, el síndrome de Guillain-Barré, trastornos desmielinizantes, condiciones reumatológicas sistémicas, meningitis y mielitis infecciosas, infarto de la médula espinal, malformaciones arteriovenosas, traumatismos, lesiones con efecto de masa, distorsión ósea y del disco intervertebral, absceso y tumores vertebrales y de la médula espinal (tabla 618.5).

La RM sin y con contraste es esencial para descartar una lesión con efecto masa que requiera intervención neuroquirúrgica. En ambas condiciones, las imágenes potenciadas en T1 de la columna al nivel anatómico de la afectación pueden ser normales o pueden mostrar distensión de la médula espinal. En la forma infantil, las imágenes potenciadas en T2 muestran una intensidad de señal alta que se extiende a lo largo de múltiples segmentos. En la forma adolescente, la señal alta se localiza frecuentemente a nivel central y afecta a la sustancia gris y a la sustancia blanca vecina. Puede limitarse a uno o dos segmentos, pero con frecuencia se extiende a lo largo de múltiples segmentos. Se espera un grado limitado de captación de contraste tras la administración de gadolinio, especialmente en la forma infantil, y denota una condición inflamatoria. Las lesiones cervicales y cérvico-torácicas representan la mayoría de las lesiones agudas en la MT. Los cortes axiales de la médula espinal son inestimables y pueden ayudar a establecer las posibles etiologías. Un compromiso hemimedular puede indicar EM. La afectación medular global con una afectación cerebral típica y del nervio óptico pueden indicar TENMO. Si el compromiso es predominantemente de la sustancia gris, puede indicar un proceso vasculítico o infeccioso, incluidos LES o infección por enterovirus. Ocasionalmente se observa una captación en

las raíces nerviosas, lo que debería hacer sospechar un cuadro mixto (desmielinización central y periférica) o afectación de células del asta anterior (fig. 618.4). Hasta en el 6% de las presentaciones, la RM con 1,5T y 3T puede no mostrar lesiones en la médula espinal. La repetición de las imágenes a los 7 días en estos casos puede mostrar atrofia. También está indicada una RM cerebral. La evidencia de otros focos de desmielinización se observa en, al menos, el 40% de los pacientes y, dependiendo de la localización de las lesiones, debería considerarse EM, TENMO, TENO y/o EMAD.

**Tabla 618.5** Simuladores clínicos y radiológicos de la mielitis transversa

#### PATOLOGÍA COMPRESIVA EXTRA AXIAL

1. Enfermedades de la columna vertebral
  - a. Traumatismos (p. ej., contundentes, penetrantes)
  - b. Subluxación atlantoaxial (p. ej., trisomía 21, mucopolisacaridosis de tipo IV, síndrome de Grisel)
  - c. Lesiones destructivas (p. ej., tuberculosis, linfoma, histiocitosis de células de Langerhans)
  - d. Enfermedad de Scheuerman
2. Patología epidural
  - a. Tumoral (p. ej., neuroblastoma, tumor de Wilms, sarcoma de Ewing)
  - b. Absceso (p. ej., seno dérmico asociado, infección del cuerpo vertebral)
  - c. Hematoma
3. Aracnoiditis (p. ej., tuberculosis, criptococosis, infiltración carcinomatosa)
4. Inflamación de la raíz del nervio espinal (p. ej., síndrome de Guillain-Barré)

#### ENFERMEDADES DE LA MÉDULA ESPINAL

1. Malformación congénita (p. ej., quistes neuroentéricos, médula espinal anclada)
2. Infección (p. ej., enterovirus no polio, virus del Nilo Occidental, virus linfotrópico T humano 1, virus Zika, neurocisticercosis)
3. Enfermedades vasculares (p. ej., malformación arteriovenosa, cavernomas, síndrome de Cobb, infarto de la médula espinal)
4. Vasculitis (p. ej., LES, enfermedad de Behçet)
5. Enfermedades nutricionales (p. ej., deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>)
6. Daño tóxico (p. ej., quimioterapia, radiación)
7. Inmunomedidas (p. ej., EMADA, TENMO, EM), anticuerpos antirreceptor NMDA

Modificada de Thomas T, Branson HM: Childhood transverse myelitis and its mimics, Neuroimaging Clin North Am 23:267-278, 2013, Box 11.



**Fig. 618.4** Mielitis transversa. **A**, imagen sagital en T2 que muestra una lesión longitudinal hipointensa en la médula espinal en una niña de 12 años con la primera presentación de un TENMO con Ac-APQ4 positivos (flecha). **B**, imagen sagital potenciada en T1 que muestra un segmento corto (flecha) en una niña de 14 años con NO y EM. Las imágenes axiales en T2 de la médula con diferentes etiologías muestran el aspecto típico hemimedular de la EM (**C**), afectación de células del asta anterior en la polio (**D**) y compromiso panmedular en el TENMO (**E**). (**C, D y E**, por cortesía del Dr. Felice D'Arco, Great Ormond Street Hospital, London.)

**Tabla 618.6** Criterios de McDonald de 2017 para el diagnóstico de esclerosis múltiple en pacientes con un brote inicial

NÚMERO DE LESIONES CON EVIDENCIA CLÍNICA OBJETIVA		DATOS ADICIONALES NECESARIOS PARA UN DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE
≥2 brotes clínicos	≥2	Ninguno*
≥2 brotes clínicos	1 (así como una evidencia clara en la historia de un brote previo con una lesión que afecta a una localización anatómica distinta <sup>†</sup> )	Ninguno*
≥2 brotes clínicos	1	Diseminación espacial demostrada por un brote clínico adicional que implica un lugar distinto del SNC o por RM <sup>‡</sup>
1 brote clínico	≥2	Diseminación temporal demostrada por un brote clínico adicional o por RM O documentación de BOC específicas en LCR <sup>‡</sup>
1 brote clínico	1	Diseminación espacial demostrada por un brote clínico adicional que implica un lugar distinto del SNC o por RM Y Diseminación temporal demostrada por un brote clínico adicional o por RM O documentación de BOC específicas en LCR <sup>‡</sup>

Si se satisfacen los criterios de McDonald de 2017 y no existe una explicación mejor para la presentación clínica, el diagnóstico es EM. Si se sospecha EM en virtud de un síndrome clínico aislado, pero no se reúnen completamente los criterios de McDonald de 2017, el diagnóstico es EM posible. Si surge otro diagnóstico durante la valoración que explique mejor la presentación clínica, el diagnóstico no es EM.

\*No se requieren pruebas adicionales para demostrar diseminación espacial y temporal. No obstante, salvo que no sea posible realizar una RM, debería obtenerse una RMN encefálica en todos los pacientes en los que se considera el diagnóstico de EM. Además, debería realizarse una RM medular o un análisis de LCR en paciente con evidencia clínica o por RM insuficiente para apoyar EM, con una presentación distinta a un síndrome clínico aislado típico o con características atípicas. Si se realiza imagen u otras pruebas (p. ej., LCR), y son negativas, debe tenerse precaución antes de establecer un diagnóstico de EM y deberían considerarse otros diagnósticos alternativos.

<sup>†</sup>El diagnóstico clínico basado en hallazgos clínicos objetivos con dos brotes es más seguro. Una evidencia histórica razonable de un brote pasado, en ausencia de hallazgos neurológicos objetivos documentados, puede incluir acontecimientos históricos con síntomas y evolución característicos de un brote inflamatorio desmielinizante previo; sin embargo, al menos un brote debe apoyarse en hallazgos objetivos. En ausencia de evidencia objetiva residual, se necesita precaución.

<sup>‡</sup>La presencia de BOC específicas en LCR no demuestra una diseminación temporal *per se*, pero puede sustituir el requerimiento de la demostración de esta medida. De Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al: Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet 17:162-173, 2018.

LES y mielitis flácida aguda asociada a enterovirus. En pacientes con *encefalopatía* debe considerarse una EMAD.

Tras excluir una lesión con efecto de masa en la RM, está indicada una punción lumbar. Habitualmente está elevado el número de células mononucleares. El nivel de proteínas del LCR puede estar elevado o ser normal. Debería analizarse el LCR para células, proteínas, índice de inmunoglobulina, BOC y etiologías infecciosas. La presencia de células inflamatorias es esencial para el diagnóstico de una MT.

Puesto que una de las posibilidades más importantes de esta patología es el trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO), debería analizarse el suero de todos los pacientes tanto para anticuerpos AQP-4 como para MOG. De los niños más mayores con la enfermedad también deberían solicitarse estudios en suero para otros trastornos autoinmunes, especialmente LES.

## TRATAMIENTO

No hay estándares de tratamiento para la MT. La evidencia disponible sugiere que la modulación de la respuesta inmune puede ser eficaz para disminuir la gravedad y la duración de la enfermedad. El uso de esteroides a dosis altas, particularmente metilprednisolona, es el abordaje inicial para el tratamiento de las formas infantiles de MT. Si la respuesta es mala a los esteroides a dosis altas, otras opciones terapéuticas para el manejo agudo incluyen inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis. Si la MT es secundaria a un trastorno subyacente mediado por anticuerpos, pueden considerarse tratamientos como rituximab o ciclofosfamida. Se recomienda el tratamiento profiláctico a largo plazo para niños con formas recurrentes de la enfermedad (tabla 618.6).

## PRONÓSTICO

Los niños más mayores con MT aguda tienen una evolución mejor que los adultos, casi el 50% se han recuperado satisfactoriamente a los 2 años. Esto puede reflejar la mayor probabilidad de trastornos asociados a Ac-MOG en los niños más mayores. Las secuelas más comunes en el 50% restante son problemas sensitivos y disfunción vesical.

El tratamiento de la mielitis aguda flácida ha incluido esteroides e IGIV; a pesar de estas terapias, los pacientes a menudo tienen una recuperación incompleta.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## 618.4 Esclerosis múltiple

Cheryl Hemingway

La esclerosis múltiples (EM) es un trastorno desmielinizante crónico del encéfalo, médula espinal y nervios ópticos caracterizado por un curso recurrente-remitente de eventos neurológicos sin encefalopatía separados en el tiempo (esto es, más de un episodio de, al menos, 24 horas con una separación de, al menos, 30 días) y en el espacio (esto es, en más de una región del SNC) (tabla 618.6). Cuando se presenta por primera vez en aquellos menores de 18 años, se conoce como EM de inicio pediátrico (EMIP). Los eventos recurrentes conducen a un acúmulo progresivo tanto de discapacidad física y cognitiva como de atrofia cerebral.

### EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La EMIP es rara, con una incidencia estimada en países septentrionales, como Reino Unido y Canadá, de 1-2 por millón por debajo de los 16 años. Alrededor del 10% de los pacientes con EM refieren retrospectivamente que experimentaron sus primeros síntomas antes de los 18 años. Antes de la pubertad, la enfermedad parece afectar a varones y mujeres por igual, pero después de la pubertad hay un predominio en mujeres de casi 2:1. Casi siempre, la EMIP se presenta como una forma recurrente-remitente y unas características sugestivas de una EM primaria progresiva deberían apuntar a una evaluación cuidadosa de enfermedades alternativas (tabla 618.7).

En adultos, se piensa que una posible interacción compleja de factores ambientales (p. ej., luz solar niveles bajos de vitamina D, obesidad y toxinas), infecciosos (p. ej., exposición al virus de Epstein-Barr) y genéticos (p. ej., HLADRB1\*15:01, obesidad) influye en la *susceptibilidad* a EM. Los estudios pediátricos hasta el momento han confirmado algunos aunque no todos los factores anteriores y puede ser que en la EM pediátrica los factores ambientales sean más importantes que los factores genéticos.

### PATOGENIA

La disregulación del sistema inmune que afecta a los linfocitos T y B desencadena la inflamación, la desmielinización axonal y la regeneración dentro de la sustancia blanca y gris. Los infiltrados inflamatorios dentro de las lesiones desmielinizantes activas de la EM recurrente-remitente son dianas para los TME.

**Tabla 618.7** Diagnóstico diferencial de la esclerosis múltiple: enfermedades seleccionadas con un curso progresivo

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS		HALLAZGOS EN RM	HALLAZGOS EN LCR	OTROS ESTUDIOS
Mielopatía asociada a HTLV1	Mielopatía progresiva; residencia o viaje a un área endémica (sobre todo, Antillas o Japón)	Atrofia de médula espinal (torácica más que cervical); lesiones cerebrales hiperintensas en T2 en algunos pacientes	BOC a veces presentes	Pruebas de anticuerpos del CSF HTLV1 en LCR
Fístula dural arteriovenosa	Mielopatía subaguda progresiva	Hiperintensidad en T2 extensa de la médula que con frecuencia se extiende al cono, con o sin captación de gadolinio; venas dilatadas sobre la superficie dorsal de la médula (a menudo sutil); RM cerebral normal	BOC ausentes	Angiografía espinal
Mielopatía nutricional (deficiencia de vitamina B <sub>12</sub> o cobre)	Mielopatía o mieloneuropatía subaguda progresiva; atrofia óptica (deficiencia grave de vitamina B <sub>12</sub> ); anemia o pancitopenia	Hiperintensidad en T2 de la médula cervical superior que afecta clásicamente a los cordones posteriores; RM cerebral normal	BOC ausentes	B <sub>12</sub> en suero, ácido metilmalónico; niveles de cobre en suero, ceruloplasmina
Esclerosis lateral primaria (o ELA de predominio en motoneurona superior)	Tetraparesia o hemiparesia espástica; con o sin afectación bulbar; con o sin desarrollo de signos de motoneurona inferior	RM normal o muestra hiperintensidad en los tractos corticoespinales	BOC ausentes	Electromiografía para buscar hallazgos de afectación de motoneurona inferior
Leucodistrofias: adrenomieloneuropatía; enfermedad de Krabbe; enfermedad de Alexander; leucoencefalopatía hereditaria difusa con esferoides axonales	Mielopatía progresiva (adrenomieloneuropatía, enfermedad de Krabbe); síntomas bulbares, ataxia (enfermedad de Alexander); alteración cognitiva precoz (leucoencefalopatía hereditaria difusa con esferoides axonales	Altamente variable; Hiperintensidad en T2 difusa, simétrica que no afecta a las fibras en U subcorticales; con predominio hemisférico posterior (adrenomieloneuropatía); RM medular normal o muestra atrofia	BOC ausentes	Ácidos grasos de cadena muy larga (adrenomieloneuropatía); pruebas genéticas disponibles para algunas leucodistrofias
Paraplejía espástica hereditaria (especialmente SPG5)	Mielopatía lentamente progresiva (espasticidad mayor que la debilidad) con o sin otros síntomas neurológicos e historia familiar	Atrofia de médula espinal; lesiones de sustancia blanca supra e infratentorial (SPG5); atrofia del cuerpo caloso	BOC ausentes	Pruebas genéticas
Ataxias espinocerebelosas	Ataxia cerebelosa progresiva, con o sin otros síntomas neurológicos e historia familiar	Hallazgos cerebelosos prominentes precoces, con o sin atrofia de médula espinal	BOC ausentes	Pruebas genéticas

BOC, bandas oligoclonales; ELA, esclerosis lateral amiotrófica; HTLV1, virus linfotrópico T humano de tipo 1; LCR, líquido cefalorraquídeo.

De Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH: Multiple sclerosis 1: diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. Lancet 389:1336-1346, 2017, Table 2, p 1341.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de presentación de la EM pediátrica son polirregionales en más de la mitad de los pacientes e incluyen pérdida sensitiva focal u otras parestesias (39-63%), síntomas cerebelosos como ataxia o disartria (44-55%), dolor en los movimientos oculares unilateral o menos frecuentemente bilateral y disminución de la agudeza visual (NO) (36-38%); síntomas troncocefálicos en el 30-31% y en el 29-50% déficits motores, incluidos déficits focales, hemiparesia, paraparesia y disfunción rectal/vesical (derivadas de una MT u otras lesiones espinales). No se observa una encefalopatía salvo cuando hay un compromiso significativo del tronco encefálico.

## HALLAZGOS DE IMAGEN Y DE LABORATORIO

La RM encefálica muestra de forma característica lesiones en T2 discretas ovoideas, asimétricas en la sustancia blanca cerebral, particularmente en las regiones periventriculares, así como yuxtacorticales, corticales, troncocefálicas, cerebelosas y, con menos frecuencia, en la sustancia gris profunda (fig. 618.5). La RM espinal, muestra de forma característica, cuando está afectada, lesiones de amplitud parcial en la médula restringidas a 1-2 segmentos espinales. Las *lesiones extensas longitudinalmente* son más probables que aparezcan en el TENMO (asociadas con Ac-MOG y Ac-AQP4) que en la EM. El LCR puede ser normal o mostrar una pleocitosis ligera, particularmente en niños más pequeños. Las BOC son positivas en el LCR, pero no en el suero (*patrón de tipo 2*) en más del 90% de los pacientes con EM pediátrica,

aunque habitualmente son negativas (*patrón de tipo 1*) o están presentes tanto en LCR como en suero (*patrón de tipo 4*) en el TENMO. Los estudios mediante potenciales evocados visuales pueden localizar alteraciones en las vías visuales, auditivas o somatosensoriales.

## DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La EM pediátrica habitualmente puede diagnosticarse tras dos episodios desmielinizantes *sin encefalopatía* localizados en regiones distintas del SNC, con una duración mayor de 24 horas y separados por más de 30 días, sin que exista otra explicación plausible. Los criterios diagnósticos de EM utilizan una RM para servir como sustituto de una desmielinización recurrente, permitiendo el diagnóstico de EM tras el primer evento. Para adultos y niños la RM inicial puede ser suficiente para diagnosticar EM si se muestra diseminación en el espacio ( $\geq 2$  lesiones en T2 que afecten a regiones yuxtacorticales, periventriculares, infratentorial o espinal) y en el tiempo (la presencia de una lesión captante de gadolinio y otras lesión en T2 no captante en el mismo escáner). De forma alternativa, la EM puede diagnosticarse con una RM de control en cualquier intervalo de tiempo que muestre la acumulación de lesiones en T2 o captantes de gadolinio en el encéfalo o la médula espinal. Los criterios diagnósticos de McDonald de 2017 permiten la presencia de OBC intratecales para sustituir la diseminación en el tiempo (v. tabla 618.1). Pueden surgir retos a la hora de distinguir un primer ataque de EM pediátrica de otros síndromes

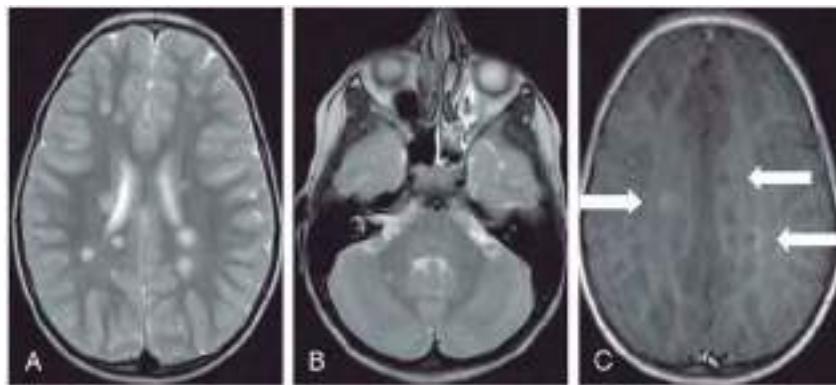
desmielinizantes adquiridos, particularmente aquellos asociados con anticuerpos conocidos (p. ej., Ac-APQ4 o Ac-MOG) o EMAD ([tabla 618.8](#) y v. [tabla 618.4](#)).

## TRATAMIENTO

Las recaídas que provocan una discapacidad funcional pueden tratarse con metilprednisolona, 20-30 mg/kg/día (máximo: 1.000 mg/día) con o sin una reducción con prednisolona. Los TME reducen la frecuencia de recaídas y la carga lesional en T2, principalmente al dirigirse a la respuesta inflamatoria que predomina durante la fase recurrente-remitente de la EM. Ahora existe un gran número de opciones de tratamiento disponibles, incluidos tratamientos inyectables, fármacos orales e infusiones. Abarcan opciones inmunomoduladoras como inmunosupresoras y la elección y su orden de uso son materia de una especialización elevada ([tabla 618.9](#)). Casi todos los TME utilizados en pediatría están fuera de ficha técnica y

actualmente hay diversos ensayos controlados aleatorizados en marcha. La única medicación aprobada por la FDA de EE.UU. en el momento actual es el fingolimod, tras haber completado un ensayo aleatorizado, controlado, a doble ciego de 2 años entre fingolimod oral e interferón beta-1a intramuscular. Este ensayo demostró que en aquellos entre 10 y 18 años con EMIP, el fingolimod redujo la tasa de recaídas anual el 82% comparado con interferón beta-1a. La eficacia es mayor que la observada en adultos, posiblemente debido a la mayor naturaleza inflamatoria de la EMIP. Esta es una de las razones recomienda el inicio de tratamiento precoz para todos aquellos diagnosticados de EMIP.

El debate acerca del uso de TME tanto para pacientes adultos como pediátricos afecta a si debería comenzarse con los agentes de primera línea más seguros, menos eficaces y escalar si los tratamientos fracasan, o si primero debería inducirse una remisión con los tratamientos más eficaces y mantener luego al paciente con fármacos más seguros. Están en marcha ensayos en



**Fig. 618.5** Niña de 5 años diagnosticada por imagen de EM tras debutar con una debilidad del lado izquierdo. **A**, imagen por RM axial potenciada en T2 que muestra múltiples lesiones, discretas, ovoides en la sustancia blanca de la región periventricular y lesiones corticales, yuxtacorticales e infratentoriales (**B**). **C**, T1 axial con área de hipointensidad y dos lesiones que captan contraste (flechas).

**Tabla 618.8** Diagnóstico diferencial de esclerosis múltiple: hallazgos clínicos, de RM y serológicos de las principales enfermedades que se parecen a una enfermedad recurrente-remitente

	CARACTERÍSTICAS NEUROLÓGICAS	CARACTERÍSTICAS DE RM	PRUEBAS EN SANGRE Y HALLAZGOS EN LCR
Encefalomielia aguda diseminada (afecta típicamente a niños)	Similar a los síntomas de EM aunque es típica la encefalopatía; también síntomas multifocales	Espectro amplio, desde lesiones pequeñas puntuadas hasta lesiones tumefactas con efecto de masa en la sustancia blanca supra o infratentorial, bilaterales y asimétricas; afectación de la corteza cerebral y de la sustancia gris profunda, tronco encefálico y médula espinal; realce	Pleocitosis en LCR; anticuerpos séricos MOG
Trastornos del espectro de la neuromielitis óptica	NO o MT concomitante o concurrente (grave); náuseas y vómitos; espasmos tónicos paroxísticos	Lesión en la médula espinal longitudinalmente extensa (>3 segmentos vertebrales); afectación del quiasma óptico; realce ependimario fino como un lápiz y realce de tipo nebuloso	Anticuerpos séricos para AQP4 y para MOG; a veces, pleocitosis leve; BOC en LCR infrecuentes
Neurosarcoidosis	Afectación de nervios craneales (principalmente, nervios facial y óptico); cefalea; presión intracraneal elevada; meningitis; crisis; mielopatía	Realce meníngeo con afectación hipofisaria, hipotalámica y de nervios craneales; lesiones en sustancia blanca cerebral; realce simultáneo de todas las lesiones	ECA elevada en suero y en LCR (no sensible o específico de sarcoidosis); BOC en LCR presentes a veces
Vasculitis del SNC	Confusión, cefalea, cambios de personalidad; crisis; síntomas parecidos a ictus	Lesiones isquémicas múltiples; predominio de las lesiones en la unión córtico-subcortical; hemorragia intracraneal; realce meníngeo simultáneo de todas las lesiones; microsangrados	Anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos en suero; BOC en LCR a veces presentes
Síndrome de Susac	Pérdida visual; sordera neurosensorial; encefalopatía; cefalea; pérdida de memoria; alteraciones del comportamiento	Lesiones focales y pequeñas en las regiones supra e infratentoriales (en sustancia blanca y gris); afectación del cuerpo calloso (lesiones en bola de nieve); realce leptomeníngeo	BOC en LCR generalmente ausentes
Vasculopatías hipóxico-isquémicas (sobre todo patología de pequeño vaso)	Ictus; deterioro cognitivo; signos neurológicos focales; alteración de la marcha	Lesiones puntuadas y periféricas en la sustancia blanca, fibras en U indemnes; lesiones perivenulares simétricas y confluentes; infartos lacunares; afectación de las fibras transversales centrales en el puente; microsangrados	Pruebas en suero de factores de riesgo vascular (diabetes, hipercolesterolemia); BOC en LCR ausentes

**Tabla 618.8**

Diagnóstico diferencial de esclerosis múltiple: hallazgos clínicos, de RM y serológicos de las principales enfermedades que se parecen a una enfermedad recurrente-remitente (cont.)

CARACTERÍSTICAS NEUROLÓGICAS		CARACTERÍSTICAS DE RM	PRUEBAS EN SANGRE Y HALLAZGOS EN LCR
Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL)	Migraña; ictus; problemas psiquiátricos y demencia	Lesiones en el polo temporal; lesiones en cápsula externa y de las fibras en U; microsangrados	BOC en LCE ausentes; prueba para mutación del gen NOTCH3
Trastornos del tejido conectivo (LES, síndrome de Sjögren, síndrome de anticuerpos antifosfolípido)	Afectación del nervio óptico, cerebral y de médula espinal; síntomas neuropsiquiátricos; crisis; episodios isquémicos	Infartos y hemorragias cerebrales; lesiones en ganglios basales; lesiones punteadas (subcorticales); lesiones en médula espinal; trombosis de senos venosos cerebrales; afectación de la glándula parótida en el síndrome de Sjögren	Anticuerpos antinucleares en suero; anticuerpos nucleares extraíbles (particularmente, anticuerpos anti-SS-A(Ro) y SS-B(La) para el síndrome de Sjögren, y anti-Sm para LES); BOC en LCR habitualmente ausentes
Enfermedad de Behçet neurológica	Síndrome de tronco encefálico; mielopatía; meningoencefalitis	Lesiones extensas en tronco encefálico; lesiones en ganglios basales, sustancia blanca subcortical y médula espinal; captación de gadolinio; trombosis de senos venosos cerebrales	HLA-B5; pleocitosis en LCR; BOC en LCR habitualmente ausentes
Inflamación linfocítica crónica con captación perivascular pontina y respuesta a esteroides (CLIPPERS)	Disfunción de nervios craneales y signos de vías largas; síntomas referidos a disfunción del tronco encefálico o cerebelosa; síndrome de médula espinal; disfunción cognitiva	Captación de gadolinio en múltiples regiones, puncada, parcheada y lineal relativamente confinada al puente; las lesiones también afectan al cerebro, ganglios basales, sustancia blanca supratentorial y médula espinal	BOC en LCR a veces presentes
Enfermedad de Fabry	Ictus; vértigo	Infartos posteriores; lesiones múltiples de sustancia blanca con afectación del pulvinar (lesiones hipointensas en T1)	Actividad reducida de la enzima GLA; análisis del gen GLA
Atrofia óptica hereditaria de Leber	Neuropatía óptica bilateral secuencial con mala recuperación de la agudeza visual; más frecuentes en varones que en mujeres	Normal o puede mostrar lesiones en sustancia blanca (enfermedad de Harding)	BOC ausentes; prueba genética

En esta tabla no se incluyen enfermedades infecciosas aunque deberían ser consideradas, especialmente en casos de lesiones desmielinizantes atípicas. BOC, bandas oligoclonales; ECA, enzima conversora de la angiotensina; GLA,  $\alpha$ -galactosidasa A; LCR, líquido cefalorraquídeo.

Modificada de Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, et al: Multiple sclerosis, Lancet 391:1622-1636, 2018, Table 3, pp 1628-1629.

**Tabla 618.9**

Resumen de las terapias disponibles y emergentes utilizadas en la esclerosis múltiple pediátrica y en otros trastornos desmielinizantes recurrentes

MEDICACIÓN Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN	CLASE DE MEDICACIÓN	MECANISMO EN EM	EFEKTOS ADVERSOS FRECUENTES O GRAVES	EFICACIA
<b>TERAPIAS DE PRIMERA LÍNEA APROBADAS PARA EM EN ADULTOS</b>				
Interferón $\beta$ -1a y $\beta$ -1b (inyección subcutánea o intramuscular a días alternos, 3 veces por semana, semanal o bimensual dependiendo de la preparación)	Inmunomodulador	Modula las células T y la producción de citocinas	Reacción en el lugar de inyección; síntomas pseudogripales; cefalea, migraña, transaminitis; leucopenia; necrosis tisular en el lugar de inyección (raro)	Disminuye ~33% el RRA y retrasa la progresión de discapacidad
Acetato de glatirámero (inyección subcutánea diaria o 3 veces por semana)	Inmunomodulador	Modula la respuesta de las células T alterando la presentación del antígeno	Reacciones en el lugar de inyección; enrojecimiento transitorio, opresión torácica y disnea. Lipodistrofia en los sitios de inyección	Disminuye ~33% el RRA y retrasa la progresión de discapacidad
Dimetil fumarato (DMF) (medicación oral cada 12 horas con alimentos, esto es, dos veces al día)	Inmunomodulador	Mecanismo no aclarado aunque modula la producción de citocinas y disminuye el recuento de linfocitos. Neuroprotector; antioxidante	Reacción de enrojecimiento; molestias GI; cefalea; proteinuria, leucopenia. Casos raros de LMP en aquellos con linfopenia grave prolongada	Reduce el número de recaídas en ~50% comparado con placebo en adultos. En marcha ensayos pediátricos
<b>TERAPIAS DE SEGUNDA LÍNEA APROBADAS PARA EM EN ADULTOS</b>				
Teriflunomida	Inmunomodulador	Altera la proliferación de ADN mediante inhibición de la síntesis de pirimidina y disminuye células B y T	Infecciones; cefalea; diarrea; transaminitis; alopecia; teratogenicidad	En marcha ensayos pediátricos

Tabla 618.9

Resumen de las terapias disponibles y emergentes utilizadas en la esclerosis múltiple pediátrica y en otros trastornos desmielinizantes recurrentes (cont.)

MEDICACIÓN Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN	CLASE DE MEDICACIÓN	MECANISMO EN EM	EFEKTOS ADVERSOS FRECUENTES O GRAVES	EFICACIA
Natalizumab (infusión durante 2-3 horas cada 4 semanas)	Anticuerpo monoclonal	Se dirige a la $\alpha_4$ -integrina sobre el endotelio vascular y previene la migración de células T y B al interior del SNC y de otros tejidos	Reacciones a la infusión con cefalea, mareo, erupción, raramente anafilaxia. Puede afectar a la función hepática. Riesgo de LMP capaz de estratificarse por el estado del virus JC, duración del tratamiento y tratamientos. Síndrome de reconstitución inmune tras la suspensión; melanoma	Reduce el número de recaídas en ~70% en adultos
Fingolimod (medicación oral diaria; se requiere monitorización cardiaca en la primera dosis y es necesario un buen cumplimiento debido a los riesgos de bradicardia y bloqueo cardíaco en la primera dosis)	Inmunomodulador	Modula el receptor de esfingosina-1-fosfato; produce secuestro de células T en los compartimentos linfoides	Bradicardia en la primera dosis; arritmia cardíaca; infección vírica sistémica; linfopenia persistente con riesgo de infección grave por herpes y por varicela; edema macular; transaminitis; carcinoma basocelular. Casos raros de LMP	Aprobado por la FDA en pediatría en mayo de 2018 tras ensayos que mostraron una disminución del RRA en el 82% comparado con interferón $\beta$
Alemtuzumab (2 ciclos de infusiones: primero durante 5 días consecutivos; segundo 12 meses más tarde durante 3 días consecutivos)	Anticuerpo monoclonal	Anticuerpo dirigido anti-CD52; disminuye células T maduras	Reacciones a la infusión; infecciones oportunistas, trastornos autoinmunes secundarios, incluidos tiroiditis (riesgo: 50%), trombocitopenia inmune (1%), síndrome de Goodpasture. Se necesitan pruebas sanguíneas mensuales durante 4 años tras el último ciclo	Altamente eficaz en adultos; ~55% de disminución del RRA comparado con interferones. En marcha ensayos pediátricos
Cladribina (2 cursos de comprimidos orales: primero durante 4-5 días consecutivos durante los meses 1 y 2; segundo como antes 12 meses más tarde)	Inmunomodulador	Actividad selectiva contra células T CD4 y CD8, y células B CD19 a través de actividad de la adenosín desaminasa	Neutropenia, linfopenia, infección, herpes oral, trastornos GI y erupción	Reduce las recaídas en ~58% frente a placebo en adultos y retraza la progresión de discapacidad Todavía no hay evidencia en pediatría
Rituximab (infusiones cada 2 semanas separadas ~ cada 6 meses)	Anticuerpo monoclonal	Se dirige a CD20, un marcador de células B inmaduras; agota las poblaciones de células B	Efectos adversos relacionados con la infusión; hepatitis, LMP (tasa no definida)	Usado fuera de ficha técnica para EM en adultos; no hay evaluaciones de eficacia disponibles en EM pediátrica
Ocrelizumab (infusiones cada 2 semanas separadas ~ cada 6 meses)	Anticuerpo monoclonal	Se dirige a CD20, un marcador de células B inmaduras; agota las poblaciones de células B	Cefalea; efectos adversos relacionados con la infusión; riesgo teórico de LMP (no definido) y, posiblemente, malignización	En adultos de EM mostró una disminución del RRA del 50% comparado con interferones; no hay evidencia hasta la fecha en EM pediátrica
Laquinimod (medicación oral diaria)	Inmunomodulador	Modula célula T y la producción de citocina; antiinflamatorio; posiblemente neuroprotector	Transaminitis, dolor de espalda, cefalea	En EM del adulto RRA del 20-25% comparada con placebo; no hay datos hasta la fecha para el uso en pediatría
<b>OTRAS MEDICACIONES USADAS PARA TRASTORNOS DESMIELINIZANTES</b>				
Azatioprina (infusión intravenosa o comprimidos orales diarios)	Quimioterapéutico	Interrumpe el metabolismo de purinas; los efectos incluyen depleción citotóxica de células inmunitarias	Efectos adversos GI, alopecia, supresión de médula ósea y discrasias sanguíneas, transaminitis, infecciones, malignidad secundaria. Efectos adversos aumentados con actividad enzimática de TPMT baja	No hay valoraciones de eficacia disponibles en EM pediátrica, estudios retrospectivos pequeños para TENMO
Ciclofosfamida (infusión intravenosa o comprimidos orales diarios)	Quimioterapéutico	Alquilación del ADN; los efectos incluyen depleción citotóxica de células inmunitarias	Cistitis hemorrágica; cáncer de vejiga de inicio tardío; malignización; infección; infertilidad	No hay valoraciones de eficacia disponibles en desmielinización pediátrica
Micofenolato mofetilo (MFM) (infusión intravenosa o comprimidos orales dos veces al día)	Inmunosupresor	Interrumpe la síntesis de purinas y altera la proliferación de linfocitos B y T	Efectos adversos GI, alopecia, supresión de médula ósea y discrasias sanguíneas, transaminitis, infecciones, neoplasias secundarias, alopecia. Teratógeno	
Vitamina D	Vitamina/hormona	Modula la expresión celular inmunitaria	Hipercalcemia y nefrolitiasis con un nivel sérico de 25(OH) vitamina D >100 ng/ml	Actualmente en marcha ensayos prospectivos en pediatría y adultos con EM

EM, esclerosis múltiple; GI, gastrointestinal; JC, virus John Cunningham; LMP, leucoencefalopatía multifocal progresiva; RRA, riesgo de recaída anual; SNC, sistema nervioso central; TPMT, tiopurina metiltransferasa.

adultos para responder a esta pregunta. Actualmente, los tratamientos más eficaces generalmente se usan solo para EM de actividad elevada, aunque uno podría argumentar que, con la actividad inflamatoria aumentada, la tasa más elevada de recaídas y la edad joven en la que se produce la discapacidad, la EM de inicio pediátrico puede beneficiarse particularmente del tratamiento temprano de alta eficacia (TTAE).

## PRONÓSTICO

Los estudios de EM pediátrica anteriores al uso generalizado de TME sugerían una tasa de recaída más alta aunque con una tasa de progresión de la enfermedad más lenta, en comparación con los adultos. A pesar de este tiempo más largo para una discapacidad irreversible (20-30 años), los pacientes de EM pediátrica logran una discapacidad a una edad más joven que los adultos, debido al inicio de la enfermedad a una edad más temprana. Al igual que en los adultos con EM, los pacientes pediátricos de EM pueden adquirir déficits neurológicos establecidos que afecten a la visión y a otros nervios craneales, a la función motora y sensitiva, equilibrio y la función rectal/vesical. También se ha mostrado que los niños con EM tienen un tamañocefálico global, un volumen cerebral y, en particular, un volumen talámico más pequeños. Esto puede ser atribuido a una degeneración de la sustancia gris y puede demostrarse discapacidad cognitiva en el 30-50% de la gente joven con EM de inicio pediátrico, más de lo observado en EM de inicio adulto.

La fatiga es un síntoma principal de EM pediátrica que puede conducir a una mala calidad de vida. Es importante señalar esto junto con otros factores, como humor, calidad de sueño e higiene del sueño. El manejo de la fatiga es un reto, aunque la psicoterapia con terapia cognitiva conductual y por pasos ha mostrado ser eficaz.

*La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).*

## 618.5 Trastornos del espectro de la neuromielitis óptica

Cheryl Hemingway

Los trastornos del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO) se presentan clásicamente con episodios de NO y/o MT longitudinalmente extensa. El descubrimiento de anticuerpos patogénicos del canal acusoso de proteínas del astrocito (AQP4) y la incorporación de estos anticuerpos a los criterios diagnósticos revisados de 2015 para los TENMO no solo han capacitado a los facultativos para distinguir claramente los trastornos relacionados con Ac-AQP4 de otras patologías desmielinizantes, sino que también ha ampliado el espectro del grupo de trastornos para incluir síndromes del tronco del encéfalo (p. ej., el síndrome del área postrema) y formas recurrentes de NO y de MT (v. [tabla 618.1](#)). Recientemente se han identificado Ac-MOG en muchas de las presentaciones con anticuerpos negativos, sin que haya comunicaciones de la aparición de ambos anticuerpos en un solo individuo.

## EPIDEMIOLOGÍA

Los TENMO con Ac-AQP4 positivos habitualmente aparecen en adultos más mayores; en niños y jóvenes es mucho más frecuente observar TENMO con Ac-MOG, aunque ambos pueden aparecer en un amplio abanico de edades. Los estudios poblacionales varían significativamente, pero sugieren una incidencia pediátrica para los TENMO del 0,5-4,5%. El TENMO dirigido por Ac-AQP4 es significativamente más frecuente en mujeres que en varones, los trastornos asociados a Ac-MOG tienen un muy ligero predominio en mujeres. El TENMO también es más frecuente en asiáticos que en negros o caucásicos, y parece tener una tasa de mortalidad más alta en individuos de descendencia africana que en otros. Aunque la mayoría de los casos de NMO son idiopáticos y solo se han comunicado casos familiares esporádicos, existen unos pocos factores de riesgo genéticos conocidos, incluidos el alelo HLA-DRB1\*0301 y un polimorfismo de nucleótido único en CD58, el cual se ha asociado a TENMO en grupos de población específicos.

## PATOGENESIS

Los canales acusosos, contra los cuales se dirige el anticuerpo IgG-AQP4, son más abundantes en los pedúnculos distales de los astrocitos dentro de las regiones periventriculares, tronco del encéfalo, nervios ópticos y médula espinal. El anticuerpo, principalmente del subtipo IgG1, se une a las asas extracelulares de la proteína AQP4 activando la vía clásica del comple-

mento con los componentes C5b-C9, lo que conduce a una quimiotaxis y desgranulación leucocitaria, provocando la muerte del astrocito. Las quimiocinas de los astrocitos moribundos y de los leucocitos activados atraen a los macrófagos, conduciendo a la muerte de los oligodendrocitos y las neuronas, con la necrosis subsiguiente o, incluso, la cavitación en los tejidos afectados.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El TENMO se presenta con mayor frecuencia como NO, MT o como un síndrome de área postrema con vómitos incoercibles o hipotensión. Los síntomas y signos de la MT dependen del nivel espinal y de la exhaustividad de los cambios inflamatorios. La NO o MT puede producirse simultáneamente o pueden estar separados en el tiempo a lo largo de semanas o incluso años. Algunos pacientes presentan crisis y una encefalopatía que simula una EMAD. Otros muestran endocrinopatías como el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, diabetes insípida u obesidad. El TENMO también se ha asociado con otras patologías autoinmunes, como LES, síndrome de Sjögren, diabetes y tiroiditis.

## PRUEBAS DE IMAGEN Y DE LABORATORIO

Los estudios de neuroimagen deberían incluir la totalidad de la columna, los nervios ópticos si existen síntomas visuales y el encéfalo. La imagen cerebral puede ser normal, puede haber cambios sutiles en los tractos de la sustancia blanca o pueden demostrarse lesiones extensas, difusas, mal definidas de la sustancia blanca y/o compromiso de la sustancia gris, como en las lesiones talámicas. Las lesiones cerebrales a menudo se localizan en áreas de expresión elevada de Ac-AQP4, como la sustancia gris periacueductal, región dorsal del tronco del encéfalo y diencéfalo ([fig. 618.6](#)). La imagen espinal puede mostrar una MT corta o longitudinalmente extensa; la NO longitudinalmente extensa que afecta al quiasma es más frecuente en la enfermedad con Ac-MOG, aunque puede aparecer en ambas. Habitualmente, los estudios de imagen pueden distinguirse de la EM por la ausencia de lesiones discretas, ovales, bien definidas en la sustancia blanca periventricular, pero la enfermedad por Ac-AQP4 y Ac-MOG no suele distinguirse de forma fiable en las pruebas de imagen.

Pueden encontrarse Ac-AQP4 tanto en el suero como en el LCR, siendo en suero más sensible. Los Ac-MOG también son positivos en suero más a menudo, lo que implica una producción extratecal de anticuerpos. Si existe una sospecha clínica alta de un trastorno dirigido por anticuerpos y una prueba negativa, es importante reconocer que hay diversos métodos para determinar los anticuerpos y que la sensibilidad de los ensayos varía, por lo que puede estar indicado repetirlos. Con frecuencia, el LCR en pacientes con TENMO tiene leucocitos, con un recuento celular más alto en los Ac-MOG. Al contrario que en la EM, el LCR en el TENMO generalmente es negativo para BOC.

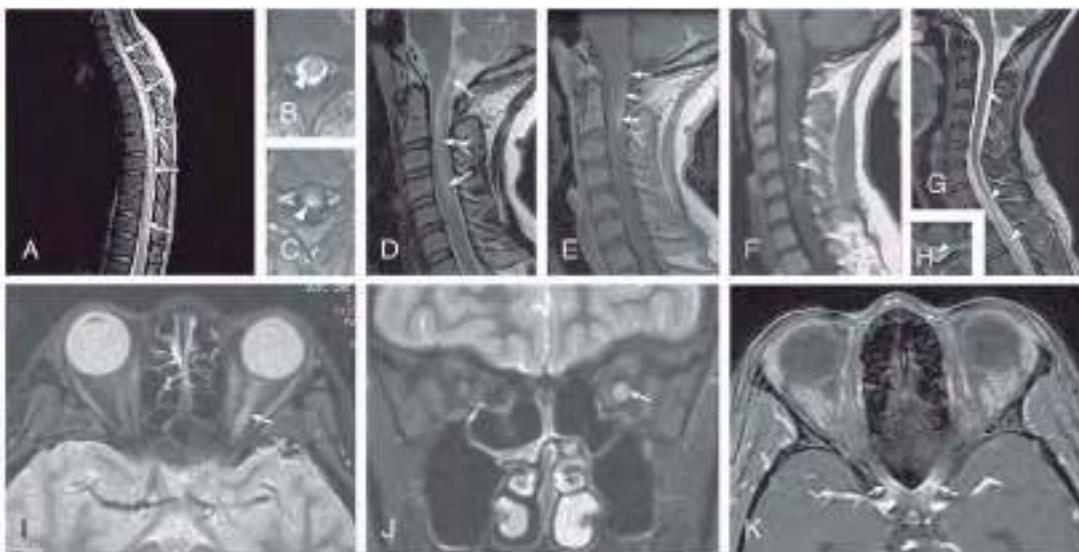
## DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El Grupo Internacional para el Diagnóstico de la NMO (IPND, por sus siglas en inglés) publicó en 2015 los nuevos criterios para el TENMO. Se le dio una importancia elevada a la presencia o ausencia de anticuerpos AQP4 (v. [tabla 618.1](#)). En los pacientes seropositivos, una vez que se han excluido diagnósticos alternativos, solo se requiere un criterio clínico principal: NO, MT, síndrome de área postrema, narcolepsia o síndrome diencéfalo compatible con lesiones en la RM. Si los Ac-AQP4 son negativos, el diagnóstico es más estricto, requiriéndose dos criterios clínicos principales.

El diagnóstico diferencial incluye otros trastornos desmielinizantes, como EM o EMAD; vasculitis y trastornos reumatólogicos, incluidos LES, enfermedad de Behcet y neurosarcoïdosis (generalmente, acompañada de otras manifestaciones no neurológicas); MT idiopática, paraparesia espástica tropical y encefalomielitis vírica (ninguno de los cuales tiene anticuerpos en el suero o en LCR); trastornos genéticos, como linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) o mutación en el gen *DARS*; causas metabólicas, como deficiencia de biotinidasa o entidades que responden a riboflavina; causas idiopáticas de NO aislada, u otras formas de pérdida aguda de visión monocular o binocular ([tabla 618.10](#); v. también cap. 649). Entidades adicionales, dependiendo de la localización de las lesiones incluyen linfoma, histiocitosis de células de Langerhans, tuberculosis y deficiencias de vitamina B<sub>12</sub> o E.

## TRATAMIENTO

El tratamiento implica (1) retirada del anticuerpo de forma aguda y a largo plazo, (2) reducción al mínimo de la lesión y (3) tratamiento de los síntomas. Los episodios y recaídas iniciales pueden tratarse de forma aguda con metilprednisolona, 20-30 mg/kg/día (dosis máxima: 1.000 mg/día) generalmente durante 5 días, aunque para una crisis grave, esto puede



**Fig. 618.6** Patrones en la médula espinal y el nervio óptico del TENMO. La imagen en la médula espinal en el contexto de una mielitis aguda en los TENMO normalmente muestra una mielitis transversa longitudinalmente extensa (MTLE) que se extiende a lo largo de tres o más segmentos vertebrales. La imagen por RM sagital potenciada en T2 de la médula espinal torácica (**A**) muestra una lesión típica de MTLE que afecta a la mayor parte de la médula espinal torácica (**flecha**). Las lesiones de una MTLE tienen una predilección por la médula central, como se muestra en las imágenes por RM axiales potenciadas en T2 (**B**; **punta de flecha**) y potenciadas en T1 con gadolinio (**C**; **punta de flecha**). La MTLE cervical puede extenderse hacia el bulbo, un patrón característico de los TENMO demostrado en **D** (**flechas**; imagen por RM sagital potenciada en T2) y **E** (**flechas**; imagen RM sagital potenciada en T1 con gadolinio). Las lesiones agudas de una MTLE pueden asociarse con una hipointensidad intralesional, como se muestra en la RM sagital potenciada en T1 (**F**; **flecha**); en este ejemplo, la región hipointensa está rodeada por un ribete con captación de gadolinio. Las secuelas crónicas de un MTLE pueden incluir segmentos longitudinalmente extensos de atrofia de la médula espinal, como se muestra en la imagen por RM potenciada en T2 en un plano sagital (**G**; las dos **puntas de flecha** indican el segmento atrófico y la **flecha superior** indica el diámetro normal de la médula espinal cervical no afectada) y en un plano axial (**H**; la **punta de flecha** muestra una médula espinal atrófica). Imagen en espín-eco rápido con supresión grasa potenciada en T2 en los planos axial (**I**) y coronal (**J**) que muestra una señal aumentada a lo largo de la mayor parte de la longitud del nervio óptico izquierdo, especialmente en su porción posterior (**flechas**). Imagen de RM axial potenciada en T1 con gadolinio que muestra captación del quiasma óptico (**K**; **flechas**). Estas imágenes son de dos pacientes diferentes que experimentaron una NO en el contexto de un TENMO (De Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al: International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders, Neurology 85:177-189, 2015, Fig 1.).

**Tabla 618.10** Señales de alarma: hallazgos atípicos para un TENMO\*

SEÑALES DE ALARMA (CLÍNICAS Y DE LABORATORIO)
1. Características clínicas y pruebas de laboratorio Curso clínico global progresivo (deterioro neurológico no relacionado con brotes; considere EM) Secuencia temporal atípica al nadir del brote: menos de 4 horas (considere isquemia/infarto medular); empeoramiento continuo durante más de 4 semanas desde el inicio del brote (considere sarcoidosis o neoplasia) MT parcial, sobre todo si no está asociada con una lesión en la RM de una MTLE (considere EM) Presencia de BOC en LCR (aparecen BOC en <20% de los casos de NMO frente a >80% de los casos de EM)
2. Comorbilidades asociadas con síndromes neurológicos que imitan un TENMO Sarcoidosis, hallazgos clínicos, radiológico o de laboratorio establecidos o sugestivos de esta (p. ej., adenopatías mediastínicas, fiebre y sudores nocturnos, nivel de enzima conversora de la angiotensina o niveles de receptores de interleucina 2) Cáncer, hallazgos clínicos, radiológicos o de laboratorio establecidos o sugestivos de este; considere linfoma o enfermedad paraneoplásica (p. ej., neuropatía óptica asociada a la proteína 5 mediadora de la respuesta a colapsina y mielopatía o síndrome diencefálico asociado a anti-Ma) Infección crónica, hallazgos clínicos, radiológico o de laboratorio establecidos o sugestivos de esta (p. ej., VIH, sífilis)

SEÑALES DE ALARMA (NEUROIMAGEN CONVENCIONAL)
1. Encefálica a. Características de imagen (RM potenciada en T2) sugestiva de EM (típica de EM) Lesiones con una orientación perpendicular a la superficie del ventrículo lateral (dedos de Dawson) Lesiones adyacentes al ventrículo lateral en el lóbulo temporal inferior Lesiones yuxtacorticales que afectan a las fibras en U subcorticales Lesiones corticales b. Características de imagen sugestivas de otras enfermedades distintas de EM y TENMO Lesiones con un realce con gadolinio persistente (>3 meses)
2. Médula espinal Características más sugestivas de EM que de TENMO Lesiones en <3 segmentos vertebrales completos en las secuencias sagitales potenciadas en T2 Lesiones localizadas predominantemente (>70%) en la periferia medular en las secuencias axiales potenciadas en T2 Cambio de señal difuso, poco definido en las secuencias potenciadas en T2 (como se observa algunas veces en la EM de larga evolución o progresiva)

\*Estos son algunos hallazgos comunes o clave que deberían apuntar a una investigación exhaustiva hacia un diagnóstico diferencial alternativo antes de establecer el diagnóstico de un TENMO.

EM, esclerosis múltiple; MTLE, lesiones de mielitis longitudinalmente extensas; NMO, neuromielitis óptica; TENMO, trastornos del espectro de la neuromielitis óptica. De Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al: International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders, Neurology 85:177-189, 2015, Table 2, p 180.

ampliarse. Se recomienda una retirada gradual, sobre todo si el resultado de los anticuerpos no está disponible en el momento del alta. Si hay una mínima mejoría de forma aguda, puede considerarse la plasmaférésis bien antes o después de IGIV (2 g/kg durante 2-5 días) y un nuevo ciclo de esteroides. El rituximab puede usarse tanto de forma aguda como para prevenir recaídas posteriores.

En el adulto, el TENMO Ac-AQP4 positivo, las opciones de TME eficaces incluyen azatioprina, micofenolato mofetilo (MFM) o rituximab. Estudios retrospectivos pequeños en TENMO pediátrica con Ac-AQP4 positivos han confirmado el beneficio para reducir la tasa de recaídas tanto con MFM como con rituximab. La evidencia preliminar en adultos sugiere que el eculizumab, un anticuerpo monoclonal contra la proteína C5 del complemento, reduce las recurrencias y puede mejorar la discapacidad en pacientes con TENMO grave. Actualmente hay ensayos en marcha con satralizumab, un anticuerpo monoclonal IL-6 humanizado; tanto en adultos como en niños. Los fármacos utilizados para el tratamiento de la EM son o bien ineficaces o pueden exacerbar recaídas, lo que de nuevo hace recalcar la importancia de un diagnóstico preciso.

## PRONÓSTICO

La mayoría de los paciente positivos para AQP4 tienen un fenotipo recurrente con una acumulación progresiva de discapacidad, mientras que en aquellos con TENMO con Ac-MOG positivos puede ser monofásico. En los fenotipos recurrentes, la tasa de recaída es más alta en aquellos con trastornos por Ac-AQP4 que por Ac-MOG y algunos estudios muestran una recuperación mejor y un mejor pronóstico a largo plazo para los trastornos asociados a Ac-MOG. Al igual que en los adultos con TENMO, los pacientes pediátricos quedan a menudo con déficits neurológicos establecidos que afectan a la agudeza visual, campos visuales, visión cromática, funciones motora y sensitiva, equilibrio y función esfinteriana rectal/vesical, y los mejores resultados se obtienen con un equipo multidisciplinario.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 618.6 Trastornos asociados a la glucoproteína mielinica del oligodendrocito

Cheryl Hemingway

Cada vez se tiene más en cuenta la existencia de un grupo de trastornos desmielinizantes que se asocian con un anticuerpo IgG dirigido a una glucoproteína de la capa exterior de la vaina de mielina, la glucoproteína mielinica del oligodendrocito (MOG).

### PRESENTACIÓN CLÍNICA

El fenotipo clínico parece que es distinto del de la EM aunque se solapa con el de pacientes con EMAD y TENMO con Ac-AQP4 positivos. El Ac-MOG está presente en más de una tercera parte de los niños que debutan con un primer episodio de desmielinización, en más de la mitad de aquellos que presentan una EMAD y en casi todos con una EMAD recurrente (EMDM). La autoinmunidad hacia MOG no es frecuente solo en niños, sino que parece demostrarse también en fenotipos dependientes de la edad, con una presentación más heterogénea en la edad pediátrica de la que se observa en adultos. En el adulto, la mayoría de los casos se presentan con NO o un TENMO, mientras que en los pacientes pediátricos, los Ac-MOG también se detectan en un espectro distinto de otros fenotipos recurrentes, incluida neuritis óptica inflamatoria recurrente (NOIR), EMAD seguida de neuritis óptica (EMAD-NO), desmielinización del tronco encefálico y TENMO con Ac-AQP4 negativos (v. tabla 618.1).

### PRUEBAS DE IMAGEN Y DE LABORATORIO

Los hallazgos de la RM son atípicos para EM y pueden mostrar una afección extensa de la sustancia blanca y una frecuencia aumentada de MT longitudinalmente extensa, y a lo largo del tiempo puede desarrollarse un patrón similar al de una leucodistrofia (v. fig. 618.3). Estos hallazgos, previamente atribuidos a EM de inicio reciente, ahora se están reconociendo como marcadores de enfermedad asociada a Ac-MOG. Normalmente no existen BOC intratecales, de nuevo, algo previamente atribuido a EM de inicio reciente.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de los ataques agudos es similar al de otros trastornos desmielinizantes e incluye dosis altas de metilprednisolona, plasmaférésis e IGIV, dependiendo de la gravedad de la presentación y de la respuesta. Actualmente no está aclarado qué TME pueden ser útiles a largo plazo. Un factor que complica es el intervalo de tiempo, potencialmente largo, entre recurrencias, haciendo difícil determinar la verdadera eficacia de los TME y orientar decisiones tempranas sobre tratar o no hacerlo. Algunos estudios también han demostrado un empeoramiento potencial cuando los trastornos por Ac-MOG se tratan con fármacos para EM, lo que de nuevo recalca la importancia de un diagnóstico clínico preciso.

En aquellos que probablemente se beneficien de TME, a menudo se ofrecen fármacos como micofenolato mofetilo y azatioprina, ya sea con o sin esteroides. El rituximab se ha utilizado y, aunque hay algunos informes sobre su beneficio, también hay comunicaciones de exacerbaciones graves, particularmente en aquellos con desmielinización recurrente del tronco encefálico. Es importante recordar que, aunque los trastornos AQP4 y MOG están dirigidos por anticuerpos, el primero es una astrocitopatía mientras que el último es una oligodendrociopatía, por lo que es imprudente realizar extrapolaciones acerca de los efectos del tratamiento de una patología a la otra. En un estudio reciente amplio, el único tratamiento que ha mostrado beneficio de forma constante en individuos de riesgo alto era la IGIV mensual.

Aunque continúan determinándose el espectro completo de fenotipos y las mejores opciones de tratamiento, es importante considerar los trastornos asociados a Ac-MOG en el diagnóstico diferencial y buscar una recomendación experta sobre el tratamiento cuando sea posible.

## PRONÓSTICO

Aunque algunos fenotipos parecen asociarse a un curso más benigno que, por ejemplo, la desmielinización por Ac-AQP4, otros fenotipos, como la desmielinización del tronco encefálico, pueden tener una tasa de recurrencias muy alta y ser bastante discapacitantes. También puede producirse recurrencia muchos años después del primer evento, habiéndose referido intervalos de más de 10 años. Con frecuencia se observan déficits cognitivos en aquellos de inicio joven y con recurrencias frecuentes.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 619

# Ictus pediátrico

Nomazulu Dlamini y Gabrielle A. deVeber

El ictus es una etiología importante de lesión cerebral adquirida en los recién nacidos, niños y adolescentes. Las variedades isquémicas del ictus isquémico arterial (IIA) y la trombosis del seno venoso cerebral (TSVC) son, en conjunto, más frecuentes que las neoplasias malignas cerebrales (incidencia de ~5 por 100.000 niños al año). El ictus perinatal es más frecuente (1 de cada 2.500-4.000 nacidos vivos) y es la causa principal de parálisis cerebral hemiparética. Un número similar de niños tienen ictus hemorrágico (IH) y otras formas de enfermedad cerebrovascular. El ictus agudo es una urgencia neurológica; sin embargo, los retrasos diagnósticos son frecuentes y la demora del tratamiento empeora el pronóstico. Comparado con el ictus en adultos, hay un grupo más diverso de trastornos que provocan ictus en recién nacidos y niños.

### 619.1 Ictus isquémico arterial

Nomazulu Dlamini y Gabrielle A. deVeber

La sangre arterial llega al cerebro a través de la circulación anterior (carótida interna) o posterior (vertebrobasilar), que convergen en el polígono de Willis. Los ictus afectan con más frecuencia al territorio de la arteria cerebral media, pero pueden producirse en cualquier arteria cerebral de cualquier tamaño. El IIA es el infarto cerebral focal que es el resultado de la oclusión de estas arterias.

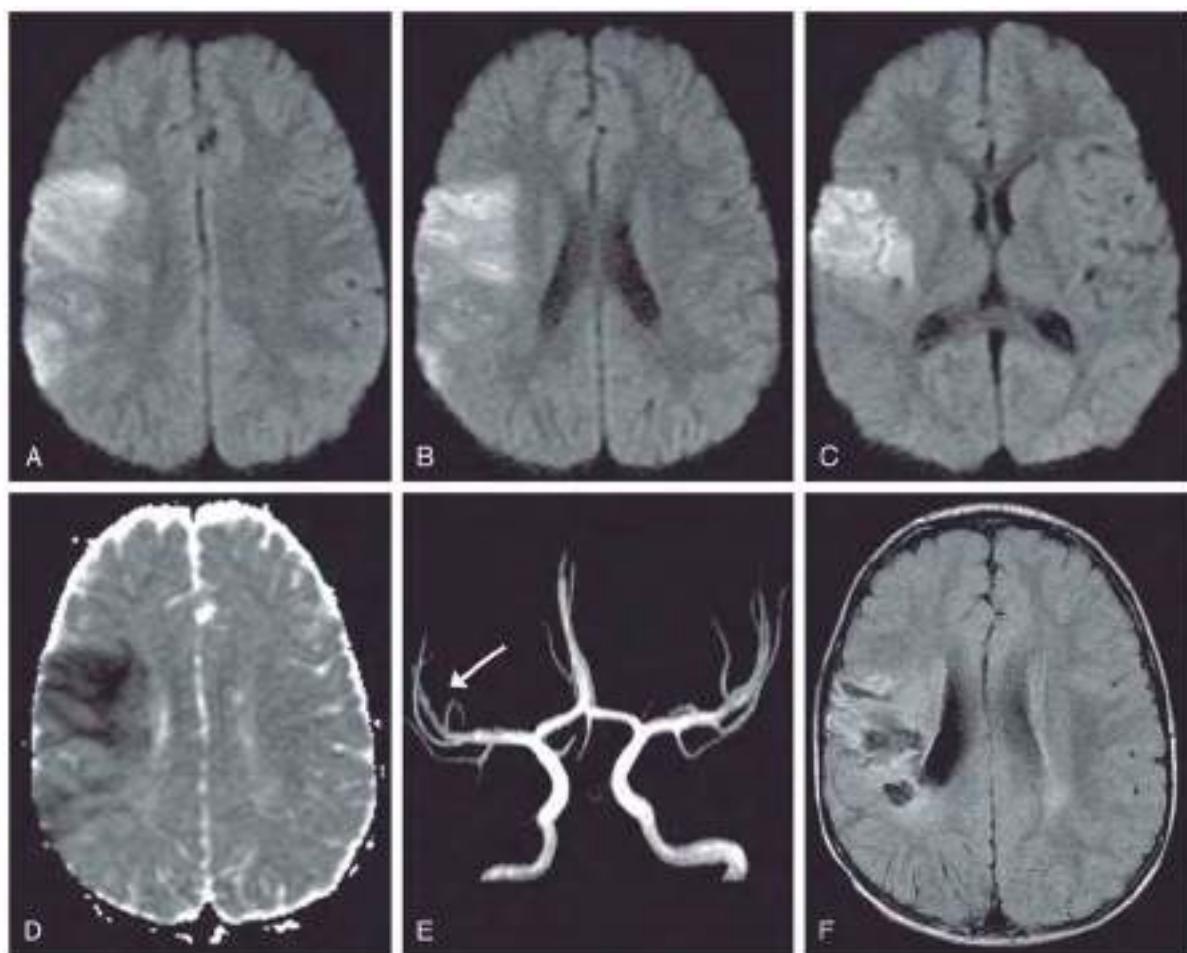
El diagnóstico de ictus en los niños con frecuencia se retrasa. Esto se debe al hecho de que las manifestaciones clínicas son sutiles e inespecíficas, a la falta de conciencia por parte de los pediatras de atención primaria, al hecho de que el diagnóstico diferencial es complicado (v. cap. 619.5) y a la elevada frecuencia ( $>50\%$ ) de escáneres mediante TC cerebrales iniciales negativos en el IIA verdadero. *El comienzo agudo de un déficit neurológico focal en un niño representa un ictus hasta que no se demuestre lo contrario.* La presentación focal más frecuente es la hemiparesia, si bien también pueden aparecer defectos visuales, del lenguaje, sensitivos o del equilibrio. De forma importante, las crisis de reciente comienzo, especialmente las crisis focales motoras, con frecuencia son el preludio de un ictus en niños. A los niños con estas presentaciones se les debe realizar un estudio de neuroimagen urgente y deben tener una consulta con un neurólogo pediátrico, porque pueden estar indicadas intervenciones urgentes. El IIA es un diagnóstico clínico y radiológico. Aunque la TC puede demostrar un IIA maduro y descartar una hemorragia, se requiere la RM para identificar los infartos precoces y pequeños. La RM potenciada en difusión muestra IIA a los pocos minutos y hasta 7 días después de su aparición; la angiorresonancia puede confirmar una oclusión vascular y sugerir una posible arteriopatía (fig. 619.1). La RM potenciada en difusión también puede mostrar la degeneración walleriana en el tracto corticoespinal descendente, que se correlaciona con una hemiparesia crónica.

Se conocen muchos factores de riesgo posibles de IIA infantil (tabla 619.1), aunque sus mecanismos fisiopatológicos específicos permanecen sin comprenderse bien. La mitad de los niños con un IIA están sanos antes del inicio

del ictus. Deberían considerarse tres categorías etiológicas fundamentales: **arteriopatía, patología cardiaca y patología hematológica.** De ahí que, además de la toma de una historia detallada y una exploración física, es importante un estudio completo (incluidos imagen, ecocardiografía y analíticas sanguíneas para inflamación, trastornos infecciosos y protrombóticos) porque estas pruebas a menudo revelan múltiples predisposiciones y factores de riesgo desencadenantes.

La **arteriopatía**, un trastorno de las arterias cerebrales, es la causa principal del IIA infantil, presente en más del 50% de los niños. Una arteriopatía frecuente que afecta a escolares sanos se caracteriza por la presencia de una estenosis irregular unilateral de la arteria cerebral media proximal y de las arterias contiguas, asociada a un infarto de los ganglios basales. Este cuadro se ha publicado con varios nombres (**arteriopatía cerebral transitoria**, angiopatía posvaricela, vasculitis primaria infantil no progresiva del sistema nervioso central [SNC] y arteriopatía cerebral focal), lo que refleja la incertidumbre sobre la patogenia.

La **arteriopatía cerebral transitoria** es casi siempre autolimitada y puede ser el resultado de una inflamación focal. Sin embargo, en el momento del diagnóstico de un IIA puede ser indistinguible de una disección intracraneal o de una enfermedad de moyamoya inicial. La **vasculitis** progresiva bilateral difusa es infrecuente y puede representar una vasculitis primaria infantil progresiva del SNC o asociarse a vasculitis sistémicas (tabla 619.2). Las infecciones craneales (p. ej., meningitis bacteriana o tuberculosa) también producen **arteritis infecciosa** y trombolebitis de los vasos superficiales. La **disección arterial** puede ser espontánea o posttraumática y con más frecuencia afecta a las arterias extracraneales que



**Fig. 619.1** Ictus isquémico arterial perinatal. Un niño de 3 años sano experimentó un comienzo súbito de debilidad en el lado izquierdo. La exploración también mostró pérdida de sensibilidad y somatoagnosia en el lado izquierdo. **A-C**, La RM potenciada en difusión mostraba un aumento focal de la señal en la región tómporo-parietal derecha en el territorio de la arteria cerebral media (ACM). **D**, El mapa del coeficiente de difusión aparente confirma la restricción de la difusión compatible con el infarto (ictus isquémico). **E**, Angiorresonancia en la que se aprecia el descenso del flujo en la rama correspondiente de la ACM. **F**, RM de seguimiento a los 3 meses en la que se aprecia atrofia y gliosis en la misma región.

**Tabla 619.1** Factores de riesgo de ictus isquémico arterial en los niños

CATEGORÍA PRINCIPAL	EJEMPLOS
Arteriopatía	Arteriopatía cerebral transitoria (ACT) (sinónimos: vasculitis primaria infantil del sistema nervioso central; arteriopatía cerebral focal [ACF]) Angiopatía posvaricela y por otros virus (APV) Vasculitis sistémica/secundaria (p. ej., arteritis de Takayasu) Enfermedad/síndrome de moyamoya Infección arterial (p. ej., meningitis bacteriana, tuberculosis; v. tabla 619.2) Displasia fibromuscular Disección carotídea o de la arteria vertebral traumática o espontánea Vasoespasmo en el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR) (p. ej., síndrome de Call-Fleming) Migraña Arteriopatías congénitas/genéticas (p. ej., síndrome PHACES, síndrome Alagille, CADASIL; mutaciones en ACTA2, COL4A1, COL4A2 y ADA2)
Cardiaca	Cardiopatías congénitas complejas (cianóticas >> acianóticas) Cateterismos/procedimientos cardíacos (p. ej., septostomía auricular con globo) Uso de dispositivo de asistencia ventricular Cirugía cardíaca Oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO) Arritmias Cardiopatía valvular Endocarditis Miocardiopatía, disfunción ventricular grave Lesiones intracardiacas (p. ej., mixoma auricular) Comunicaciones cardíacas (comunicación interauricular, comunicación interventricular, foramen oval permeable [posible embolia paradójica])
Hematológicas	Anemia drepanocítica Anemia ferropérrica Protrombótica congénita (p. ej., factor V Leiden, mutación del gen 20210A de la protrombina) Protrombótica adquirida (p. ej., déficit de proteína C/S, déficit de antitrombina III, lipoproteínas a, anticuerpos antifosfolípidos, anticonceptivos orales, embarazo)
Otras, incluidas etiologías metabólicas/genéticas	Enfermedades sistémicas agudas (p. ej., deshidratación, sepsis, cetoacidosis diabética) Enfermedades sistémicas crónicas (p. ej., lupus eritematoso sistémico, leucemia) Drogas ilícitas y toxinas (p. ej., cocaína) Dislipoproteinemia hereditaria Hipoalfalipoproteinemia familiar Hipercolesterolemia familiar Hiperlipoproteinemia de los tipos III y IV Enfermedad de Tangier Progeria Enfermedad de Fabry (deficiencia de $\alpha$ -galactosidasa A) Neurofibromatosis de tipo 1 Trastornos hereditarios del tejido conjuntivo Síndrome de Ehlers-Danlos (tipo IV) Síndrome de Marfan Seudoxantoma elástico Homocistinuria (deficiencia de cistationina $\beta$ -sintetasa o 5,20-metilentetrahidrofolato reductasa), hiperhomocisteinemia Síndrome de Menkes Trastornos congénitos de la glucosilación V. también: cuadros similares a ictus (v. cap. 619.5)

CADASIL, arteriopatía cerebral autosómico dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía; PHACES, alteraciones de fosa posterior, hemangioma y alteraciones arteriales, cardíacas, oculares y esternales

Modificado de Roach ES, Golomb MR, Adams R, et al: Management of stroke in infants and children, Stroke 39:2644-2691, 2008, Table 2.

a las intracraneales. El **síndrome de moyamoya** muestra una oclusión progresiva de las arterias carótidas internas distales. Puede ser idiopático (**enfermedad de moyamoya**) o asociarse a otros cuadros (**síndrome de moyamoya**), como anemia de células falciformes, neurofibromatosis de tipo 1, trisomía 21, síndrome de William, síndrome de Alagille, microdeleciones/microduplicaciones cromosómicas y enfermedades tras la radioterapia. Los trastornos congénitos/**enfermedades genéticas** de las arterias craneocervicales, como el síndrome PHACES (anomalías de la fosa posterior, hemangioma y anomalías arteriales, cardíacas, oculares y esternales), la displasia fibromuscular o el CADASIL (arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía).

Las mutaciones en *ACTA2*, *COL4A1* y *ADA2* pueden asociarse con una IIA y continúan añadiéndose a la lista nuevas enfermedades genéticas con arteriopatía. De ahí que se recomiendan las pruebas genéticas dirigidas y la secuenciación del exoma completo. El vasoespasmo que ocurre en la migraña, hemorragia subaracnoidea o el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (denominado en ocasiones síndrome de Call-Fleming) puede causar IIA. Se observan ictus metabólicos en la acidemia orgánica, acidemia metilmálonica, acidemia propiónica, acidemia isovalérica, aciduria glutárica de tipo II, encefalomielopatías mitocondriales, MELAS, MERFF, síndrome de solapamiento MELAS/MERFF y síndrome de Kearns-Sayre.

**Tabla 619.2** Clasificación de las vasculitis cerebrales

Vasculitis infecciosa
Bacteriana, micótica, parasitaria
Espiroquetas (sífilis, enfermedad de Lyme, leptospirosis)
Viral, rickettsias, micobacterias, amebas de vida libre, cisticercosis, otros helmintos
Vasculitis necrosante
Poliarteritis nodosa clásica
Granulomatosis de Wegener
Angeitis alérgica y granulomatosis (síndrome de Churg-Strauss)
Síndrome de solapamiento con vasculitis sistémica necrosante
Granulomatosis linfomatoide
Vasculitis asociadas a enfermedades del colágeno vascular
Lupus eritematoso sistémico
Artritis reumatoide
Escleroderma
Síndrome de Sjögren
Vasculitis asociadas a otras enfermedades sistémicas
Enfermedad de Behcet
Colitis ulcerosa
Sarcoidosis
Policondritis recidivantes
Enfermedad de Kohlmeier-Degos
Arteritis de Takayasu
Vasculitis por hipersensibilidad
Púrpura de Henoch-Schönlein
Vasculitis inducidas por fármacos
Vasculitis química
Crioglobulinemia mixta esencial
Vasculitis varías
Vasculitis asociadas a neoplasias
Vasculitis asociadas a radiación
Síndrome de Cogan
Dermatomiositis-polimiositis
Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X
Enfermedad de Kawasaki
Vasculitis primaria del sistema nervioso central

Modificada de Roach ES, Golomb MR, Adams R, et al.: Management of stroke in infants and children, *Stroke* 39:2644-2691, 2008, Table 5.

El **ictus cardioembólico** supone, aproximadamente, el 25% de los casos de IIA infantiles y el máximo riesgo embólico coincide con el cateterismo, la reparación quirúrgica o el uso de dispositivos de asistencia ventricular. El IIA complica alrededor del 0,5% de las cirugías cardíacas pediátricas y la reintervención aumenta el riesgo. Aunque las **cardiopatías congénitas complejas** son las que con más frecuencia se asocian a IIA, también habría que considerar cuadros adquiridos como arritmias, miocardiopatía y endocarditis infecciosa. Un **foramen oval permeable** permite un conducto posible para que se produzca una tromboembolia venosa paradójica al cerebro. A todos los niños con sospecha de IIA se les debe realizar un estudio cardiovascular exhaustivo, un electrocardiograma y un ecocardiograma. Los trastornos protrombóticos de la coagulación y la infección identificados en el momento del ictus inicial aumentan el riesgo de recidiva de ictus.

Los trastornos hematológicos asociados con IIA incluyen la **anemia drepanocítica o de células falciformes**, en la que el riesgo de ictus es 400 veces mayor, aunque la eficacia del cribado (utilizando Doppler transcraneal) y la terapia transfusión han reducido la incidencia. La anemia ferropénica también aumenta el riesgo y su tratamiento es sencillo. Los **trastornos de la coagulación** se asocian con IIA infantil. Entre ellos se incluyen **estados protrombóticos hereditarios** (p. ej., factor V de Leiden) o adquiridos (p. ej., anticuerpos antifosfolípido, elevación de lipoproteína a) y **fármacos protrombóticos**, como anticonceptivos orales y quimioterapia con asparaginasa. Otros factores de riesgo adicionales de IIA son las migrañas, las enfermedades infantiles agudas, las enfermedades sistémicas crónicas, el consumo de drogas ilícitas y toxinas, y los errores congénitos infrecuentes del metabolismo.

El tratamiento del IIA infantil es multidisciplinario y existen varias directrices de consenso. En general, la trombólisis de urgencia no se recomienda para los niños pequeños y tampoco se recomienda la trombectomía mecánica en niños pequeños dada la ausencia de datos de seguridad y eficacia.

No obstante, algunos centros pediátricos de ictus ofrecen la trombólisis con o sin trombectomía para pacientes pediátricos con IIA. La mayoría de candidatos son pacientes preadolescentes o adolescentes con IIA: los niños más pequeños también pueden ser candidatos para trombólisis, pero a menudo tienen simuladores de ictus y deben ser evaluados cuidadosamente por otros diagnósticos. La seguridad y eficacia de la trombólisis y/o trombectomía en niños con IIA solo se ha comunicado anecdóticamente, pero no se ha probado en ensayos clínicos aleatorizados.

El inicio precoz de las estrategias antitrombóticas es fundamental para evitar el reinfarto precoz. Dependiendo de la causa que se sospeche, dichas estrategias consisten en la anticoagulación con heparina o estrategias antiplaquetarias, por lo general aspirina. Es esencial iniciar estrategias neuroprotectoras hiperagudas en minutos cuando se sospecha un ictus, porque evitan una lesión cerebral isquémica progresiva. Entre ellas se incluye el control de la glucemia (evitar la hipo e hiperglucemias), la temperatura (evitar la hipertermia, mantener la temperatura normal) y el mantenimiento de una presión de perfusión cerebral adecuada (evitar la hipo e hipertensión) y la oxigenación. El tratamiento urgente de las crisis epilépticas es una estrategia neuroprotectora importante, incluida la posible monitorización con electroencefalografía continua. El edema maligno precoz del infarto es potencialmente mortal, más frecuente en los niños y predecible, y la descompresión quirúrgica de urgencia puede salvar la vida. Dentro de los tratamientos específicos de una enfermedad están la terapia transfusional en la anemia drepanocítica, la inmunosupresión en la vasculitis y la revascularización en la enfermedad de moyamoya. Los objetivos terapéuticos a largo plazo consisten en la **prevención secundaria del ictus**, como la antiagregación plaquetaria en la arteriopatía y la anticoagulación para las causas cardiogénicas. Los programas de **rehabilitación** multimodales y centrados en la familia son imprescindibles para la mayoría de los supervivientes y van dirigidos contra los déficits motores, los trastornos del lenguaje e intelectuales, contra las discapacidades conductuales y sociales, y contra la epilepsia. También puede ser importante una atención a largo plazo sobre los factores del estilo de vida que influyen sobre la salud arterial (evitando la obesidad y el tabaquismo). La evolución posterior a un IIA infantil puede consistir en un ictus recidivante en el 10-50% de los casos, dependiendo de la causa y el tratamiento preventivo, la muerte en el 2-6% de los casos, déficits neurológicos en el 60-70% y trastornos epilépticos en <30%.

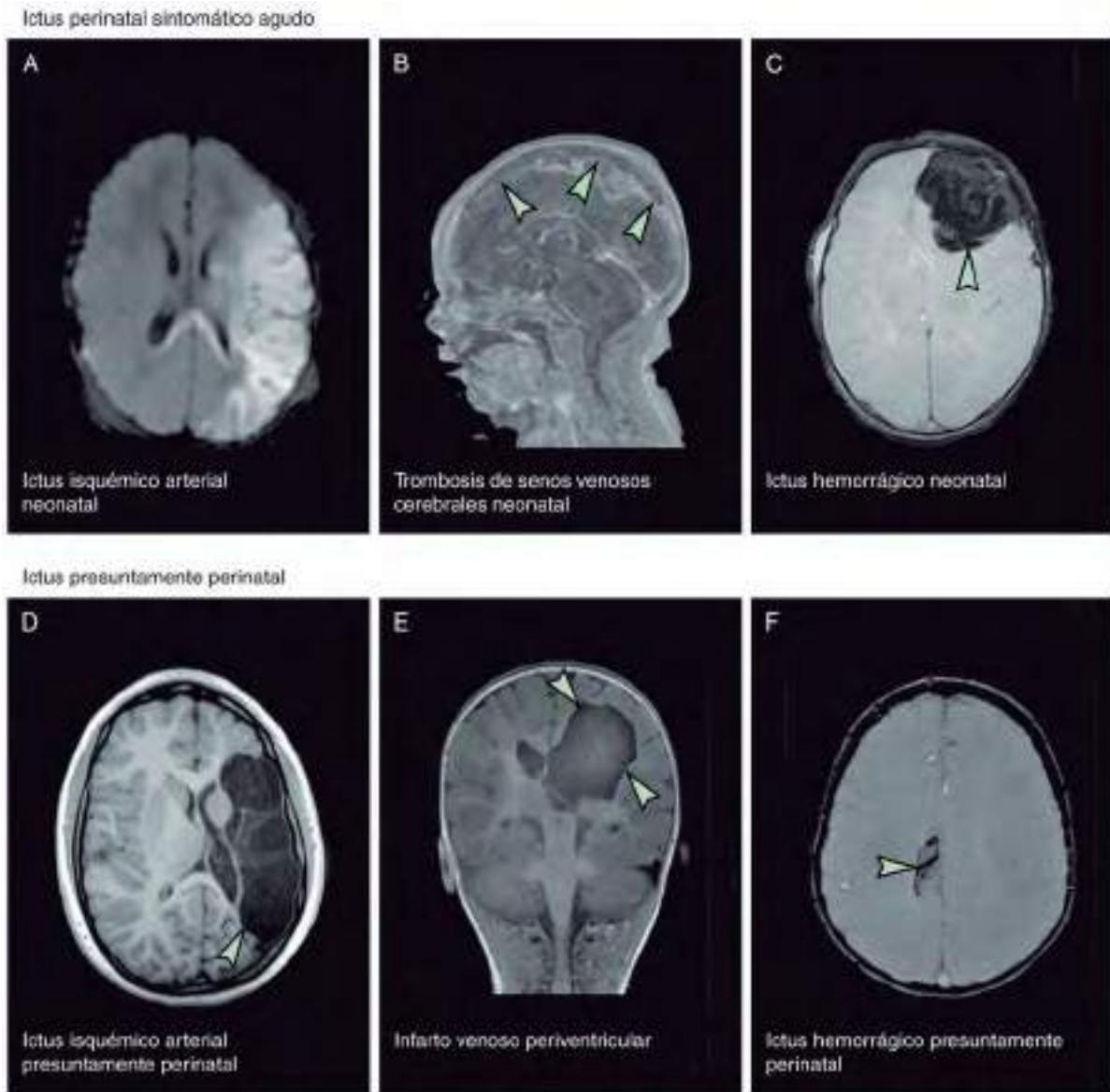
Los adolescentes y los adultos jóvenes con IIA idiopática (criptogénica) y un foramen oval permeable (FOP) pueden beneficiarse del cierre percutáneo del FOP para prevenir una recidiva del ictus.

## ICTUS ISQUÉMICO ARTERIAL PERINATAL

El ictus perinatal es muy frecuente. Se diferencia del ictus infantil y tiene dos presentaciones clínicas distintas. El IIA neonatal sintomático agudo se manifiesta con crisis focales a las 24-28 horas del nacimiento (**fig. 619.2**). Las anomalías de difusión en la RM en un territorio arterial confirman un infarto reciente. De forma alternativa, algunos neonatos afectados estén asintomáticos al nacer y presentan en etapas posteriores de la lactancia signos de preferencia manual precoz y hemiparesia congénita. La dominancia manual en el primer año de vida es anormal y puede deberse a un ictus perinatal. Las pruebas de imagen muestran una encefalomalacia focal en un territorio arterial, por lo general como lesiones extensas en el territorio de la arteria cerebral media.

En el IIA neonatal agudo, el control de las crisis epilépticas es importante, pero los agentes antitrombóticos pocas veces son necesarios porque el ictus recurrente es raro; la excepción son la embolia cardíaca, trastornos protrombóticos y, quizás, aquellos con anomalías arteriales congénitas (estenosis, hipoplasia). La fisiopatología es compleja y mal conocida. La mayoría de los casos son idiopáticos, aunque las causas establecidas son la cardiopatía congénita, placentopatía trombótica, anomalías arteriales y otros trastornos hereditarios o protrombóticos y meningitis. Se han investigado otros muchos factores maternos, prenatales, perinatales, obstétricos y neonatales, y se han detectado varias asociaciones sólidas (p. ej., infertilidad, primiparidad, gestación múltiple). Aunque la evolución puede ser favorable, la mayoría de los niños sufren discapacidad de por vida. El ictus perinatal supone la mayoría de los casos de parálisis cerebral hemipártica (hemiplejía congénita, v. cap. 616.1). La morbilidad adicional, que se observa en alrededor del 25% de los casos, incluye los trastornos del lenguaje, el aprendizaje, la cognición y la conducta, así como epilepsia a largo plazo. Las tasas de recidiva de ictus para los embarazos siguientes son extremadamente bajas en ausencia de un trastorno protrombótico familiar.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.



**Fig. 619.2** Enfermedades con ictus perinatales mediante RM. **A**, El ictus isquémico arterial neonatal se caracteriza por una restricción aguda en la RM axial potenciada en difusión en un territorio arterial; también es evidente una diasquisis del esplenio del cuerpo calloso. **B**, Una trombosis de senos venosos cerebrales neonatal es evidente como un defecto de repleción en la angiografía venosa por RM (mostrada), en este caso, en el seno sagital superior (flechas). **C**, Ictus hemorrágico neonatal detectable en la RM potenciada en eco de gradiente o en susceptibilidad (flecha). **D**, Ictus isquémico arterial presuntamente perinatal en un niño con hemiparesia diagnosticado por una encefalomalacia focal en la TC o en la RM (se muestra una RM axial potenciada en T1) en un territorio arterial (flecha). **E**, Infarto venoso periventricular que se presenta como una hemiparesia congénita con una lesión focal que afecta a la sustancia blanca periventricular con indeminidad de la corteza y de los ganglios basales se muestra en una RM coronal potenciada en T1 (porencefalia indicada con flechas). **F**, Ictus hemorrágico presuntamente perinatal con un área focal de lesión parenquimatosa remota que muestra un sangrado (eco gradiente, flecha). (De Dunbar M, Kirton A: Perinatal stroke: mechanisms, management, and outcomes of early cerebrovascular brain injury, Lancet 2:666-676, 2018, Fig 2, p 668.)

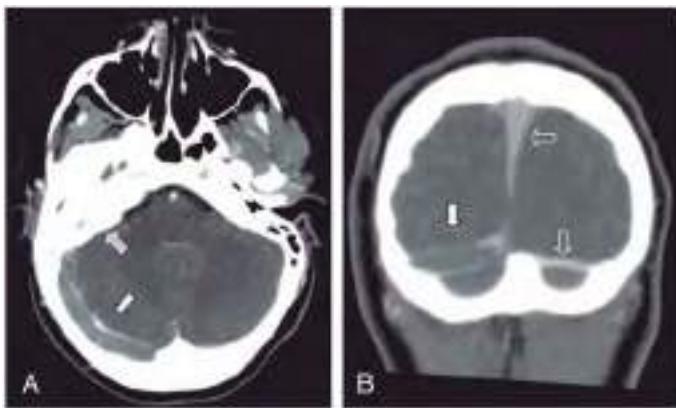
## 619.2 Trombosis de senos venosos cerebrales

Nomazulu Dlamini y Gabrielle A. deVeber

El drenaje venoso cerebral tiene lugar a través del sistema de los senos venosos cerebrales. El sistema superficial (esto es, venas corticales, seno sagital superior) y el sistema profundo (es decir, venas cerebrales internas, seno recto) convergen en la tórcula para salir de la bóveda craneal a través de los senos pares sigmoideo y transverso, y por las venas yugulares. En la trombosis de senos venosos cerebrales (TSVC), la oclusión trombótica de dichas estructuras puede producir un aumento regional o difuso de la presión intracranial, edema cerebral y, en el 50%

de los casos, infarto o hemorragia venosa (ictus venoso). La TSVC puede ser más frecuente en los niños que en los adultos y el riesgo es máximo en el periodo neonatal.

Los cuadros clínicos suelen ser más graduales, variables e inespecíficos, comparados con el IIA. Los recién nacidos debutan a menudo con encefalopatía y crisis epilépticas. Los niños pueden manifestar síntomas similares a hipertensión intracranial idiopática, con cefalea progresiva, papiledema, diplopía secundaria a parálisis del VI nervio craneal o con defectos focales agudos. Son frecuentes las crisis epilépticas, la letargia y la confusión. Para establecer el diagnóstico, es preciso tener un índice de sospecha alto y disponer de imágenes específicamente dirigidas del sistema venoso cerebral. La TC sin contraste es poco sensible para detectar una TSVC y, por lo general, es necesario llevar a cabo una **angiotomografía venosa** o una angiopermeabilidad.



**Fig. 619.3** Trombosis de senos venosos cerebrales. Una niña de 9 años acudió con fiebre y cefalea progresiva del lado derecho. Se quejaba de visión doble y en la exploración del fondo de ojo presentaba papiledema. La venotomografía axial (A) y coronal (B) demuestra un trombo grande en el seno transverso derecho que no se opacifica con el contraste (flechas llenas). Obsérvese el relleno normal del seno sagital superior y de los senos transversos izquierdos más pequeños (flechas vacías, derecha) y la opacificación de las células aéreas mastoideas (flecha gris, izquierda). La etiología era una otitis media/mastoiditis con tromboflebitis séptica del seno transverso.

magnética venosa con contraste para demostrar los defectos del llenado en el sistema venoso cerebral (fig. 619.3). La RM muestra unas imágenes parenquimatosas superiores en comparación con la TC.

En la tabla 619.3 se muestran los factores de riesgo de TSVC. Los **estados protrombóticos** asociados con TSVC infantil son cuadros hereditarios (p. ej., mutación del gen 20210A de la protrombina) y condiciones adquiridas (p. ej., anticuerpos antifosfolípido), medicaciones protrombóticas (asparaginasa, anticonceptivos orales) y enfermedades infantiles frecuentes (p. ej., otitis media, anemia ferropénica y deshidratación). Entre las **enfermedades sistémicas** asociadas a un aumento del riesgo de TSVC están la leucemia, la enfermedad intestinal inflamatoria y el síndrome nefrótico.

Los trastornos craneales y cervicales pueden afectar directamente a venas y senos cerebrales provocando de este modo una TSVC. Las infecciones frecuentes, como meningitis, otitis media y mastoiditis, pueden dar lugar a **tromboflebitis séptica** de los canales venosos. La TSVC puede complicar los traumatismos craneales, especialmente en el caso de venas adyacentes a fracturas craneales. Los procedimientos quirúrgicos realizados en la vecindad de estructuras venosas cerebrales también pueden dar lugar a lesiones y a TSVC. Finalmente, la obstrucción de las venas yugulares y la ectasia proximal pueden desembocar en una TSVC. En los neonatos, puesto que las suturas craneales no están fusionadas, puede producirse una distorsión mecánica de los senos venosos subyacentes y predisponer a una TSVC bien durante el trabajo de parto y el expulsivo, o al permanecer en decúbito supino debido la compresión del seno sagital posterior por el hueso occipital.

La terapia anticoagulante desempeña un papel importante en el tratamiento de la TSVC infantil. Existe una evidencia sustancial indirecta que ha permitido llegar a unas recomendaciones de consenso para la anticoagulación con heparina no fraccionada o con heparinas de bajo peso molecular en la mayoría de los niños. La presencia de infartos venosos hemorrágicos no es una contraindicación absoluta. El tratamiento suele planificarse para 6 meses, aunque, si la reevaluación con pruebas de imagen a los 3 meses confirma la recanalización, suele interrumpirse. Sin embargo, la anticoagulación en los recién nacidos es más controvertida y no se ha llegado a un consenso en las directrices. La evidencia sugiere que en el 30% de los recién nacidos y niños no tratados se extenderán sus trombos en la primera semana posterior al diagnóstico, pudiendo dar lugar a nuevos infartos venosos. Por tanto, si se suspende la anticoagulación, es de vital importancia repetir pronto (p. ej., 5-7 días después) los estudios de imagen venosos. Los protocolos que respaldan la anticoagulación inicial recomiendan duraciones más breves de la anticoagulación (es decir, entre 6 semanas y 3 meses) en los recién nacidos. Los niños con persistencia de factores de riesgo pueden requerir una anticoagulación profiláctica a largo plazo. En el momento del diagnóstico inicial, las intervenciones de soporte consisten en el tratamiento de la infección, la detección y tratamiento de las crisis comiciales y medidas neuroprotectoras (esto es, normotermia, normotensión, normovolemia, normoglucemia). La **neuropatía óptica compresiva** secundaria a hipertensión intracraniana prolongada es importante y es una complicación de la TSVC que a menudo

**Tabla 619.3** Factores de riesgo frecuentes de TSVC en niños

CATEGORÍAS PRINCIPALES	EJEMPLOS
Coagulación sanguínea	Cuadros protrombóticos Factor V Leiden, mutación del gen 20210A de la protrombina, déficit de proteína C, déficit de proteína S, déficit de antitrombina III, lipoproteína a, anticuerpos antifosfolípido (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolípina), embarazo/puerperio Deshidratación (p. ej., gastroenteritis, fallo de medro) Anemia ferropénica Fármacos y toxinas (p. ej., L-asparaginasa, anticonceptivos orales)
	Enfermedades sistémicas agudas (p. ej., sepsis, coagulación intravascular diseminada) Enfermedades sistémicas crónicas (p. ej., enfermedad intestinal inflamatoria, lupus eritematoso sistémico, leucemia) Síndrome nefrótico Errores congénitos del metabolismo (p. ej., homocistinuria)
Vasos sanguíneos	Infección/tromboflebitis Otitis media, mastoiditis, meningitis bacteriana, absceso dental, faringitis Síndrome de Lemierre Sepsis Traumatismos: fracturas craneales, traumatismo craneal cerrado Compresión: alumbramiento, compresión del hueso occipital en los recién nacidos en decúbito supino Yatrógena: neurocirugía, vías yugulares, oxigenación con membrana extracorpórea Malformaciones venosas (p. ej., fistulas arteriovenosas durales)

se pasa por alto y que puede conducir a una pérdida visual permanente. Puede ser necesario un examen del fondo de ojo con regularidad por parte de un oftalmólogo y puede ser necesario un tratamiento dirigido a disminuir la presión intracranal (p. ej., acetazolamida, punción lumbar seriada). La mayor parte de la morbilidad neurológica la sufren aquellos que desarrollan infartos venosos. Al igual que en otras formas de ictus infantiles, es preciso un programa exhaustivo de neurorrehabilitación.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

### 619.3 Lesiones de la médula espinal asociadas a patologías vasculares

E. Ann Yeh y Gabrielle A. deVeber

La mayoría de los casos de **mielitis transversa** (MT) en la infancia son postinfecciosos o, si recurren, se asocian a procesos desmielinizantes subyacentes, como la esclerosis múltiple (v. cap. 618.4) o neuromielitis óptica (v. cap. 618.2). Sin embargo, en una pequeña proporción de niños que debutan con síntomas agudos de médula espinal, pueden producirse infarto y necrosis. Esta patología puede estar asociada con enfermedades de los vasos, como **vasculitis** asociadas a lupus eritematoso sistémico (LES) (v. cap. 183) u otros eventos vasculares, como **embolias** (incluidas embolias de núcleo pulposo-embolia fibrocartilaginosa). En raras ocasiones pueden existir **malformaciones arteriovenosas** de la médula espinal y pueden provocar una mielopatía y un infarto con hemorragia en la médula espinal. Un inicio agudo y un pico de los síntomas de minutos a horas puede sugerir un proceso vascular.

## PROCESOS VASCULÍTICOS: LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

La mayoría de los casos de mielitis asociada a LES son longitudinalmente extensas y, aunque las comunicaciones en la población pediátrica son raras, puede producirse este trastorno. En el 23-60% de los casos, la mielitis puede ser la primera manifestación clínica de un lupus y en muchos casos puede producirse con una actividad sistémica baja del LES. Es frecuente una mala recuperación en estos casos; solo el 14% de pacientes experimentan una recuperación completa. En los niños existen otras etiologías vasculíticas de patología medular, como la enfermedad de Behçet.

## EMBOLIA MEDULAR ESPINAL

Otras etiologías infrecuentes de un aumento de señal en T2 en una RM de la médula espinal que debutan clínicamente como una mielitis transversa (MT) incluyen infarto medular debido a una tromboembolia, como el producido por una embolia fibrocartilaginosa u originada desde una disección de la arteria vertebral. Aunque una mielopatía isquémica causada por una **disección de la arteria vertebral** se producirá en la columna cervical, una embolia fibrocartilaginosa puede aparecer en cualquier lugar de la médula espinal. Un inicio hiperagudo y el aspecto de la lesión (distribución en forma de cuña) junto a una RM potenciada en difusión que muestra una restricción a la difusión pueden ser útiles para distinguir alteraciones isquémicas tromboembólicas de una MT inflamatoria.

### Manifestaciones clínicas

Al igual que en las MT inflamatorias, los pacientes debutarán con una debilidad motora de inicio agudo acompañada de alteraciones sensitivas. La debilidad puede progresar de minutos a horas. Con frecuencia se refiere dolor o malestar localizado en la espalda o en el cuello, dependiendo de la localización de la lesión, con una progresión rápida de la debilidad motora y una arreflexia temprana que refleja un shock medular. En las semanas siguientes aparecerán espasticidad, hiperreflexia y clono. Se observan un nivel sensitivo y una debilidad motora, distales a la lesión, con síntomas urinarios, incluida retención urinaria, un acontecimiento frecuente.

### Exploraciones complementarias

La RM de la médula espinal, incluidos cortes axiales potenciados en T1 y en T2, así como cortes sagitales con gadolinio, son necesarios para evaluar la presencia de una lesión focal de la médula espinal. Dada la frecuencia de lesiones longitudinalmente extensas en la mielopatía de poblaciones pediátricas, deberían incluirse imágenes tanto de la médula cervical como torácica en todos los pacientes que debuten con un MT aguda. La inclusión de secuencias de imágenes sensibles para hemorragias (secuencias en eco de gradiente) pueden ser útiles, así como secuencias en difusión. Finalmente, la inclusión de escáneres mediante RM encefálica, incluidas las imágenes vasculares de la cabeza y de los vasos cervicales, ayudarán a evaluar la posibilidad de patología de gran vaso. Debería prestarse una atención particular a la posibilidad de una disección de la arteria vertebral en el contexto de una lesión de la columna cervical y lesiones isquémicas cerebrales en la distribución de la circulación posterior.

Puede realizarse una punción lumbar una vez que la evaluación mediante RM haya descartado una expansión medular grave o una lesión que conduzca a un bloqueo completo de la columna vertebral. Aunque una MT inflamatoria puede estar asociada con elevaciones de los leucocitos y proteínas en el LCR, la mielopatía isquémica debida a una embolia no mostrará una pleocitosis aguda. Sin embargo, en un evento vasculítico como una mielopatía asociada a un LES, pueden estar presentes un aumento de proteínas y leucocitos en el LCR.

Las pruebas séricas para la búsqueda de trastornos reumatólogicos subyacentes deberían realizarse en pacientes que debutan con una MT. Debería realizarse un estudio de estados de hipercoagulabilidad en el caso de que haya una sospecha elevada de que existe una mielopatía isquémica.

## TRATAMIENTO

Además de la asistencia de soporte, el tratamiento está dirigido al proceso patológico subyacente sospechado. Dada la baja probabilidad de una recuperación completa en lesiones isquémicas de la médula espinal y de la discapacidad significativa que se asocia a una lesión medular, cuando se descubran etiologías subyacentes como un LES, se recomienda un tratamiento profiláctico. En esta población a menudo se requiere la asistencia de soporte, incluidos el control de dolor para el dolor neuropático, el manejo de la espasticidad y el manejo de los síntomas urinarios. Cuando se identifican anomalías vasculares o si la causa evidente es una mielitis isquémica, puede

estar indicada aspirina a dosis bajas (2-4 mg/kg/día) para la prevención de recurrencias.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 619.4 Ictus hemorrágico

Nomazulu Dlamini y Gabrielle A. deVeber

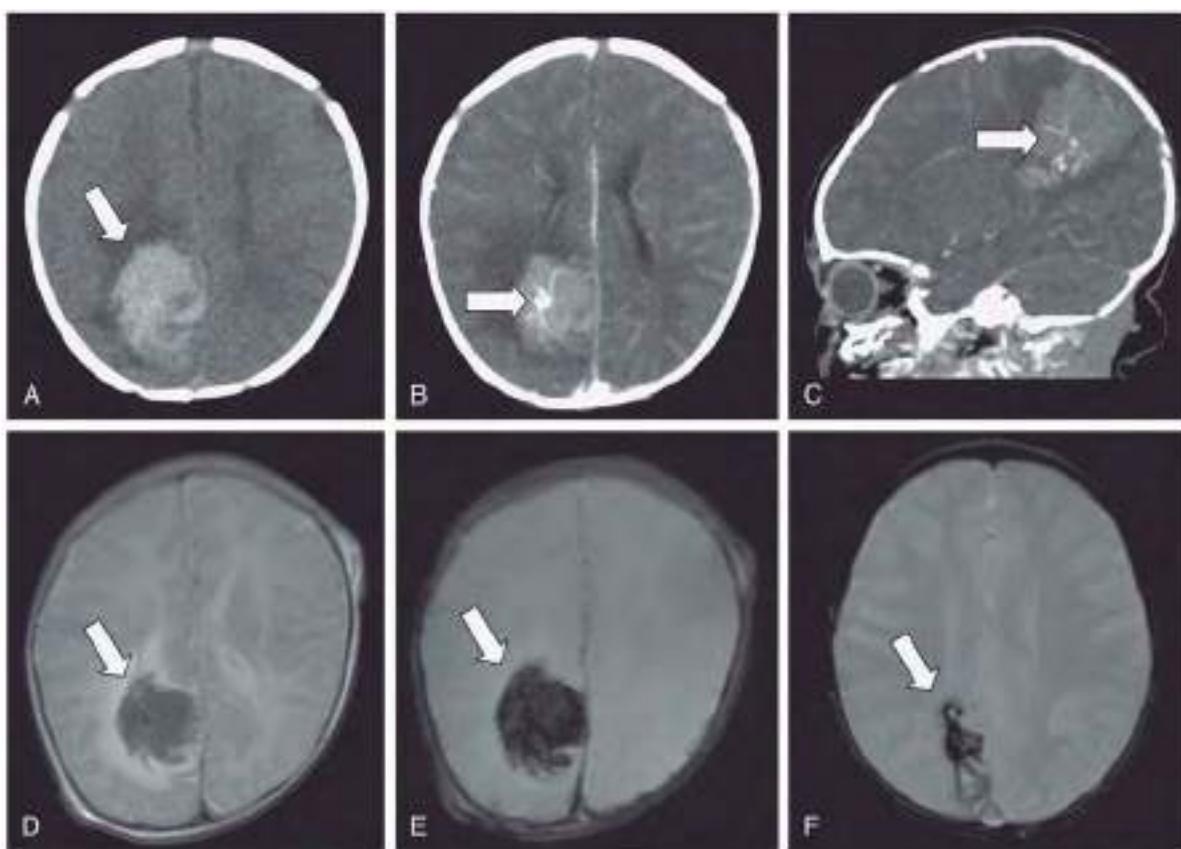
El ictus hemorrágico (IH) incluye la hemorragia intracranal traumática y se clasifica en función del compartimento intracranal que contiene la hemorragia. Las hemorragias intraparenquimatosas pueden producirse en cualquier localización, mientras que las hemorragias intraventriculares pueden ser aisladas o una extensión de una hemorragia intraparenquimatosas. El sangrado extracerebral puede producirse en los espacios subaracnoides, subdural o epidural.

Las manifestaciones clínicas varían según la localización, la etiología y el ritmo de sangrado. Las hemorragias agudas pueden exhibir una **cefalea en trueno**, pérdida de conciencia y rigidez de la nuca, aparte de defectos neurológicos focales y convulsiones. El IH puede desembocar rápidamente en la muerte del paciente. En las hemorragias asociadas a malformaciones vasculares puede haber acúfenos pulsátiles, soplos craneales, macrocefalia e insuficiencia cardiaca de alto gasto. El diagnóstico se basa en la imagen y el escáner mediante TC es sumamente sensible para el IH agudo. Sin embargo, es posible que sea necesario realizar una punción lumbar para descartar una hemorragia subaracnoidal. La RM es sumamente sensible, incluso para hemorragias de escasa cuantía, tanto agudas como crónicas, y mejora la precisión diagnóstica (fig. 619.4). La angiografía, ya sea con TC o RM, o convencional con cateterismo, a menudo debe llevarse a cabo para descartar anomalías vasculares subyacentes (p. ej., malformaciones vasculares, aneurismas).

Los **traumatismos craneales por malos tratos** con hemorragia intracranal en los niños pueden manifestarse como hemorragias subdurales o parenquimatosas primarias sin antecedentes aparentes de traumatismos. Los facultativos deberían buscar algunos de los siguientes hallazgos: hematomas sutiles en el cuero cabelludo, supraorbitarios o de las orejas, hemorragias retinianas en múltiples capas y fallo de medro crónico. En los lactantes con hemorragias subdurales deben realizarse radiografías para descartar fracturas. El hematoma epidural casi siempre se debe a traumatismos, como una lesión de la arteria meníngea media asociada típicamente a una fractura craneal. Los hematomas subdurales pueden producirse espontáneamente o tras un traumatismo banal en niños con atrofia cerebral secundaria al estiramiento de las venas puentes.

Entre las causas y factores de riesgo de IH (tabla 619.4) están las malformaciones vasculares y los trastornos sistémicos. Las **malformaciones arteriovenosas** son la causa más frecuente de IH subaracnoidal e intraparenquimatoso en la infancia, y pueden aparecer en cualquier región del cerebro. Los recién nacidos con malformaciones de la vena de Galeno pueden presentar insuficiencia cardiaca, macrocefalia progresiva o, en raras ocasiones, hemorragia. En los niños mayores con malformaciones arteriovenosas, el riesgo de hemorragia es de alrededor del 2-4% al año durante toda la vida. En algunos pacientes con malformaciones arteriovenosas cerebrales se han detectado mutaciones somáticas en KRAS. Otras malformaciones vasculares que dan lugar a IH son los angiomas cavernosos (**cavernomas**), las fistulas arteriovenosas durales y las malformaciones de la vena de Galeno. Las malformaciones cavernosas cerebrales pueden ser esporádicas o familiares (autosómicas dominantes) y asociadas a mutaciones en los genes CCM1, CCM2 o CCM3. Los aneurismas cerebrales constituyen una causa menos frecuente de hemorragia subaracnoidal en los niños y pueden sugerir un trastorno subyacente (p. ej., nefropatía poliquística, endocarditis infecciosa) (fig. 619.5). Una causa frecuente de IH es la hemorragia secundaria a un tumor cerebral previo. Las enfermedades arteriales que suelen provocar ictus isquémicos, como la displasia fibromuscular, vasculitis, disección intracranial y enfermedad de moyamoya, pueden predisponer también a IH. Otras causas de IH parenquimatoso son la hemorragia hipertensiva y trastornos hematológicos, como la púrpura trombocitopénica, la hemofilia, coagulopatías adquiridas (p. ej., coagulopatía intravascular diseminada, insuficiencia hepática), terapia anticoagulante (p. ej., warfarina) o drogadicción. Los infartos isquémicos pueden sufrir una transformación hemorrágica, sobre todo en la TSVC, y puede ser difícil diferenciarlos de un IH primario.

El tratamiento del IH infantil agudo requiere una intervención neuroquirúrgica urgente en el caso de hemorragias grandes o de expansión rápida. Los mismos principios de la neuroprotección para el cerebro vulnerable sugeri-



**Fig. 619.4** Ictus hemorrágico. Un lactante sano de 1 mes acudió con un comienzo súbito de irritabilidad seguido de convulsiones focales del lado izquierdo. El escáner mediante TC craneal sin contraste demuestra una lesión grande hiperdensa en la región parietal derecha con edema circundante compatible con una hemorragia aguda (**A**). Las TC con contraste axial (**B**) y sagital (**C**) sugieren un agrupamiento anormal de vasos en el centro de la hemorragia, compatible con una malformación arteriovenosa. La RM potenciada en T2 distingue la hemorragia del edema circundante (**D**). RM con eco de gradiente en la fase aguda (**E**) y a los 3 meses (**F**) que demuestra la presencia de productos hemáticos.

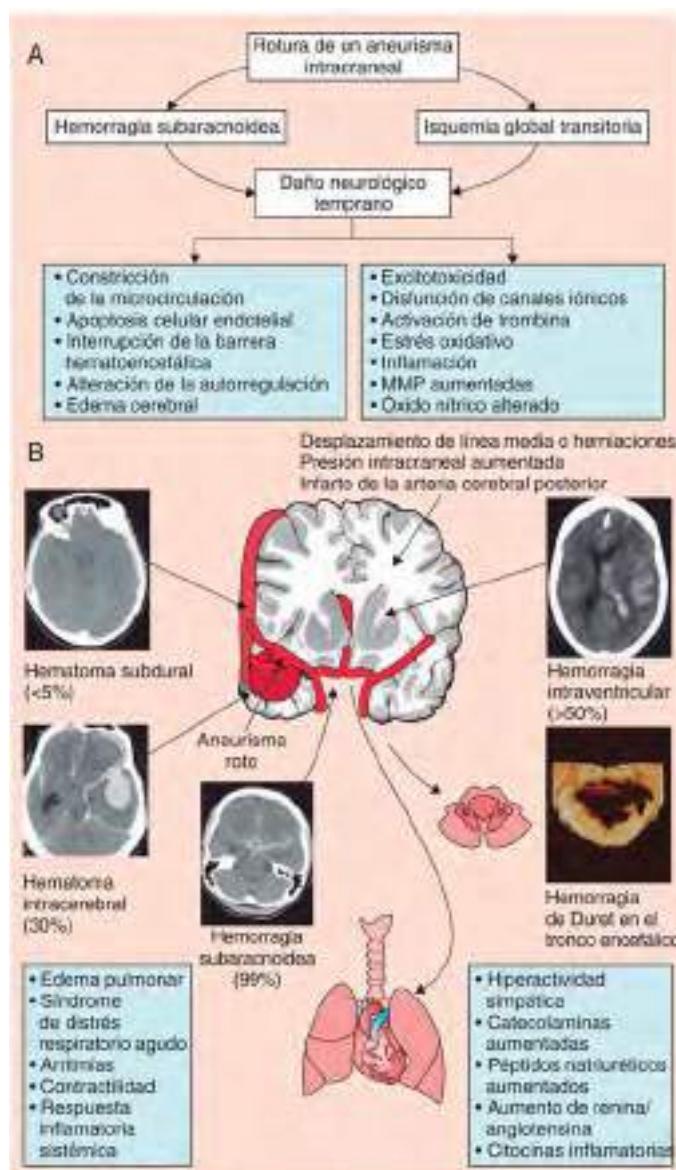
**Tabla 619.4** Factores de riesgo potenciales de ictus hemorrágico en los niños

CATEGORÍAS PRINCIPALES	EJEMPLOS	CATEGORÍAS PRINCIPALES	EJEMPLOS
Trastorno vascular	Malformaciones arteriovenosas Malformaciones cavernosas («cavernomas») Angiomas venosos y otras anomalías venosas Telangiectasia hemorrágica hereditaria Aneurisma intracraneal Angiomas del plexo coroideo (hemorragia intraventricular pura) Enfermedad/síndrome de moyamoya Vasculitis inflamatoria (v. cap. 619.1) Lesiones de arteriopatía genética (v. cap. 619.1) Neoplasias con vascularización inestable Fármacos/toxinas (cocaína, anfetamina) Trombosis de senos venosos cerebrales	Trastorno sanguíneo	Púrpura trombocitopénica idiopática Síndrome hemolítico urémico Enfermedad/insuficiencia hepática, coagulopatía Déficit de vitamina K (enfermedad hemorrágica del recién nacido) Coagulopatía intravascular diseminada
		Traumatismos	Lesión de la arteria meníngea media (hematoma epidural) Lesión de puentes venosos (hematoma subdural) Hemorragia subaracnoidea Contusiones hemorrágicas (golpe y contragolpe) Traumatismos intencionados (hematomas subdurales de diferentes edades) Yatrógenos (procedimientos neuroquirúrgicos, angiografía) Rotura de quiste aracnoideo

dos en el IIA pueden aplicarse también al IH. Es posible que sea necesario revertir la anticoagulación (p. ej., con vitamina K, plasma fresco congelado), pero el papel de otras intervenciones médicas, como la administración de factor VII, no se ha estudiado en los niños. El riesgo de recurrencia en los niños con lesiones estructurales es notable y es posible que sea necesario realizar estudios de imagen seriados. La reparación definitiva o la resección de la malformación vascular pueden requerir una estrategia combinada con métodos endovasculares intervencionistas y neurocirugía. La evolución del

IH en los niños no está estudiado a fondo, pero probablemente dependa del tamaño de la lesión, su localización y su etiología. En comparación con el IIA, la tasa de mortalidad es mayor en el IH, aunque los déficits a largo plazo son menos frecuentes.

El IH neonatal presenta características exclusivas. La ecografía craneal puede detectar muchas hemorragias parenquimatosas neonatales, sobre todo en el lactante prematuro, en el que las hemorragias se localizan a nivel central dentro el cráneo, incluidas la hemorragia de la matriz germinal y la hemo-



**Fig. 619.5** Fisiopatología de la hemorragia subaracnoidea. La hemorragia en el interior de varios compartimentos (subaracnoidea, intraventricular, intracerebral, subdural) puede producir desplazamiento cerebral, aumento de la presión intracranal, herniación, hemorragias de Duret en el tronco del encéfalo y la muerte. Los efectos sistémicos de una hemorragia subaracnoidea incluyen complicaciones cardíacas y pulmonares. La lesión cerebral derivada de esta patología se debe inicialmente a una isquemia transitoria global y a los efectos de la hemorragia. Pueden sucederse complicaciones neurológicas diferidas. MMP, metaloproteínas de la matriz. (De Macdonald RL, Schweizer TA: Spontaneous subarachnoid haemorrhage, Lancet 389:655-666, 2017, Fig 2.)

## 619.5 Diagnóstico diferencial de los episodios seudoictales

Nomazulu Dlamini y Gabrielle A. deVeber

El diagnóstico del ictus en la infancia exige un elevado índice de sospecha, junto con el conocimiento del diagnóstico diferencial de los episodios seudoictales ([tabla 619.5](#)). Un comienzo agudo de un déficit neurológico focal debería considerarse un ictus hasta que no se demuestre lo contrario y sea valorado mediante modalidades de neuroimagen. Sin embargo, el ictus pediátrico debe diferenciarse de otros trastornos seudoictales que pueden precisar su propio tratamiento específico urgente.

### MIGRAÑA

Una anamnesis y una exploración física detalladas pueden sugerir a menudo una migraña como la causa del defecto focal agudo. Las auras de las migrañas deberían durar entre 5 y 60 minutos, y resolverse por completo. Los déficits neurológicos asociados con la migraña evolucionan típicamente de forma más lenta en comparación con el ictus, con trastornos sensitivos o debilidad «progresiva» a través de las áreas corporales a lo largo de minutos. Aunque es previsible que evolucione a una cefalea migrañosa, la cefalea puede acompañarse también de un infarto agudo. Además, un grupo infrecuente de subtipos migrañosos pueden producirse sin cefalea y pueden imitar más estrechamente a un ictus en los niños. Estas entidades incluyen la migraña hemipléjica familiar, la migraña basilar y el aura migrañosa sin cefalea. La migraña también puede (rara vez) dar lugar a ictus; en dichos casos, se denomina infarto migrañoso.

### CRISIS EPILEPTICAS

Una actividad epiléptica focal prolongada se sigue a menudo de un período de déficit neurológico focal (la denominada **parálisis de Todd**) que suele resolverse rápidamente en cuestión de horas tras la crisis. En muy raras ocasiones, las convulsiones focales pueden manifestarse únicamente con síntomas «negativos» que producen solo hemiparesia u otros déficits neurológicos focales de comienzo agudo. Un antecedente conocido de crisis y los hallazgos del EEG puede ser de gran ayuda. Debería considerarse la neuroimagen urgente en los casos nuevos de crisis focales prolongadas o recurrentes con una paresia de Todd persistente, porque el ictus en los niños a menudo se asocia a crisis epilépticas al inicio.

### INFECCIÓN

Las infecciones cerebrales mortales y tratables, como la meningitis bacteriana y la encefalitis herpética, pueden confundirse con ictus. Sin embargo, el comienzo de los síntomas en la infección primaria del SNC suele ser más gradual y menos focalizado, siendo la fiebre una característica constante. Los niños con meningitis bacteriana están expuestos a riesgo de ictus tanto arterial como venoso.

### DESMIELINIZACIÓN

La encefalomielitis diseminada aguda, el síndrome clínicamente aislado, la esclerosis múltiple y otros cuadros desmielinizantes pueden manifestarse con defectos neurológicos focales agudos. El inicio de los síntomas y la progresión inicial son más graduales comparados con el comienzo del ictus (esto es, de forma característica en horas o días frente a minutos). Los déficits multifocales o la encefalopatía concurrente en el caso de la encefalomielitis diseminada aguda disminuirían la probabilidad de ictus.

### HIPOGLUCEMIA

El descenso agudo de la glucemia puede dar lugar a defectos focales que simulan un ictus. Una hipoglucemia de nueva aparición, en niños por lo demás sanos, es un cuadro infrecuente, pero entre los factores predisponentes están la diabetes insulinodependiente, la insuficiencia suprarrenal, la interrupción de los corticoides o la dieta cetogénica.

### ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA GLOBAL

Los descensos generalizados en la perfusión cerebral pueden dar lugar a áreas focales de infartos cerebrales marginales que, cuando son asimétricos, imitan a formas de ictus por oclusión vascular. La lesión isquémica marginal debería ir acompañada por una hipotensión reconocida o por cuadros que predisponen a hipoperfusión cerebral, como sepsis, deshidratación o disfunción cardíaca. Las manifestaciones clínicas incluyen una disfunción cerebral más generalizada y bilateral comparada con el ictus y la localización anatómica del infarto se sitúa en las zonas marginales bilaterales típicas en lugar de hacerlo en un territorio arterial establecido.

Tabla 619.5

Diagnóstico diferencial de los episodios seudoictales en los niños

TRASTORNO	DISTINCIÓN CLÍNICA DEL ICTUS	DISTINCIÓN MEDIANTE IMAGEN DEL ICTUS
Migraña	Síntomas evolutivos o «en marcha», duración breve, resolución completa, cefalea, antecedentes personales o familiares de migraña	Típicamente normal El infarto migrañoso es infrecuente
Crisis*	Síntomas positivos, la parálisis de Todd es poscomicial y limitada	Normal o puede identificar el origen de las crisis (p. ej., malformación, lesión antigua)
Infección	Fiebre, encefalopatía, comienzo gradual, meningismo	Normal o signos de encefalitis/cerebritis, que son típicamente difusos y bilaterales. El ictus isquémico arterial y la trombosis del seno venoso cerebral pueden aparecer en la meningitis bacteriana
Desmielinización	Comienzo gradual, síntomas multifocales, encefalopatía Neuritis óptica o mielitis transversa acompañante	Lesiones multifocales, aspecto característico (p. ej., parcheado en la encefalomielitis diseminada aguda, ovoide en la esclerosis múltiple), localizaciones típicas (p. ej., pericallosa en la esclerosis múltiple), menos probabilidad de mostrar difusión restringida
Hipoglucemias	Factor de riesgo (p. ej., insulinoterapia), relacionada con las comidas, síntomas sistémicos adicionales	Bilateral, simétrica Puede apreciarse difusión restringida Patrón dominante posterior
Infarto marginal debido a encefalopatía isquémico-hipóxica global	Factor de riesgo (p. ej., hipotensión, sepsis, cardiopatía), déficits bilaterales	Restricción de la difusión bilateral, simétrica en las zonas limítrofes entre las arterias principales (zonas marginales)
Encefalopatía hipertensiva (leucoencefalopatía reversible posterior)	Hipertensión documentada, síntomas visuales bilaterales, encefalopatía	Dominante posterior, lesiones parcheadas que afectan a la sustancia gris y a la blanca; habitualmente sin restricción en difusión
Errores congénitos del metabolismo	Retrasos/regresión previas, enfermedad multiorgánica, perfiles bioquímicos anormales	Las lesiones pueden restringir en difusión, pero de forma bilateral, simétrica, no ajustadas a territorios vasculares establecidos. Cambios en la espectroscopia por RM (p. ej., lactato alto en la miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios seudoictales)
Vestibulopatía	Síntomas limitados a vértigo, desequilibrio (es decir, sin debilidad). Comienzo gradual	Normal
Ataxia cerebelosa aguda	Comienzo súbito, bilateral, simétrico de ataxia posviral	Normal
Canalopatía	Grupo sindrómico de síntomas no localizados a una sola lesión. Comienzo gradual con evolución progresiva	Normal
Hemiplejía alternante	Antecedentes de episodios contralaterales Coreoatetosis/distonía	Normal

\*Las crisis, no obstante, pueden ser el heraldo del inicio de un verdadero ictus.

## ENCEFALOPATÍA HIPERTENSIVA

El síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior se observa en niños con hipertensión, a menudo en el contexto de una elevación aguda de la presión arterial. La afectación se limita selectivamente a las regiones posteriores, lo que posiblemente causa síntomas de disfunción visual cortical bilateral, junto con encefalopatía y crisis epilépticas.

## ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

La miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y los episodios seudoictales (MELAS; v. cap. 616.2) constituyen el ejemplo clásico, aunque otras enfermedades mitocondriales pueden parecerse a un ictus. Las características que están a favor del MELAS incluyen el antecedente de regresión del desarrollo, las lesiones posteriores (y a menudo bilaterales) que no respetan los territorios vasculares en la RM y la elevación del ácido láctico en el suero y en el líquido cefalorraquídeo (en la espectroscopia por RM). A diferencia de estos tipos de «infarto metabólico», los niños con enfermedad de Fabry (v. cap. 631.6), hiperhomocisteinemia y homocistinuria (v. cap. 103.4) corren el riesgo de desarrollar un ictus isquémico verdadero.

## VESTIBULOPATÍA Y ATAXIA

El comienzo agudo de vértigo y/o ataxia puede confundirse con un ictus cerebeloso o del tronco del encéfalo. Puede ser tranquilizadora la realización de pruebas simples a pie de cama de la función vestibular con una función, por lo demás intacta, del tronco del encéfalo. Este diagnóstico diferencial incluye la neuropatía vestibular aguda, la laberintitis vírica y los vértigos

paroxísticos benignos, así como la ataxia cerebelosa aguda y las ataxias episódicas.

## CANALOPATÍAS

Se describen un número creciente de mutaciones de los canales iónicos del sistema nervioso que se caracterizan por defectos neurológicos focales súbitos, simulando por tanto un ictus. Entre ellos están los síndromes migrañosos anteriormente mencionados, así como un listado creciente de ataxias episódicas. Un antecedente familiar sólido debe suscitar la sospecha, pero en la mayoría de los casos se necesitan estudios adicionales.

## HEMIPLEJÍA ALTERNANTE DE LA INFANCIA

La hemiplejía alternante de la infancia se manifiesta típicamente durante la lactancia tardía con episodios intermitentes agudos de hemiplejía que alternan de un lado del cuerpo al otro. La hemiplejía persiste desde minutos hasta semanas y a continuación se resuelve de forma espontánea. En la extremidad hemiparética suele observarse coreoatetosis o movimientos distónicos. Los signos experimentan regresión espontáneamente con el sueño, pero recidivan al despertarse. Los niños afectados también pueden experimentar ataques súbitos de eritema y calor (esto es, rubefacción) o de palidez inusual cutánea durante o de forma separada de los episodios de hemiplejía. Casi todos los individuos afectados padecen algún grado de retraso del desarrollo y de discapacidad intelectual que de forma característica progresa a lo largo del tiempo. Deben realizarse pruebas de neuroimagen, incluida una angiografía, para descartar la enfermedad de moyamoya. La hemiplejía alternante de la infancia está ligada con mutaciones del gen ATP1A3.

## Capítulo 620

# Vasculitis del sistema nervioso central

Sona Narula, Anusha K. Yeshokumar  
y Brenda L. Banwell

Las enfermedades cerebrales inflamatorias mediadas por mecanismos autoinmunitarios son una etiología conocida de síntomas neurológicos y neuropsiquiátricos en niños y adultos. Entre ellas se incluyen la vasculitis primaria del sistema nervioso central (SNC), la vasculitis secundaria del SNC y la encefalitis autoinmunitaria (fig. 620.1; v. cap. 616.4).

La vasculitis primaria del SNC (VPSNC) es la etiología subyacente de un amplio espectro de síntomas neurológicos y psiquiátricos en la infancia. Los criterios característicos de la vasculitis primaria del SNC infantil (VPSNCi) son 1) déficits neurológicos focales y/o difusos y/o síntomas psiquiátricos recién adquiridos en un niño de hasta 18 años, más 2) evidencia angiográfica y/o histológica de vasculitis en ausencia de 3) una afección sistémica subyacente que cause o imite los hallazgos. Dos grandes categorías de VPSNCi se distinguen en función del tamaño predominante del vaso afectado: VPSNCi de vasos de gran/mediano calibre y VPSNCi de vasos de pequeño calibre. La VPSNCi de vasos de gran/mediano calibre se diagnostica por la presencia en la angiografía de características de inflamación de la pared de los vasos, tumefacción y edema de dicha pared, y estenosis luminal como consecuencia. En función de la evolución clínica y de la distribución correspondiente de estenosis de los vasos en el árbol vascular del SNC, los niños con VPSNCi de vasos de gran/mediano calibre se clasifican como un subtipo monofásico no progresivo (VPSNCiNP) o un subtipo progresivo (VPSNCiP). Este último se caracteriza por inflamación crónica progresiva de la pared vascular que afecta a los segmentos proximal y distal de los vasos en uno o ambos hemisferios. Por el contrario, la VPSNCiNP es una enfermedad monofásica; la inflamación vascular se produce según una distribución característica y se limita a los segmentos vasculares proximales de la arteria cerebral anterior y/o media y/o la arteria carótida interna distal de un hemisferio. La VPSNCi de vasos de pequeño calibre (VPSNCiVPC) se considera una enfermedad progresiva; el diagnóstico se confirma mediante biopsias cerebrales porque la angiografía es normal.

La vasculitis secundaria del SNC infantil puede afectar a todos los segmentos de los vasos cerebrales y puede ocurrir en el contexto de infecciones o enfermedades reumáticas o inflamatorias de otro tipo, o deberse a la irritación vascular sistémica o local (tabla 620.1). Las manifestaciones neuropsiquiátricas de la vasculitis secundaria del SNC son las mismas que las de la VPSNC. La vasculitis secundaria del SNC se distingue de la forma primaria, en gran parte, por las manifestaciones de la enfermedad vasculítica sistémica subyacente que no implican al SNC.

## EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia y prevalencia de la VPSNC se desconocen. En el pasado, la mayoría de los niños se diagnosticaba en la autopsia. El mayor conocimiento

por parte de los médicos, los mejores marcadores diagnósticos, unas técnicas de neuroimagen sensibles y las biopsias cerebrales han aumentado drásticamente el número de diagnósticos y han reducido las tasas de mortalidad. El estudio de la epidemiología de la VPSNC sigue siendo complicado: la enfermedad tiene muchas denominaciones, como vasculitis aislada del SNC, vasculitis cerebral transitoria, angiopatía posvaricela y arteriopatía cerebral focal. Además, los niños se diagnostican a menudo con su fenotipo clínico de presentación, como ictus, trastorno del movimiento, psicosis o deterioro cognitivo. Dentro de los fenotipos clínicos, como ictus isquémico arterial o estado epiléptico en niños sin epilepsia preexistente, la VPSNCi se debe considerar una etiología importante.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El diagnóstico de la vasculitis del SNC infantil requiere un alto nivel de sospecha porque cualquier presentación neurológica o psiquiátrica puede deberse a una vasculitis subyacente del SNC. El fenotipo clínico resultante puede proporcionar pistas sobre el tamaño de los segmentos vasculares afectados principalmente y del subtipo de VPSNCi: la mayoría de los niños con VPSNCi de vasos de gran/mediano calibre presentan características de

Tabla 620.1	Causas de vasculitis secundaria del SNC
<b>INFECCIONES VIRALES</b>	
Virus de la varicela-zóster, VIH, virus de la hepatitis C, citomegalovirus, parvovirus B19	
<b>INFECCIONES BACTERIANAS</b>	
<i>Treponema pallidum</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Bartonella henselae</i> , <i>Rickettsia</i> spp.	
<b>INFECCIONES FÚNGICAS</b>	
Aspergilosis, mucormicosis, coccidioidomicosis, candidiasis	
<b>INFECCIONES PARASITARIAS</b>	
Cisticercosis	
<b>VASCULITIS SISTÉMICAS</b>	
Granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss, enfermedad de Behcet, poliarteritis nudosa, púrpura de Schönlein-Henoch, enfermedad de Kawasaki, arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, enfermedad de Degos	
<b>ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONJUNTIVO</b>	
Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, dermatomiositis, enfermedad mixta del tejido conjuntivo	
<b>MISCELÁNEA</b>	
Síndrome de anticuerpos antifosfolípido, linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, neurosarcoïdosis, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad del injerto contra el huésped, endocarditis bacteriana, meningitis bacteriana aguda, vasculitis del SNC inducida por fármacos (cocaína, anfetamina, efedrina, fenilpropanolamina)	

De Salvarani C, Brown Jr RD, Hunder GG: Adult primary central nervous system vasculitis, Lancet 380:767-776, 2012.

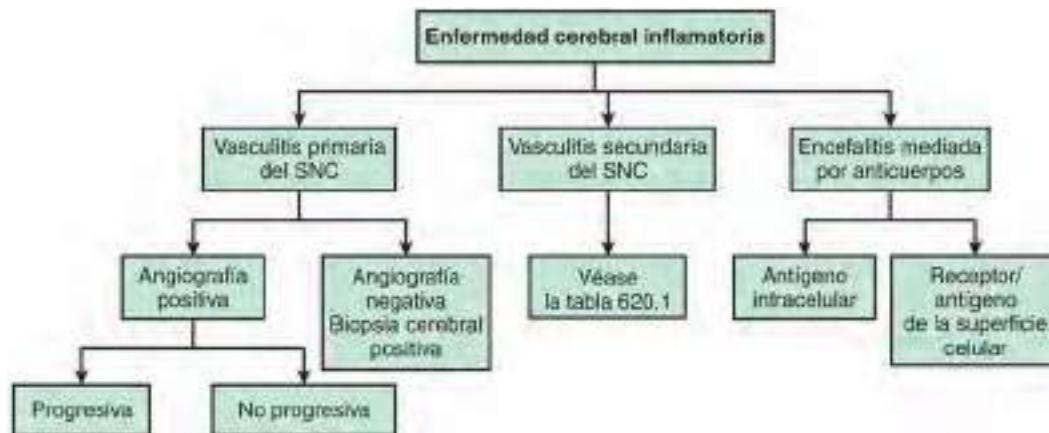


Fig. 620.1 Algoritmo para la clasificación de las vasculitis del SNC dentro del espectro de las enfermedades inflamatorias cerebrales inmunomedidas.

ictus isquémico arterial. Los déficits neurológicos focales, como hemiparesia, parálisis facial, afasia o cualquier otro déficit específico de la motricidad gruesa o fina, pueden deberse a la inflamación de vasos de gran calibre que cause estenosis y una disminución del aporte sanguíneo a áreas funcionales específicas del cerebro. Al principio, estos déficits focales aparecen y desaparecen; incluso pueden resolverse brevemente sin intervención terapéutica, por lo que pueden pasarse por alto fácilmente. Las cefaleas pueden ser un síntoma de la enfermedad vascular y se describen con frecuencia en la VPSNCi. La aparición reciente de una cefalea en niños sin antecedentes familiares de migraña puede ser una pista diagnóstica. La disfunción cognitiva en la VPSNCi a menudo consta de pérdida de la función ejecutiva superior, dificultades de concentración, problemas de memoria y aprendizaje, conducta atípica o cambios de personalidad, así como pérdida de control social y emocional. Las crisis epilépticas son un sello distintivo de la VPSNCiVPC, ya que más del 80% de los niños con VPSNCiVPC debutan con crisis. A menudo hay una desconexión entre la presentación clínica y los hallazgos electroencefalográficos del niño. En muchos centros, el estado epiléptico refractario se identifica cada vez más como fenotipo de presentación de la VPSNCiVPC. La neuritis óptica y la enfermedad de la médula espinal también se observan en la VPSNCiVPC.

Los síntomas constitucionales de fiebre o fatiga pueden apuntar hacia una enfermedad sistémica subyacente que cause una vasculitis secundaria del SNC. Todos los niños con vasculitis del SNC sospechada o confirmada requieren una evaluación cuidadosa para descartar una enfermedad sistémica asociada.

## DIAGNÓSTICO

El primer paso consiste en considerar la vasculitis como posible etiología de los déficits neurológicos y/o síntomas psiquiátricos recién adquiridos ([tabla 620.2](#)). La probabilidad de que se trate de una vasculitis del SNC en general y de un subtipo específico de vasculitis del SNC en particular depende de las características demográficas del paciente, de los síntomas/signos del SNC y no SNC de la presentación clínica, de los síntomas precedentes y del modo de inicio de la enfermedad. La VPSNCiVPC se observa con más frecuencia en niñas de cualquier edad, mientras que la VPSNCi de vasos de gran/mediano calibre tiene un predominio masculino claro. Las crisis comiciales son un sello distintivo de la VPSNCiVPC, mientras que los ictus a menudo reflejan inflamación de los vasos de gran/mediano calibre. Los marcadores de laboratorio de vasculitis suelen ser la proteína C-reactiva, la velocidad de sedimentación globular y el hemograma completo, pero los marcadores inflamatorios carecen de sensibilidad y especificidad en la VPSNCi, sobre todo cuando el SNC se ve afectado de forma aislada. Más del 50% de los niños con VPSNCi de vasos de gran/mediano calibre tiene marcadores inflamatorios normales en el momento del diagnóstico. Por el contrario, la mayoría de los niños con VPSNCiVPC presenta una elevación de leve a moderada de dichos marcadores. El antígeno del factor de von Willebrand, una proteína derivada de las células endoteliales, se ha propuesto como biomarcador de vasculitis, pues se correlaciona estrechamente con la actividad de la enfermedad en la VPSNCi. Puede ser especialmente importante distinguir la VPSNCiVPC de las enfermedades desmielinizantes. El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra anomalías hasta en el 90% de los pacientes con VPSNCiVPC y en menos de la mitad de los pacientes con VPSNCi de vasos de gran/mediano calibre. Dentro de este último grupo, los niños con el subtipo progresivo tienen mayor probabilidad de presentar anomalías en el LCR, como presión de apertura alta, elevación del recuento de células en el LCR (por lo general, con predominio de linfocitos) y elevación de las proteínas en el LCR. Las bandas oligoclonales se observan en el 20% de los niños con VPSNCiVPC. Pocas veces se detectan en otros subtipos. La encefalitis autoinmunitaria (v. cap. 616.4) es uno de los diagnósticos diferenciales clave de la VPSNCiVPC.

Las pruebas de neuroimagen son una modalidad diagnóstica muy útil para la VPSNCi. Las lesiones parenquimatosas pueden ser de tipo inflamatorio o isquémico, y se visualizan mejor mediante RM, incluidas las secuencias T2/inversión-recuperación con atenuación de fluidos (FLAIR) y las imágenes potenciadas en difusión ([fig. 620.2](#)). Las lesiones del SNC en niños con VPSNCi de vasos de gran/mediano calibre son, predominantemente, de tipo isquémico y se restringen a grandes territorios vasculares. Por el contrario, las lesiones que se observan en la RM en niños con VPSNCiVPC no se limitan a los principales territorios vasculares; las lesiones son, principalmente, inflamatorias y pueden realzar con contraste. En este subtipo se observa con frecuencia un realce meníngeo focal o generalizado si las pruebas de imagen se realizan antes del tratamiento inmunosupresor.

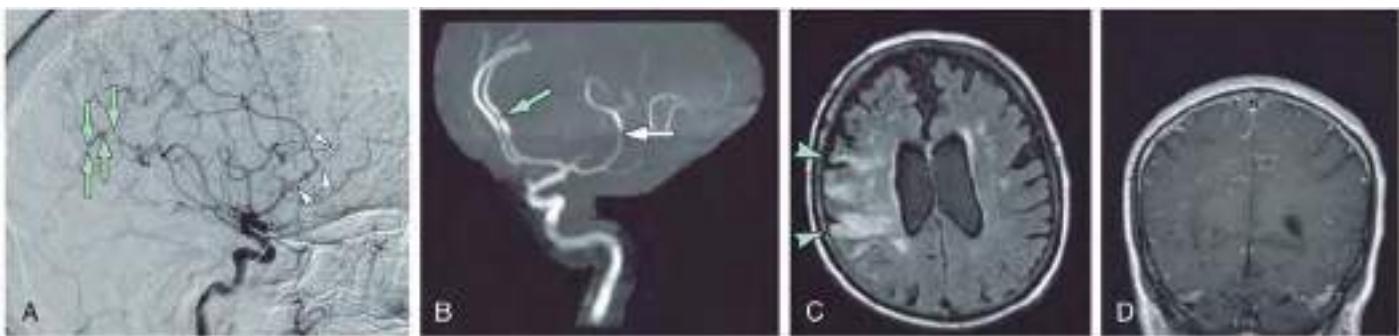
La evidencia de estenosis vascular confirma el diagnóstico de los subtipos de VPSNCi de vasos de gran/mediano calibre; no se requieren biopsias cerebrales. Se puede obtener información importante sobre la actividad de

**Tabla 620.2**

Evaluación diagnóstica propuesta de la sospecha de vasculitis primaria del SNC infantil

1. Evaluación clínica: síntoma o déficit recién adquirido en un niño previamente sano
  - Déficit neurológico focal: hemiparesia, hemianestesia, afasia, ataxia, anomalía de los movimientos, parestesia, parálisis facial, pérdida de visión, síntomas de la médula espinal, otros
  - Crisis epilépticas o estado epiléptico (refractario)
  - Déficit neurológico difuso, incluido el deterioro cognitivo con pérdida de las funciones ejecutivas superiores, dificultades de concentración, problemas de aprendizaje o de memoria, cambios de conducta o de personalidad, pérdida de habilidades sociales o del control emocional/de impulsos, otros
  - Cefaleas
  - Síntomas de meningitis, anomalías del nivel de conciencia
  - Síntomas psiquiátricos, incluidas las alucinaciones
- Enfoque del diagnóstico diferencial:
  - Enfermedad subyacente de la que se sepa que causa, se asocia o simula una vasculitis del SNC: comprobar todas las características clínicas potenciales
2. Pruebas de laboratorio
  - Marcadores inflamatorios sanguíneos: proteína C-reactiva, velocidad de sedimentación globular y hemograma completo
  - Marcadores endoteliales: antígeno del factor de von Willebrand (FvW)
  - Marcadores inflamatorios en el líquido cefalorraquídeo (LCR): presión de apertura, recuento celular, proteína, bandas oligoclonales
- Enfoque del diagnóstico diferencial:
  - Infecciones/inflamación postinfecciosa: cultivos, serologías, tinción de Gram
  - Encefalitis autoinmunitaria: comprobar los anticuerpos antineuronales en el LCR y la sangre
  - Inflamación sistémica/enfermedad reumática: marcadores de laboratorio característicos, como el complemento, autoanticuerpos
  - Enfermedades tromboembólicas: perfil procoagulante
3. Pruebas de neuroimagen
  - Imagen parenquimatosa mediante RM:
  - Lesiones inflamatorias: secuencias T2/inversión-recuperación con atenuación de fluidos más contraste con gadolinio (realce de la lesión)
  - Lesiones isquémicas: imágenes potenciadas en difusión/mapa del coeficiente de difusión aparente
  - Pruebas de imagen vasculares
4. Biopsia cerebral

la enfermedad a partir de los estudios con gadolinio de la pared vascular. Dicha pared de un vaso cerebral inflamado en los subtipos de VPSNCi activa de vasos de gran/mediano calibre está engrosada y realza con el contraste. También puede ser útil la captación de la pared vascular para valorar la evolución de la actividad de la enfermedad. La angiografía convencional, en comparación con la angiorresonancia, tiene mayor sensibilidad para la detección de estenosis vascular en los segmentos vasculares distales, la circulación posterior y en niños muy pequeños. Las pruebas de imagen de la pared vascular suelen ser normales en niños con VPSNCiVPC, lo que a veces obliga a realizar una biopsia cerebral para establecer el diagnóstico definitivo. Los estudios del flujo sanguíneo regional o las pruebas terapéuticas con fármacos antiinflamatorios o inmunosupresores son alternativas no quirúrgicas que no proporcionan información diagnóstica específica. Las biopsias deben dirigirse a las áreas funcionales de bajo riesgo identificadas en la RM. En el contexto clínico apropiado, las biopsias de zonas no lesionales tienen un alto rendimiento para confirmar el diagnóstico de VPSNCiVPC. Los hallazgos característicos en la VPSNCiVPC son un infiltrado intramural y/o perivascular por células mononucleares, los signos de activación endotelial y la activación de astrocitos reactivos. La gliosis y la desmielinización perivascular son datos característicos de la enfermedad de larga evolución. También se han descrito lesiones hemorrágicas. Los hallazgos que suelen observarse en la VPSNCi en adultos, como los granulomas o la necrosis de la pared vascular, pocas veces aparecen en niños con VPSNCiVPC. En los niños, el rendimiento diagnóstico de la biopsia cerebral se ha comunicado hasta en el 70%. El rendimiento diagnóstico puede mejorar si la biopsia incluye las meninges y sustancia gris y blanca,



**Fig. 620.2** Pruebas de imagen en pacientes con vasculitis primaria del SNC. **A**, Angiografía cerebral que muestra estenosis y dilatación alternantes de la arteria cerebral media (flechas) y de la arteria cerebral anterior (puntas de flecha). **B**, Angiografía por RM cerebral que muestra una estenosis de un segmento corto de la arteria cerebral anterior (flecha verde) y una estenosis de la arteria cerebral media distal (flecha blanca). **C**, RM en secuencia de inversión-recuperación con atenuación de fluidos que muestra una gran anomalía en el hemisferio cerebral derecho compatible con isquemia (puntas de flecha). **D**, La RM muestra un realce leptomenígeo difuso, asimétrico, nodular y lineal, con una afectación solo ligera de la duramadre. (De Salvarani C, Brown Jr RD, Hunder GG: Adult primary central nervous system vasculitis, Lancet 380:767-776, 2012, Fig 2.)

**Tabla 620.3** Características de la vasculitis primaria del SNC y del síndrome de vasoconstricción cerebral reversible

	VPSNC	SVCR
Factor precipitante	Ninguno	Inicio en el posparto o después de la exposición a sustancias vasoactivas
Inicio	Evolución progresiva más insidiosa	Inicio agudo seguido de evolución monofásica
Cefaleas	Crónicas y progresivas	Agudas, tipo «en estallido»
Hallazgos en el LCR	Anomalías (leucocitosis e hiperproteinorraquia)	Normales o casi normales
RM	Anomalías en casi todos los pacientes	Normal en el 70% de los pacientes
Angiografía	Possiblemente normal; de lo contrario, anomalías difusas que son indistinguibles del SVCR; las estenosis arteriales irregulares y asimétricas o múltiples oclusiones son más sugestivas de VPSNC; las anomalías podrían ser irreversibles	Siempre anormal, aspecto en rosario de las arterias cerebrales; las anomalías son reversibles en 6-12 semanas
Biopsia cerebral	Vasculitis	Sin cambios vasculíticos
Tratamiento farmacológico	Prednisona con o sin agentes citotóxicos	Nimodipino

LCR, líquido cefalorraquídeo; SVCR, síndrome de vasoconstricción cerebral reversible; VPSNC, vasculitis primaria del SNC.

De Salvarani C, Brown Jr RD, Hunder GG: Adult primary central nervous system vasculitis, Lancet 380:767-776, 2012, Table 2.

y si se realiza antes de iniciar la inmunosupresión. En adultos, un estudio reciente observó que el rendimiento diagnóstico de las biopsias para una VPSNC era del 11%, observándose un diagnóstico alternativo identificado en alrededor del 30% de los casos. En este estudio, las biopsias más pequeñas y los procedimientos cerrados eran diagnósticos con menor probabilidad y se producían complicaciones relacionadas con la biopsia en el 16% de los pacientes.

Se deben tener en cuenta los trastornos que pueden aparecer en adolescentes y adultos jóvenes, y que producen el síndrome de vasoconstricción reversible. Entre ellos se incluyen la migraña, el vasoespasmo inducido por fármacos y la angiopatía del posparto. Diferenciar la vasculitis es importante para el tratamiento y el pronóstico (tabla 620.3).

## TRATAMIENTO

Los corticoides son el pilar del tratamiento inmunosupresor agudo de la VPSNCi. Inicialmente suele administrarse un tratamiento i.v. corto. El tratamiento antitrombótico también es importante, sobre todo en los subtipos de VPSNCi de gran/mediano calibre, porque los niños tienen un riesgo elevado de eventos isquémicos recidivantes. Se deberían plantear diferentes regímenes terapéuticos para los distintos subtipos de VPSNCi. La VPSNCi no progresiva es una enfermedad inflamatoria monofásica que presenta el mayor riesgo de pronóstico neurológico desfavorable. La inflamación de la pared vascular provoca estenosis proximal intensa y un riesgo alto de recurrencia de ictus. Se suelen administrar ciclos cortos de corticoides en dosis altas, seguidos de un ciclo de 6-12 semanas de esteroides orales en dosis descendente. No suelen utilizarse agentes inmunosupresores de segunda línea. Todos los niños requieren tratamiento antitrombótico, aunque no existe un régimen unificado. Muchos centros utilizan inicialmente heparina de bajo peso molecular seguida de un tratamiento antiplaquetario a largo plazo. Cuando se realiza una nueva prueba de imagen de seguimiento a los 3 meses, los niños deben mostrar una estabilidad o mejoría de la enfermedad vascular, no debe haber nuevos segmentos vasculares afectados ni

tampoco evidencia de realce de la pared con el contraste. En ese momento, el tratamiento inmunosupresor suele interrumpirse y solo se mantienen los agentes antiplaquetarios.

La VPSNCi y la VPSNCiVPC progresivas se consideran subtipos de vasculitis progresivas crónicas que requieren un ciclo prolongado de inmunosupresión combinada. Inicialmente se utilizan los corticoides a dosis altas seguidos de corticoides orales a largo plazo con una reducción lenta de la dosis. Muchos centros utilizan un protocolo de inducción-mantenimiento añadiendo ciclofosfamida i.v. a los corticoides (durante 6 meses), seguida de micofenolato mofetilo u otros agentes de segunda línea orales durante el tratamiento de mantenimiento (generalmente, 18 meses). Además, hay estudios observacionales emergentes que sugieren la eficacia del rituximab como el tratamiento inicial de inducción. El tratamiento sintomático es esencial, incluidos los antiepilepticos o los fármacos psicotrópicos si es necesario. El tratamiento de soporte consiste en protección del tejido óseo con calcio y vitamina D, la profilaxis contra la neumonía por *Pneumocystis* y protección de la mucosa gástrica según se precise.

## PRONÓSTICO

La mortalidad de la VPSNCi ha mejorado significativamente. En la VPSNCi, se piensa que el riesgo de recurrencia de ictus es alto en pacientes en los que se observa una progresión de la imagen vascular a los 12 meses (sobre todo si ha habido progresión y mejoría al mismo tiempo en diferentes vasos).

Algunos protocolos terapéuticos de la VPSNCiVPC se asocian a buenos resultados, definidos como la ausencia de déficits neurológicos funcionales en dos terceras partes de los niños. Los niños que presentan un estado epiléptico y VPSNCiVPC tienen el peor resultado cognitivo. Es ideal la asistencia multidisciplinaria que implique neurología, reumatología, hematología y rehabilitación, ya que puede mejorar la evolución.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 621

## Infecciones del sistema nervioso central

Andrew B. Janowski y David A. Hunstad

La infección del sistema nervioso central (SNC) es una causa significativa de morbilidad y de mortalidad en niños. La identificación de infecciones del SNC puede ser complicada para los clínicos porque los síntomas son inespecíficos en los lactantes más pequeños y un diagnóstico diferido o erróneo contribuye a las tasas de morbilidad y mortalidad asociadas a estas enfermedades. Durante las tres últimas décadas, la implementación de vacunas conjugadas múltiples ha reducido en gran medida la incidencia de infección bacteriana del SNC. No obstante, las infecciones víricas continúan siendo una causa significativa de patología del SNC, además de patógenos bacterianos atípicos, hongos y parásitos que también contribuyen a un número más pequeño de casos de infecciones del SNC pediátricas.

Si no tenemos en cuenta la etiología, muchos de los pacientes con una infección aguda del SNC tienen unas manifestaciones clínicas similares. Los **síntomas frecuentes** incluyen cefalea, náuseas, vómitos, anorexia, fotofobia, inquietud, alteración del nivel de conciencia e irritabilidad. Los **signos más habituales** de infección del SNC, incluyen fiebre, dolor y rigidez cervical, signos neurológicos focales, crisis epilépticas, obnubilación y coma. La gravedad y constelación de los signos están determinadas por las interacciones del huésped y el agente patógeno, y la región afectada del SNC.

Históricamente, la infección del SNC ha sido clasificada según el tejido afectado. Una meningitis describe una afectación principal de las meninges, mientras que la encefalitis indica una afectación parenquimatosa cerebral. Sin embargo, estos límites anatómicos pueden ser indistinguibles durante una infección y los pacientes pueden mostrar evidencia de una afectación tanto meníngea como parenquimatosa. Términos como meningoencefalitis pueden describir mejor infecciones difusas del SNC por agentes patógenos como virus. El absceso cerebral es el ejemplo más común de una infección focal del SNC (v. cap. 622).

El diagnóstico de una infección difusa del SNC depende de una combinación de neuroimagen y análisis completo del líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante cultivo, PCR y métodos serológicos. A la espera de muchas de estas pruebas, los estudios estándar del LCR aportan datos iniciales que ayudan a diferenciar infecciones bacterianas de las víricas. La **tabla 621.1** aporta una revisión de las anomalías características del LCR en diferentes trastornos del SNC.

Tabla 621.1 Hallazgos en el líquido cefalorraquídeo en los trastornos del sistema nervioso central

ENFERMEDAD	PRESIÓN (cmH <sub>2</sub> O)	LEUCOCITOS (mm <sup>3</sup> )	PROTEÍNAS (mg/dl)	GLUCOSA (mg/dl)	COMENTARIOS
Normal	<28	<5, ≥75% linfocitos En neonatos: <20	20-45	>50 (o 75% de la glucemia)	
<b>FORMAS FRECUENTES DE MENINGITIS</b>					
Meningitis bacteriana aguda	Generalmente elevada	100-10.000 o más; generalmente, 300-2.000; predominan los PMN	Generalmente, 100-500	Disminuida, generalmente, <40 (o <50% de la glucosa sérica)	Microorganismos detectables en Gram y aislados en el cultivo
Meningitis bacteriana parcialmente tratada	Normal o elevada	5-10.000; generalmente, PMN, pero pueden predominar las células mononucleares si ha sido parcialmente tratada durante un largo periodo de tiempo	Generalmente, 100-500	Normal o disminuida	Microorganismos detectables en Gram El tratamiento parcial puede esterilizar el LCR. Ensayos basados en PCR pueden detectar ADN bacteriano
Meningitis o meningoencefalitis víricas	Normal o ligeramente elevada	Raro >1.000 células. La encefalitis equina oriental y la coriomeningitis linfocitaria pueden presentar un recuento celular de varios miles. PMN precoces, pero predominio de mononucleares durante la mayor parte de la evolución	Generalmente, 50-200	Generalmente, normal; puede disminuir a <40 en algunas infecciones víricas, sobre todo en la parotiditis (15-20% de los casos)	La encefalitis por el VHS se sospecha por crisis convulsivas focales o por hallazgos focales en la RM o en el EEG. La mayoría de los arbovirus se detectan por serología. La mayoría del resto se detectan por PCR en el LCR
<b>FORMAS INFRECUENTES DE MENINGITIS</b>					
Meningitis tuberculosa	Generalmente, elevada	10-500; precozmente, PMN, pero los linfocitos predominan a lo largo de la mayor parte de la evolución	100-3.000; pueden ser más elevadas en presencia de bloqueo	<50 en la mayoría de los casos; disminuye con el tiempo si no se instaura tratamiento	Los microorganismos ácido-alcohol resistentes raramente se observan en la tinción. Se requieren volúmenes grandes de LCR para recuperar los organismos. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> puede detectarse mediante la PCR en el LCR
Meningitis fungica	Generalmente elevada	5-500; PMN precozmente, pero las células mononucleares predominan durante la mayor parte de la evolución. A la meningitis criptocócica le puede faltar pleocitosis. La meningitis coccidiode puede tener eosinofilia	25-500	<50; disminuye con el tiempo si no se instaura tratamiento	Puede observarse la formación de levaduras. Los organismos pueden recuperarse mediante cultivo. El antígeno criptocócico (en el LCR y el suero) puede ser positivo en la infección criptocócica
Sífilis (aguda) y leptospirosis	Generalmente, elevada	50-500; predominan los linfocitos	50-200	Generalmente, normal	Serología en el LCR positiva. Las espiroquetas no son demostrables mediante tinción ni cultivo; el examen en campo oscuro puede ser positivo

**Tabla 621.1** Hallazgos en el líquido cefalorraquídeo en los trastornos del sistema nervioso central (cont.)

ENFERMEDAD	PRESIÓN (cmH <sub>2</sub> O)	LEUCOCITOS (mm <sup>3</sup> )	PROTEÍNAS (mg/dl)	GLUCOSA (mg/dl)	COMENTARIOS
Meningoencefalitis amebiana ( <i>Naegleria</i> )	Elevada	1.000-10.000 o más; predominan los PMN	50-500	Normal o ligeramente disminuida	Las amebas móviles pueden observarse mediante microscopía de gota del LCR
<b>ABSCESOS CEREBRALES Y FOCOS PARAMENÍNGEOS</b>					
Absceso cerebral	Generalmente, elevada	5-200; LCR raramente acelular; predominan linfocitos; si el absceso se abre al ventrículo, predominan PMN y el recuento celular puede alcanzar >100.000	75-500	Normal a menos que el absceso se abra al sistema ventricular	Cultivos positivos solo en el 24% de los casos a menos que el absceso se abra al sistema ventricular
Empiema subdural	Generalmente, elevada	100-5.000; predominan los PMN	100-500	Normal	No microorganismos en tinción ni cultivo a menos que exista meningitis; los microorganismos se detectan mediante punción del líquido subdural
Absceso epidural cerebral	Normal o ligeramente elevada	10-500; predominan los linfocitos	50-200	Normal	No se observan microorganismos en la tinción ni el cultivo
Absceso epidural espinal	Generalmente, baja, con bloqueo espinal	10-100; predominan los linfocitos	50-400	Normal	No se observan microorganismos en la tinción ni el cultivo
Química (fármacos, quistes dermoides, contraste de mielografía)	Generalmente, elevada	100-1.000 o más; predominan los PMN	50-100	Normal o ligeramente disminuida	Pueden observarse células epiteliales en el LCR mediante el uso de luz polarizada en algunos niños con dermoides rotos
<b>CAUSAS NO INFECCIOSAS</b>					
Sarcoidosis	De normal a ligeramente elevada	0-100; mononucleares	40-100	Normal	Sin hallazgos específicos
Lupus eritematoso sistémico con afectación del SNC	Ligeramente elevada	0-500; generalmente, predominan los PMN; pueden estar presentes linfocitos	100	Normal o ligeramente disminuida	No microorganismos en la tinción ni el cultivo. Anticuerpos antineuronales y antiproteína P ribosomal positivos en LCR
Tumor, leucemia	Desde poco elevada hasta muy alta	0-100 o más; mononucleares o células blásticas	50-1.000	Normal o disminuida (20-40)	La citología puede ser positiva
Encefalomielitis aguda diseminada	Normal o elevada	~100 linfocitos	Normal o elevada	Normal	La RM ayuda en el diagnóstico
Encefalitis autoinmunitaria	Normal	~100 linfocitos	Normal o elevada	Normal	Anticuerpos anti-NMDAR positivos (el LCR es más sensible que el suero)

EEG, electroencefalograma; LCR, líquido cefalorraquídeo; NMDAR, receptor de N-metil-D-aspartato; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; PMN, neutrófilos polimorfonucleares; VHS, virus del herpes simple.

## 621.1 Meningitis bacteriana aguda después del periodo neonatal

Andrew B. Janowski y David A. Hunstad

### EPIDEMIOLOGÍA

Uno de los principales factores de riesgo de meningitis bacteriana es la ausencia de inmunidad previa a agentes patógenos y serotipos específicos, que se refleja en la incidencia más alta de meningitis en lactantes más pequeños. Otros factores de riesgo adicional incluyen colonización reciente por bacterias patógenas, estar en contacto estrecho con otras personas (en el hogar, guarderías, residencias universitarias, barracones militares) que tienen enfermedad invasiva causada por *N. meningitidis* o *H. influenzae* de tipo b, hacinamiento, pobreza, raza negra o indios norteamericanos, y sexo masculino. El modo de transmisión de estos patógenos es por contacto interpersonal a través de las secreciones o gotitas de las vías respiratorias. El riesgo de meningitis es mayor en los lactantes y en niños pequeños con bacteriemia oculta; el riesgo es mayor para el meningococo (85 veces) y el *H. influenzae* de tipo b (12 veces) en comparación con el neumococo.

Las poblaciones americanas nativas y los esquimales exhiben una incidencia más alta de meningitis bacteriana porque estas poblaciones tienen alterada la producción de inmunoglobulinas en respuesta a los agentes patógenos encapsulados. Las deficiencias del sistema del complemento (C5-C8) se asocian a infecciones meningocócicas recurrentes y los defectos del sistema de la propredina se relacionan con un riesgo significativo de enfermedad meningocócica letal. La disfunción esplénica (p. ej., en la anemia de células falciformes) o la asplenía (debida a traumatismo o defecto congénito) se asocian a un riesgo elevado de meningitis neumocócica,

por *H. influenzae* de tipo b, y a sepsis y meningitis meningocócica. Los déficits de linfocitos T (congénitos o adquiridos por quimioterapia, SIDA o neoplasias malignas) se asocian a mayor riesgo de infecciones del SNC por *Listeria monocytogenes*.

El riesgo de meningitis neumocócica está aumentado en niños con una fistula congénita o adquirida de LCR a través de una barrera mucocutánea, como un seno dural lumbar, defectos craneales o faciales de la línea media (lámina cribosa), fistulas del oído medio (lámina del pie del estribo) o del oído interno (ventana oval, conducto auditivo interno, acueducto coclear) o las fistulas del LCR a través de una rotura de las meninges tras una fractura craneal basal o en otro lugar. El riesgo de meningitis bacteriana neumocócica ha aumentado tradicionalmente en más de 30 veces en niños con implantes cocleares, aunque los avances en el diseño de los implantes han reducido este riesgo. El seno dérmico lumbosacro y el mielomeningocele están relacionados con meningitis bacteriana estafilocócica, anaeróbica y con meningitis por agentes gramnegativos entéricos. Las infecciones de las derivaciones del LCR aumentan el riesgo de meningitis debida a *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus* spp. (*Staphylococcus aureus* y especies coagulasa-negativas), *Propionibacterium* spp. y otras bacterias de virulencia menor que típicamente colonizan la piel.

### ***Streptococcus pneumoniae***

Véase también el capítulo 209.

Aunque se ha reducido la incidencia de meningitis neumocócica, *S. pneumoniae* continúa siendo el patógeno identificado con más frecuencia en meningitis bacteriana en Estados Unidos y en otros países que han adoptado estrategias de vacunación similares. La vacuna neumocócica conjugada heptavalente (PCV7) se introdujo en el calendario vacunal rutinario de Estados Unidos en el año 2000 y contenía los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F, responsables del ~85% de las infecciones neumocócicas invasivas en el país. Se siguió de un descenso drástico de las tasas de meningitis neumocócica, desde 8,2 casos por 100.000 en 1998-1999 hasta 0,59 casos por 100.000 en 2004-2005. También se identificaron descensos similares en otras naciones que introdujeron esta vacuna. Sin embargo, se observó un aumento de la incidencia de enfermedad invasiva causada por serotipos no contenidos en la vacuna original, conocido como reemplazo de serotipo. Como resultado, en 2010 se autorizó en Estados Unidos una vacuna conjugada neumocócica 13-valente (PCV13), que contiene los serotipos de PCV7 más los serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A. Los datos de vigilancia poscomercialización sugieren que la tasa de infecciones neumocócicas invasivas ha disminuido aún más, aunque los datos son discrepantes. Basados en los datos del sistema de vigilancia bacteriano activo de los CDC, la incidencia de infecciones neumocócicas invasivas ha caído desde 142,9 por 100.000 niños menores de 1 año en 1977 hasta 15,9 por 100.000 niños menores de 1 año en 2014. Los niños con asplenia anatómica o funcional secundaria a enfermedad de células falciformes y aquellos infectados por el VIH tienen una frecuencia de infección 20-100 veces mayor que los niños sanos durante los 5 primeros años de vida. Otros factores de riesgo para contraer meningitis neumocócica son padecer otitis media, mastoiditis, sinusitis o neumonía, otorrea, o rinorrea de LCR, la presencia de un implante coclear e inmunosupresión.

### ***Neisseria meningitidis***

Véase también el capítulo 218.

Hay seis serogrupos de meningococo, A, B, C, X, Y y W-135, responsables de la enfermedad invasiva en el ser humano. La meningitis meningocócica puede ser esporádica o aparecer en forma de epidemias mayores, particularmente en el cinturón africano de la meningitis, donde el serogrupo A representa el 80-95% de los brotes. En Estados Unidos, el serogrupo B es la causa más frecuente de meningitis en lactantes y también es una causa de brotes en campus universitarios. Los casos meningocócicos son más frecuentes en invierno y primavera, probablemente debido a asociaciones con infecciones virales, incluida la gripe. Los portadores nasofaríngeos de *N. meningitidis* se dan en el 1-15% de los adultos. La mayoría de las infecciones de los niños se adquieren a través de un contacto en una guardería, de un familiar adulto colonizado o de un paciente con enfermedad meningocócica. La colonización puede durar semanas o meses; la colonización reciente pone a los niños pequeños no inmunizados en situación de alto riesgo de contagio de la meningitis. La incidencia de aparición de la enfermedad en asociación con un caso índice en la familia es del 1%, frecuencia que equivale a 1.000 veces el riesgo en la población general. El riesgo de casos secundarios por contacto en guarderías es cercano a 1/1.000. Los niños menores de 5 años tienen una tasa mayor de infección meningocócica y se produce un segundo pico de incidencia en personas entre los 15 y los 24 años. Los estudiantes universitarios de primer año que comparten habitación tienen mayor incidencia de infección en

comparación con la muestra de personas de la misma edad que no van a la universidad.

### ***Haemophilus influenzae* de tipo b**

Véase también el capítulo 221.

Antes de la vacunación generalizada contra *H. influenzae* de tipo b en Estados Unidos, alrededor del 70% de los casos de meningitis bacterianas que se observaban entre el primero y el quinto año de vida eran causadas por este patógeno. Las infecciones invasivas aparecían en lactantes de entre 2 meses y 2 años; la incidencia máxima era a los 6-9 meses y el 50% de los casos aparecía durante el primer año de vida. El riesgo en los niños era mucho mayor cuando estaban en contacto con familiares o en guarderías donde estaban expuestos a pacientes con enfermedad por *H. influenzae* de tipo b. Actualmente, muchos residentes de pediatría en Estados Unidos probablemente nunca tratarán a un paciente con enfermedad invasiva por *H. influenzae* de tipo b debido al éxito de las campañas de vacunación. Asimismo, los esfuerzos para una vacunación global han conducido a un descenso notable en la incidencia de esta enfermedad. Los individuos incompletamente vacunados, los que viven en países subdesarrollados que no son vacunados y aquellos con una débil respuesta inmunológica a la vacuna (p. ej., niños infectados por VIH) siguen teniendo riesgo de meningitis por *H. influenzae* de tipo b.

## **ANATOMÍA PATOLÓGICA Y FISIOPATOLOGÍA**

Pueden identificarse varios cambios patológicos generales en casos de meningitis. Se puede producir un exudado meníngeo purulento de espesor variable alrededor de las venas cerebrales, los senos venosos, la convexidad del cerebro, el cerebelo y en los surcos, las cisuras de Silvio, las cisternas basales y la médula espinal. Se puede encontrar una ventriculitis con bacterias y células inflamatorias en el líquido ventricular (más frecuentemente en neonatos), además de colecciones subdurales y empiema. También pueden existir infiltrados inflamatorios perivasculares, con una rotura de la membrana epidérmica. En la autopsia se han descrito cambios cerebrales vasculares y parenquimatosos, que incluyen infiltrados de polimorfonucleares que se extienden a la región subintimal de las arterias y las venas pequeñas, vasculitis, trombosis de venas corticales pequeñas, oclusión de los grandes senos venosos, arteritis necrosante que produce hemorragia subaracnoidea y necrosis cortical cerebral en ausencia de trombosis identificable. Una secuela frecuente es el infarto cerebral por oclusión vascular debida a inflamación, vasoespasmo y trombosis. El tamaño del infarto puede ser microscópico o puede afectar hasta todo un hemisferio.

La inflamación de los nervios y las raíces espinales produce signos meníngeos, y la inflamación de los nervios craneales puede dar lugar a neuropatías de los nervios ópticos, oculomotores, faciales y auditivos. El aumento de la presión intracranial (PIC) también produce una parálisis del nervio oculomotor debido a la compresión del nervio por el lóbulo temporal durante la herniación tentorial. La parálisis del nervio motor ocular externo puede no ser debida a aumento de la PIC.

El **aumento de la PIC** se debe a la muerte celular (edema cerebral citotóxico), al aumento de la permeabilidad vascular capilar inducido por las citocinas (edema cerebral vasogénico) y al aumento de la presión hidrostática (edema cerebral intersticial) tras la obstrucción de la reabsorción del LCR en las vellosidades aracnoideas o a la obstrucción del flujo del LCR desde los ventrículos. La PIC puede superar los 30 cmH<sub>2</sub>O; por ello, la perfusión cerebral puede estar comprometida si la presión de perfusión cerebral (presión arterial media menos PIC) es menor de 50 mmHg debido a hipotensión sistémica. Se puede producir un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) causando una retención excesiva de agua, lo que incrementa potencialmente el riesgo de elevar la PIC (v. cap. 575). La hipotonía de los espacios extracelulares cerebrales puede causar edema citotóxico con tumefacción y lisis celular. No suele producir herniación transtentorial ni a través de la hoz del cerebelo porque el aumento de PIC se transmite a todo el espacio subaracnoideo y existe poco desplazamiento estructural. Es más, aunque la fontanela permanezca abierta, no siempre evita el riesgo de un incremento de la PIC.

El paciente puede tener **hidrocefalia**, debido a una complicación aguda de la meningitis bacteriana debido a un engrosamiento adhesivo de las vellosidades aracnoideas alrededor de las cisternas en la base del cerebro. Por tanto, este engrosamiento conduce a una interferencia en la reabsorción normal del LCR y al desarrollo de hidrocefalia. Con menor frecuencia se desarrolla una hidrocefalia obstructiva tras una fibrosis y gliosis del acueducto cerebral o de los agujeros de Luschka y de Magendie.

La **elevación de las proteínas en el LCR** se debe, en parte, al aumento de la permeabilidad vascular de la barrera hematoencefálica y a la pérdida de líquido rico en albúmina que atraviesa el espacio subdural

desde los capilares y las venas. La trasudación continuada puede causar acumulaciones subdurales que se suelen encontrar en la fase final de la meningitis bacteriana aguda. La **hipoglucorraquia** (reducción de los niveles de glucosa en el LCR) se debe a una alteración del transporte de glucosa por el tejido cerebral.

La lesión de la corteza cerebral puede estar causada por los efectos focales o difusos de la oclusión vascular (infarto, necrosis, acidosis láctica), hipoxia, invasión bacteriana (cerebritis), encefalopatía tóxica (toxinas bacterianas), elevación de la PIC, ventriculitis y trasudación (acumulaciones subdurales). Estos factores patológicos producen las siguientes manifestaciones clínicas: afectación del nivel de conciencia, crisis epilépticas, déficits de nervios craneales, déficits motores y sensitivos, y retraso psicomotor con posterioridad.

## PATOGENIA

La meningitis bacteriana que aparece fuera del periodo neonatal se debe característicamente a una colonización bacteriana de la nasofaringe con la invasión subsiguiente hacia el torrente sanguíneo, que provoca una bacteriemia. Los organismos bacterianos luego traspasan la barrera hematoencefálica (BHE) y penetran en el SNC para producir infección e inflamación. Estos pasos implican interacciones complejas entre el huésped y el patógeno, y muchos de los mecanismos todavía requieren más investigación. Los patógenos meníngeos colonizan con frecuencia la nasofaringe de los niños, pero también puede producirse una invasión rápida tras una colonización reciente. La microbiota de la nasofaringe es una comunidad compleja de bacterias que pueden potenciar o inhibir la colonización de otras bacterias. *S. pneumoniae* puede sintetizar peróxido de hidrógeno, el cual puede inhibir el crecimiento de *H. influenzae* de tipo b. A la inversa, *H. influenzae* de tipo b puede evocar una respuesta inmune específica dirigida a la liquidación de *S. pneumoniae*. Otras bacterias pueden alterar la microbiota de la nasofaringe y estudios después de la implementación de vacunación neumocócica han identificado alteraciones en la composición de las poblaciones bacterianas nasofaringeas. Las proteínas bacterianas actúan para potenciar una colonización porque *N. meningitidis* y *H. influenzae* de tipo b expresan *pili* que se adhieren a los receptores de las células epiteliales mucosas. Los virus también pueden potenciar la adherencia bacteriana mediante una combinación de la expresión de factores víricos que interactúan con proteínas de adhesión del huésped.

Después de fijarse a las células epiteliales, las bacterias rompen la mucosa y entran en el torrente sanguíneo. Se han desarrollado varios modelos de invasión; por ejemplo, *N. meningitidis* puede ser transportada a través de la superficie mucosa en una vacuola fagocítica tras su ingestión por la célula epitelial. La expresión del polisacárido de la cápsula bacteriana también parece estar estrechamente regulada dado que puede potenciar o inhibir la eficacia de la traslocación bacteriana de la barrera mucosa. Los virus pueden penetrar la barrera mucosa; por tanto, contribuyen a la invasión bacteriana. En concreto, existe una asociación significativa entre una infección gripe reciente y el desarrollo de una meningococemia. Una vez que las bacterias alcanzan el torrente sanguíneo, la cápsula es un componente crítico para la supervivencia porque interfiere con la opsonización en la fagocitosis. Los defectos del desarrollo del huésped relacionados con la opsonización en la fagocitosis también contribuyen a la bacteriemia. En huéspedes no inmunizados, estas deficiencias pueden deberse a ausencia de los anticuerpos anticapsulares preformados IgM o IgG, mientras que en los pacientes inmundeficientes pueden existir varias deficiencias en los componentes del sistema de complemento o de la properdina, que pueden interferir en una fagocitosis opsónica efectiva. La asplenia también puede disminuir la fagocitosis opsónica por parte del sistema reticuloendotelial.

Una cantidad más alta de bacterias se asocia a meningitis, lo que sugiere que existe un umbral crítico necesario para atravesar la BHE. Los factores bacterianos, incluida la cápside, desempeñan un papel para cruzar la BHE a través de mecanismos de paso transcelulares, paracelulares y mediante caballos de Troya (dentro de fagocitos infectados). Las bacterias penetran en el LCR a través del plexo coroideo de los ventrículos laterales y de las meninges, y después circulan hasta el LCR extracerebral y el espacio subaracnoidal. Las bacterias se multiplican con rapidez porque las concentraciones de complemento y anticuerpos en el LCR no son adecuadas para contener la proliferación bacteriana. Después, los factores quimiotácticos incitan una respuesta inflamatoria local caracterizada por una infiltración de células polimorfonucleares. La presencia del lipopolisacárido (endotoxina) de la pared celular bacteriana de las bacterias gramnegativas (*H. influenzae* de tipo b, *N. meningitidis*) y de ciertos componentes de la pared celular neumocócica (ácido teicoico, peptidoglucano) estimula una intensa respuesta inflamatoria por la producción local del factor de necrosis tumoral, interleucina 1, prostaglandina E y otros mediadores inflamatorios,

como citocina. La respuesta inflamatoria posterior se caracteriza por la infiltración de neutrófilos, aumento de la permeabilidad vascular, alteraciones de la barrera hematoencefálica y trombosis vascular. La meningitis asociada a una lesión cerebral no está causada por bacterias viables sino que se produce por una respuesta del huésped, como consecuencia de la activación de la cascada inflamatoria iniciada por los componentes bacterianos.

Raramente, una meningitis puede deberse a la invasión bacteriana a partir de un foco contiguo de infección, como una sinusitis paranasal, una otitis media, una mastoiditis, una celulitis orbitaria o una osteomielitis craneal o vertebral, o puede ocurrir tras la introducción de bacterias a través de un traumatismo craneal penetrante, el trayecto de un seno dérmico o un mielomeningocele.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El inicio de la meningitis aguda tiene dos patrones predominantes. Con mayor frecuencia, la meningitis está precedida de varios días de fiebre acompañada de síntomas gastrointestinales o de vías respiratorias altas, seguidos de signos inespecíficos de infección del SNC, como letargo e irritabilidad progresivos. Afortunadamente, la forma de presentación más dramática es menos frecuente y debutá con un shock súbito y progresivo, púrpura, coagulación intravascular diseminada y disminución del nivel de conciencia que a menudo progresa a un coma o a la muerte en las primeras 24 horas.

Los síntomas y signos de la meningitis están relacionados con los hallazgos inespecíficos asociados a una infección sistémica y a las manifestaciones de irritación meníngea. Los hallazgos inespecíficos incluyen fiebre, astenia y anorexia, cefalea, síntomas de infección de las vías respiratorias superiores, mialgias, artralgias, taquicardia, hipotensión y signos cutáneos, como petequias, púrpura o un exantema macular eritematoso. El exantema de la meningococemia se define como un exantema petequial inicial que evoluciona hacia lesiones equimóticas y púrpuras. La irritación meníngea se manifiesta con rigidez de nuca, dolor de espalda, **signo de Kernig** (flexión de la cadera 90 grados seguida de dolor al extender la pierna) y **signo de Brudzinski** (flexión involuntaria de las rodillas y las caderas tras la flexión pasiva del cuello en posición de decúbito supino). En los niños, sobre todo en menores de 12-18 meses, los signos de Kernig y Brudzinski no están presentes de forma constante. En adultos, solo el 40% de los casos con meningitis bacteriana presenta fiebre, cefalea y rigidez de nuca. El aumento de la PIC se sospecha por la presencia de cefalea, emesis, fontanela prominente o diástasis (ensanchamiento) de las suturas, parálisis del nervio motor ocular común (anisocoria, ptosis) o motor ocular externo, hipertensión con bradicardia, apnea o hiperventilación, postura de decorticación o descerebración, estupor, coma o signos de herniación. El papiledema es más frecuente en la meningitis complicada y sugiere un proceso más crónico, como la presencia de un absceso intracranial, un empiema subdural o la oclusión de un seno venoso dural. Los signos neurológicos focales generalmente se deben a oclusión vascular. Las neuropatías craneales de los nervios óptico, motor ocular común, motor ocular externo, facial y auditivo también pueden deberse a la inflamación focal. En general, alrededor del 10-20% de los niños con meningitis bacteriana muestra signos neurológicos focales.

Las **crisis epilépticas** (focales o generalizadas) relacionadas con una cerebritis, un infarto o trastornos electrolíticos aparecen en el 20-30% de los pacientes con meningitis. Las crisis que aparecen en los 4 primeros días del proceso no suelen ser indicativas de una mala evolución. Las crisis que persisten después del cuarto día de la enfermedad, y las que son refractarias al tratamiento sugieren un peor pronóstico.

La **alteración del estado mental** es frecuente en los pacientes con meningitis y puede deberse a un aumento de la PIC, cerebritis o hipotensión. Clínicamente se puede observar irritabilidad, letargo, estupor, obnubilación y coma. Los pacientes comatosos tienen mal pronóstico. Otras manifestaciones de la meningitis incluyen fotofobia y dermografismo (*tâche cérébrale*), que se provoca raspando la piel con un objeto romo, tras lo que podremos observar una estría roja elevada a los 30-60 segundos.

## DIAGNÓSTICO

La punción lumbar (PL) con el fin de obtener LCR para la tinción de Gram y el cultivo es el paso más importante en el diagnóstico de una meningitis. Además, el análisis del LCR de pleocitosis neutrófilica y una concentración elevada de proteínas y disminución de glucosa puede aportar resultados en unas pocas horas y podría sugerir un diagnóstico de meningitis bacteriana (v. tabla 621.1). Las **contraindicaciones** para la PL inmediata incluyen: 1) evidencia de aumento de la PIC (excepto en el caso de una fontanela prominente), como parálisis del tercero o sexto nervio craneal con disminución del nivel de conciencia, o el reflejo de

Cushing (hipertensión y bradicardia asociada con anomalías respiratorias; v. cap. 608); 2) compromiso cardiopulmonar grave que requiere medidas inmediatas de reanimación para el shock o pacientes en los que la posición para la PL comprometería en mayor grado la función cardiopulmonar, y 3) infección de la piel en la zona de la PL. La trombocitopenia es una contraindicación relativa para la PL. *Si se difiere la PL, debe iniciarse tratamiento antibiótico empírico.*

Algunos clínicos obtienen una TC craneal antes de la PL para valorar evidencia de un aumento de la PIC dado que en el contexto de un aumento de la PIC podría producir una herniación cerebral. Sin embargo, un escáner mediante TC craneal puede retrasar el diagnóstico de una meningitis y el inicio de antimicrobianos, y no siempre descarta un aumento de la PIC. Por consiguiente, no se recomiendan los escáneres mediante TC craneal rutinarios antes de la PL salvo que el paciente tenga signos clínicos o esté en riesgo de tener una PIC elevada, incluidos papiledema, hallazgos neurológicos focales, coma, antecedentes de hidrocefalia o una historia previa de un procedimiento neuroquirúrgico, incluida la colocación de una derivación de LCR. Sin embargo, si se toma la decisión de realizar un escáner mediante TC antes de la PL, no debería retrasarse el tratamiento antimicrobiano. La PL puede realizarse una vez que el aumento de la PIC ha sido tratado apropiadamente.

Deben realizarse hemocultivos a todos los pacientes con síntomas de meningitis. Los cultivos hemáticos revelan la bacteria responsable en más del 80-90% de los casos de meningitis. Las elevaciones de la proteína C-reactiva, la velocidad de sedimentación globular y la procalcitonina pueden verse tanto en meningitis bacterianas como víricas y no deberían usarse rutinariamente para determinar qué pacientes deberían recibir antibióticos.

### Punción lumbar

Véase también el capítulo 608.

El recuento de leucocitos del LCR en pacientes con meningitis bacteriana a menudo es elevado de  $>1.000/\text{mm}^3$  y, característicamente, con un predominio de neutrófilos (75-95%). El LCR es turbio cuando la cifra de leucocitos excede los  $200-400/\text{mm}^3$ . Los neonatos sanos normales pueden tener hasta 20 leucocitos/ $\text{mm}^3$ , pero los niños más mayores sin meningitis vírica o bacteriana tienen  $<8$  leucocitos/ $\text{mm}^3$  en el LCR; en condiciones normales, estas células son mayoritariamente linfocitos o monocitos.

Hasta el 20% de los pacientes con meningitis bacteriana aguda pueden tener  $<250$  leucocitos/ $\text{mm}^3$  en el LCR; en niños con una sepsis abrumadora podemos no encontrar pleocitosis asociada a una meningitis, lo cual es un signo de mal pronóstico. Puede haber pleocitosis con predominio linfocitario en los estados precoces de la meningitis bacteriana aguda. Por el contrario, puede existir pleocitosis de neutrófilos en las fases precoces de la meningitis vírica aguda. El viraje hacia un predominio linfo-monocitario en la meningitis vírica se observa, invariablemente, en un plazo de 8-24 horas tras la PL inicial. La tinción de Gram es positiva en  $>70\%$  de los pacientes con meningitis bacteriana no tratada. En ausencia de infección o de enfermedad inflamatoria del SNC, los niños con crisis epilépticas, particularmente aquellos con estado epiléptico asociado a fiebre, no muestran pleocitosis en el LCR.

Una dificultad diagnóstica en la evaluación del niño con sospecha de meningitis bacteriana va a ser interpretar el análisis del LCR de un paciente que ha recibido tratamiento antibiótico. Este es un escenario clínico frecuente, porque el 25-50% de los niños que son evaluados por meningitis bacteriana han recibido antibióticos antes de obtener una muestra de LCR. El LCR de niños con meningitis bacteriana puede ser negativo para la tinción de Gram y el cultivo tan pronto como 2-4 horas tras la administración de antibióticos, especialmente en casos de meningitis por *N. meningitidis* y *S. pneumoniae* sensibles. Sin embargo, generalmente persistirá una pleocitosis con predominio de neutrófilos, un nivel de proteínas elevados y una disminución de la concentración de glucosa del LCR durante varios días tras la administración de los antibióticos parenterales apropiados. Así pues, a pesar de la negatividad de los cultivos, se puede realizar el diagnóstico de presunción de meningitis bacteriana sobre la base de un recuento celular, proteína y glucosa anómalos en el LCR. Se han desarrollado pruebas rápidas de抗原 para su uso en el LCR, aunque estas pruebas tienen limitaciones técnicas y una tasa elevada de falsos positivos en niños y, por consiguiente, no se recomiendan. La PCR en las que se usan patrones génicos amplios del ARN ribosómico 16S bacteriano pueden ser útiles para el diagnóstico de la causa de una meningitis con cultivo negativo debido al tratamiento previo con antibióticos o a la presencia de un patógeno exigente que no pueda cultivarse en medios convencionales.

Una PL traumática también puede complicar la interpretación de las pruebas en el LCR, dado que la concentración de leucocitos y proteínas en el

LCR se afecta significativamente en las PL traumáticas. Característicamente, la tinción de Gram, el cultivo y el nivel de glucosa es probable que no se vean afectados por sangre en una muestra de LCR. Repetir la PL en un espacio más alto puede conseguir un líquido menos hemorrágico aunque generalmente contiene hematíes. Aunque se han propuesto algunos métodos para corregir recuentos de glóbulos rojos  $<10.000$  células/ $\text{mm}^3$ , estas correcciones pueden ser imprecisas y es prudente basarse en los resultados microbiológicos antes que intentar interpretar los valores de leucocitos y de proteínas del LCR tras una PL traumática.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Actualmente, la inmensa mayoría de los casos de meningitis están producidas por *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*, mientras que *H. influenzae* de tipo b es relativamente raro en países con una tasa alta de inmunización frente a este patógeno. Sin embargo, otros patógenos que se identifican con menor frecuencia en meningitis pueden producir manifestaciones clínicas similares. Estos microorganismos incluyen otras bacterias, como otros tipos de *H. influenzae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Nocardia* spp., *Treponema pallidum* (sífilis) y *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme); hongos, como los que son endémicos en áreas geográficas específicas (*Coccidioides*, *Histoplasma* y *Blastomyces*) y aquellos responsables de infecciones en huéspedes inmunocomprometidos (*Candida*, *Cryptococcus* y *Aspergillus*); parásitos como *Toxoplasma gondii* y *Tenia solium*, y, en la mayoría de los casos, virus (tabla 621.2 y v. cap. 621.2). Las infecciones focales del SNC, incluidos los abscesos cerebrales y los abscesos parameningeos (empieza subdural, absceso epidural craneal y espinal), también pueden confundirse con meningitis. Además, hay enfermedades no infecciosas (autoinmunes, reumatológicas) que también pueden causar una inflamación generalizada del SNC. En comparación con las infecciones, estos trastornos son muy infrecuentes e incluyen neoplasias malignas, collagenosis con afectación vascular y exposición a toxinas (v. tabla 621.2).

Un examen exhaustivo del LCR mediante tinciones específicas (carbol fucsina de Kinyoun para las micobacterias, tinta china para los hongos), la citología, la detección de antígenos (*Cryptococcus*), la serología en LCR (sífilis, virus del Nilo occidental, arbovirus) y la PCR (herpes simple, enterovirus y otros) facilitan la determinación del agente específico que produce la infección del SNC. Otras pruebas diagnósticas potencialmente valiosas incluyen la TC o RM cerebral, los hemocultivos, las pruebas serológicas y, excepcionalmente, la biopsia meníngea o cerebral. El diagnóstico diferencial también incluye las enfermedades inmunitarias o inflamatorias, como el síndrome de Sweet, la vasculitis del SNC, la sarcoidosis, el linfoma, encefalitis autoinmunes, encefalomielitis aguda diseminada y la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal.

La meningoencefalitis vírica aguda es la infección que más se confunde con la meningitis bacteriana (tablas 621.3 y v. tabla 621.3). Aunque los niños con meningoencefalitis vírica de forma característica parecen estar menos afectados que los que tienen meningitis bacteriana, ambos tipos de infección presentan un espectro variable de gravedad. Algunos niños con meningitis bacteriana pueden tener signos y síntomas relativamente leves, mientras que otros con meningoencefalitis vírica pueden estar en estado crítico. Aunque las alteraciones del LCR en la infección bacteriana son diferentes a las observadas en una infección vírica (v. tabla 621.1), estos casos pueden solaparse en el número de leucocitos en el LCR y en los niveles de glucosa y proteínas. Con bastante frecuencia, los niños son tratados de forma empírica con antibióticos durante  $>48$  horas a la espera de los cultivos en LCR y los datos de la PCR para distinguir entre estos dos grupos de patógenos.

### TRATAMIENTO

Es fundamental para mejorar la evolución clínica de los pacientes con meningitis bacteriana el reconocimiento temprano, la realización de pruebas diagnósticas y el inicio del tratamiento antimicrobiano apropiado. Varios estudios han demostrado que el retraso en el inicio del tratamiento antimicrobiano, incluso en un grado de unas pocas horas, se asocia significativamente a una evolución clínica desfavorable y al fallecimiento. Si existen signos de déficits neurológicos focales, papiledema o aumento de la PIC, deben administrarse antibióticos antes de realizar una TC y una PL, y debe tratarse simultáneamente el aumento de la PIC (v. cap. 85). Luego debería realizarse una TC craneal antes de la PL para determinar la seguridad del procedimiento. Algunos pacientes con meningitis desarrollarán un fallo multiorgánico, shock (v. cap. 88) y un síndrome de distrés respiratorio agudo (v. cap. 89), lo que requiere un manejo posterior en la unidad de cuidados intensivos.

**Tabla 621.2** Condiciones clínicas y agentes infecciosos asociados a meningitis aséptica

VIRUS	PARÁSITOS (EOSINOFÍLICOS)
Arbovirus: La Crosse, equina oriental, equina occidental, equina venezolana, encefalitis de San Luis, encefalitis de Powassan y California, Chikungunya, fiebre de Colorado por garrapata, dengue, Cañón de Jamestown, encefalitis japonesa, fiebre del valle del Rift, encefalitis por garrapatas, Nilo occidental, Zika	<i>Angiostrongylus cantonensis</i> <i>Gnathostoma spinigerum</i> <i>Baylisascaris procyonis</i> <i>Strongyloides stercoralis</i> <i>Trichinella spiralis</i> <i>Toxocara canis</i> <i>Taenia solium</i> (cisticercosis) <i>Paragonimus spp.</i> <i>Schistosoma spp.</i> <i>Fasciola spp.</i>
Enterovirus (coxsackievirus, echovirus, poliovirus, enterovirus)	
Parechoavirus	
Herpes simple (tipos 1 y 2)	
Virus varicela-zóster	
Virus de Epstein-Barr	
Citomegalovirus	
Herpesvirus humano de los tipos 6 y 7	
Parvovirus B19	
Adenovirus	
Viruela	
Sarampión	
Parotiditis	
Rubéola	
Gripe A y B	
Parainfluenza	
Rinovirus	
Virus de la rabia	
Coriomeningitis linfocitaria	
Rotavirus	
Cardiovirus A	
Virus Hendra y Nipah	
Astrovirus	
Coronavirus	
Virus linfotrófico humano de células T (HTLV-1)	
Virus de la inmunodeficiencia humana	
BACTERIAS	PARÁSITOS (NO EOSINOFÍLICOS)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (precoz y tardía)	<i>Toxoplasma gondii</i> (toxoplasmosis)
<i>Leptospira</i> spp. (leptospirosis)	<i>Acanthamoeba</i> spp.
<i>Treponema pallidum</i> (sífilis)	<i>Naegleria fowleri</i>
<i>Borrelia</i> spp. ( fiebre recurrente)	<i>Balamuthia mandrillaris</i>
<i>Borrelia burgdorferi</i> (enfermedad de Lyme)	Paludismo
<i>Nocardia</i> spp. (nocardiosis)	
<i>Brucella</i> spp.	
<i>Bartonella</i> spp. (enfermedad por arañazo de gato)	
<i>Rickettsia rickettsii</i> ( fiebre maculosa de las Montañas Rocosas)	
<i>Rickettsia prowazekii</i> (tifus)	
<i>Ehrlichia</i> spp.	
<i>Anaplasma</i> spp.	
<i>Coxiella burnetii</i>	
<i>Mycoplasma pneumonia</i>	
<i>Mycoplasma hominis</i>	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	
<i>Chlamydia psittaci</i>	
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	
<i>Ureaplasma</i> spp.	
Meningitis bacteriana parcialmente tratada	
FOCOS BACTERIANOS PARAMENÍNGEOS	POSTINFECCIOSA
Sinusitis	Vacunas: rabia, gripe, sarampión, poliovirus
Mastoiditis	Encefalitis alérgica o desmielinizante
Absceso cerebral	
Empiema subdural-epidural	
Osteomielitis craneal	
HONGOS	SISTÉMICA O MEDIADA INMUNOLÓGICAMENTE
<i>Coccidioides immitis</i> (coccidioidomicosis)	Encefalomielitis aguda diseminada (EMAD)
<i>Blastomyces dermatitidis</i> (blastomicosis)	Encefalitis autoinmunitaria
<i>Cryptococcus neoformans</i> (criptococcosis)	Endocarditis bacteriana
<i>Histoplasma capsulatum</i> (histoplasmosis)	Enfermedad de Kawasaki
Especies de <i>Candida</i>	Lupus eritematoso sistémico
Otros hongos ( <i>Alternaria</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Cephalosporium</i> , <i>Cladosporium</i> , <i>Drechslera hawaiiensis</i> , <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> , <i>Petriellidium boydii</i> , <i>Sporotrichum schenckii</i> , <i>Ustilago</i> spp., <i>Zygomycetes</i> )	Vasculitis, incluida poliarteritis nudosa
	Síndrome de Sjögren
	Enfermedad mixta del tejido conjuntivo
	Artritis reumatoide
	Enfermedad de Behçet
	Granulomatosis con poliangitis
	Granulomatosis linfomatoide
	Arteritis granulomatosa
	Sarcoidosis
	Fiebre mediterránea familiar
	Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
	NEOPLASIAS MALIGNAS
	Leucemia
	Linfoma
	Carcinoma metastásico
	Tumores del SNC (p. ej., craneofaringioma, glioma, ependimoma, astrocitoma, meduloblastoma, teratoma)
	FÁRMACOS
	Inyecciones intratecales (medio de contraste, suero, antibióticos, agentes antineoplásicos)
	Antiinflamatorios no esteroideos
	Anticuerpos monoclonales OKT3
	Carbamazepina
	Azatioprina
	Inmunoglobulinas intravenosas
	Antibióticos (trimetoprima-sulfametoaxazol, sulfasalazina, ciprofloxacino, isoniazida)
	OTROS
	Intoxicación por metales pesados (plomo, arsénico)
	Materiales extraños (derivación, reservorio)
	Hemorragia subaracnoidea
	Estado postictal
	Síndrome de Mollaret (recurrente)
	Hemorragia intraventricular (neonato)
	Síndrome hemofagocítico familiar
	Posprocedimiento neuroquirúrgico
	Quiste dermoide-epidermoide
	Síndrome de cefalea transitoria y déficits neurológicos con linfocitosis en el líquido cefalorraquídeo (HaNDL)

Recopilado de Bronstein DE, Glaser CA: Aseptic meningitis and viral meningitis. En: Cherry J, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, et al. (eds): *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 7e, Philadelphia, 2014, WB Saunders, pp 484-492; Romero JR: Aseptic and viral meningitis. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds): *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 4e, Philadelphia, 2012, Saunders, pp 292-297.

Tabla 621.3 Etiología y epidemiología de las meningoencefalitis

PATÓGENO	EPIDEMIOLOGÍA
<b>MENINGOENCEFALITIS VÍRICA</b>	
<b>Arbovirus transmitidos por mosquitos</b>	
Virus del Nilo occidental	Común en Norteamérica, Europa, África, Oriente Medio y Asia. En regiones templadas pico en los meses de verano/otoño
Virus de la encefalitis japonesa	Endémico de Asia. Vacuna disponible para prevención
Virus de encefalitis de La Crosse y virus de encefalitis de California	Después del virus del Nilo occidental, La Crosse es el segundo arbovirus más común en Estados Unidos. Pico en verano/otoño
Virus de la encefalitis de San Luis	Endémico del oeste de Estados Unidos. Pico en verano/otoño
Virus del Cañón de Jamestown	Presente en el este de Estados Unidos
Virus de la encefalitis equina oriental	Afecta a los estados de Estados Unidos. Adyacentes y al este del río Mississippi; también presente en Sudamérica
Virus de la encefalitis equina occidental	Casos identificados en Norte y Sudamérica. Ahora causa rara de encefalitis en Estados Unidos; típicamente identificado al oeste del río Mississippi
Virus de la encefalitis equina venezolana	Endémico de Centro y Sudamérica; brotes raros en Estados Unidos
Virus Zika	África, Asia y epidemia reciente en países caribeños en Norte, Centro y Sudamérica. Infección congénita asociada a microcefalia y a otras malformaciones cerebrales. En adultos, también asociado al síndrome de Guillain-Barré
Virus Chikungunya	África, Asia e introducido recientemente en el hemisferio occidental. Raramente asociado a infección del SNC
Virus del dengue	Presente en regiones ecuatoriales; causa rara de enfermedad del SNC
Virus de la encefalitis del valle de Murray	Presente en el Norte de Australia, Indonesia y Papúa Nueva Guinea
Virus Kunjin	Presente en Oceanía
Virus Rochio	Brote identificado en Brasil
Virus de la selva Semliki	Causa rara de patología humana en África
Virus Usutu	Identificado en casos de África y Europa
Virus de la fiebre del valle del Rift	Presente en África y en Oriente Medio
<b>Arbovirus transmitidos por garrapatas</b>	
Virus Powassan	Endémico de las regiones nororientales de Estados Unidos
Virus de la encefalitis transmitida por garrapatas	Presente en una banda que se extiende a través de Europa, Rusia y el norte de Asia
Virus del síndrome de fiebre grave con trombocitopenia	Hipótesis de garrapatas como el vector principal. Presente en el este de Asia
Virus de la encefalitis por garrapatas de Colorado	Casos presentes en el oeste de Estados Unidos y Canadá
Thogotovirus	Virus Thogoto y virus Dhori implicados en infección del SNC
Arbovirus transmitidos por la mosca de la fruta o mime	
Virus Toscana	Causa común de meningoencefalitis vírica en los países mediterráneos
Virus Chandipura y	Identificado en moscas de la fruta en África occidental e India
<b>Virus transmitidos por animales</b>	
Virus de la rabia	Extendido globalmente. Asociado a mordeduras con exposición a salivas de murciélagos, perros, gatos, mapaches, mofetas, zorros y otros animales medianos y grandes. No se tiene constancia de que los pequeños roedores transmitan la rabia al ser humano. Vacuna e inmunoglobulina disponibles para la prevención y profilaxis postexposición
Virus de la coriomeningitis linfocitaria	El virus está presente en roedores por todo el mundo. Se transmite por contacto o aerosoles de orina, heces, saliva, heces de roedores o por material de ropa de cama
Virus Hendra	Presente en Australia. Se extiende por contacto con tejidos de caballos
Virus Nipah	Casos identificados en Asia. Transmitido por contacto con cerdos o murciélagos infectados y por seres humanos infectados
Virus Herpes B	Transmitido al ser humano a través de mordeduras de macacos o por contaminación de una herida con tejido o fluidos de un mono infectado
<b>Virus que se contagian entre seres humanos</b>	
Enterovirus (virus coxsackie, echovirus, enterovirus, poliovirus)	Transmisión fecal-oral. Prevalente por todo el mundo. En regiones templadas, incidencia pico en verano/otoño. Poliovirus casi erradicado debido a los esfuerzos de vacunación global
Parechovirus	Transmisión fecal-oral. La infección se produce característicamente en la infancia temprana. Causa de enfermedades del SNC y de un síndrome similar a sepsis en neonatos/lactantes
Parotiditis	Aproximadamente, 1:1.000 casos de parotiditis se asocian a encefalitis. Permanece endémica en África y Asia, donde las tasas de vacunación son bajas
Sarampión	Se produce encefalitis típicamente asociada a los síntomas clásicos del sarampión. El sarampión permanece endémico en Asia, África y partes de Europa. También asociado a enfermedades autoinmunes postinfecciosas, como la encefalomielitis aguda diseminada y la panencefalitis esclerosante subaguda
Rubéola	Asociado más a menudo con encefalitis postinfecciosas. Muchos países en África y Asia no vacunan rutinariamente contra la rubéola. En casos raros, puede producir una panencefalitis progresiva por rubéola
Virus Influenza A y B	Más común en los meses de invierno y a principios de la primavera
Coronavirus	Infecta células neuronales <i>in vitro</i> ; raramente asociado a enfermedades del SNC en seres humanos.
Vacuna y viruela	Más prevalente en los meses de invierno
Parvovirus B19	La infección por la viruela ha sido erradicada
Rotavirus	Raramente asociada a encefalitis
Astrovirus	Se ha aislado el virus en el LCR de pacientes con encefalitis y gastroenteritis
Virus de la inmunodeficiencia humana	Causa emergente de meningoencefalitis
	Puede desarrollarse una meningoencefalitis durante el síndrome retroviral. La infección crónica puede producir encefalopatía

**Tabla 621.3** Etiologías y epidemiología de las meningoencefalitis (cont.)

PATÓGENO	EPIDEMIOLOGÍA
Virus JC	Asociado con más frecuencia a la leucoencefalopatía multifocal progresiva en huéspedes inmunocomprometidos
Otras causas víricas raras (adenovirus, virus respiratorio sincitial, parainfluenza, rinovirus, reovirus)	Muchos otros virus se detectan raramente en el LCR o en otros lugares del organismo de pacientes con meningoencefalitis, aunque el significado de la identificación de estos virus permanece sin aclarar
<b>Miembros de la familia vírica Herpesviridae</b>	
Virus herpes simple (VHS) tipos 1 y 2	VHS1 puede producir encefalitis grave asociada a compromiso de los lóbulos temporales. VHS2 puede producir infección grave en neonatos. La infección primaria por VHS2 con lesiones genitales se asocia a una meningoencefalitis leve
Virus varicela-zóster (VZV)	Ocurre, aproximadamente, una semana tras los síntomas; debutá característicamente como ataxia cerebelosa o encefalitis difusa
Virus de Epstein-Barr (VEB)	Causa rara de meningoencefalitis. La detección del ADN del VEB en el LCR también puede indicar la integración del genoma en leucocitos que no se están replicando activamente.
Citomegalovirus (CMV)	Se produce casi exclusivamente en pacientes inmunocomprometidos, incluidos pacientes con SIDA
Roseolavirus (VHH-6 y VHH-7)	Asociado a enfermedades del SNC, aunque en algunos casos el significado de la detección de VHH-6/7 no está aclarada porque la inflamación puede producir reactivación del virus
<b>Meningoencefalitis infecciosas no víricas</b>	
Rickettsia	Fiebre moteada de las Montañas Rocosas y tifus asociado a vasculitis cerebral que producen encefalitis
Ehrlichia/Anaplasma	Endémica de las regiones del medio oeste y este de Estados Unidos
Borrelia burgdorferi	Síntomas encefálicos precoces tras la infección; se presenta una meningitis generalmente 4 semanas tras la infección. Endémica de las regiones nororiental y medio oeste de Estados Unidos
Bartonella spp.	Presentación clásica de la exposición reciente a gatos, pápula en el lugar del inóculo, linfadenopatía regional y crisis epilépticas. El LCR puede carecer de pleocitos
Leptospira spp.	Exposición a agua dulce; puede presentarse con conjuntivitis, hepatitis y lesión renal aguda
Treponema pallidum	Presente en personas sexualmente activas
Mycoplasma pneumoniae	Se han detectado organismos en el LCR mediante PCR. Sin embargo, la asociación entre enfermedades del SNC y la detección de Mycoplasma es controvertida
Otras spp. bacterianas	Tuberculosis y otras bacterias pueden tener un componente encefálico
Fúngica	Los pacientes comprometidos inmunológicamente tienen un riesgo especial: criptococosis, histoplasmosis, aspergilosis, mucormicosis, candidiasis, coccidioidomicosis
Protozoos	Plasmodium, Trypanosoma, Naegleria fowleri, Balamuthia mandrillaris, Acanthamoeba spp. y Toxoplasma gondii
Metazoos	Triquinosis; equinococosis; cisticercosis; esquistosomiasis, Baylisascaris procyonis, Paragonimus spp., Gnathostoma spp. y Angiostrongylus cantonensis
Encefalopatía espongiforme transmisible	Enfermedades por priones, incluida la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, Kuru y otros síndromes raros
<b>Encefalitis parainfecciosa o postinfecciosa</b>	Se sugiere que una infección viral fuera del SNC desencadena el desarrollo de complejos antígeno-anticuerpos mediados por células más complemento que conduce a un daño tisular del SNC. Se han propuesto los siguientes patógenos como mediadores de la enfermedad de este modo: sarampión, parotiditis, rubéola, varicela-zóster, influenza A y B, virus herpes, enterovirus, infecciones por rickettsias y M. pneumoniae
Encefalitis asociadas a vacunas	Similar a meningoencefalitis parainfecciosa o postinfecciosa, las vacunas siguientes se han asociado muy raramente a encefalitis: rabia, sarampión, viruela, vacuna y fiebre amarilla
Encefalitis mediada por toxinas	Se han implicado a varias toxinas, incluidas intoxicación por plomo, toxinas bacterianas, síndrome de Reye e ingesta de toxinas
Errores congénitos del metabolismo	Se han asociado a meningoencefalitis diversos trastornos de las vías metabólicas
<b>ENCEFALITIS AUTOINMUNE</b>	
Encefalitis asociada a receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA)	En adolescentes y adultos jóvenes, puede ser la causa más común de meningoencefalitis. En la infancia, los niños y niñas están afectados por igual; en adultos jóvenes, la mayoría de casos se observan en mujeres. Con frecuencia se produce asociada a teratomas. Casos recientes asociados a encefalitis por VHS
Encefalomielitis aguda diseminada	A menudo precedida de un prólogo viral, se propone que está desencadenada por una infección vírica
Neuromielitis óptica (enfermedad de Devic)	Se presenta generalmente con neuritis óptica y/o mielitis, asociada a otras enfermedades autoinmunes. Más frecuente en mujeres
Paraneoplásica	Varios tumores asociados a la generación de anticuerpos que reaccionan ante epítopos del SNC
Reumatológica	Lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, enfermedad de Kikuchi-Fujimoto, enfermedad de Behçet, tiroiditis de Hashimoto, todas asociadas a síntomas encefálicos
Otras	Muchas otras patologías pueden imitar una meningoencefalitis, incluidos trastornos metabólicos adquiridos, ictus, migraña, epilepsia, trombosis de senos venosos y hematomas subdurales/epidurales

LCR, líquido cefalorraquídeo; SNC, sistema nervioso central.

Adaptada de Glaser C, Long SS: Encephalitis. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds): *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 4e, Philadelphia, 2012, Saunders, pp 297-314.

### Tratamiento antibiótico inicial

La elección inicial (empírica) del tratamiento antibiótico de la meningitis en lactantes y niños inmunocompetentes debería alcanzar niveles bactericidas en el LCR y tener una actividad excelente contra las etiologías bacterianas habituales de meningitis (tabla 621.4). Aunque existen importantes diferencias geográficas en la frecuencia de resistencia de *S. pneumoniae* a los antibióticos β-lactámicos, los índices están aumentando en todo el mundo. En Estados Unidos, el 25-50% de las cepas actuales de *S. pneumoniae* son resistentes a la penicilina; es más frecuente una resistencia relativa (concentración mínima inhibitoria [CMI] = 0,1-1,0 µg/ml) que una resistencia de

alto nivel (CMI = 2,0 µg/ml). La resistencia a cefepima, cefotaxima y ceftriaxona también es evidente hasta en el 25% de las cepas aisladas. En cambio, la mayoría de las cepas de *N. meningitidis* es sensible a la penicilina y a las cefalosporinas, aunque se ha comunicado la existencia de algunas cepas resistentes. Alrededor del 30-40% de las cepas de *H. influenzae* de tipo b producen β-lactamasas y por ello son resistentes a la ampicilina. Estas cepas productoras de β-lactamasas permanecen sensibles a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación.

El régimen antibiótico empírico recomendado en una sospecha de caso de meningitis fuera del periodo neonatal es vancomicina combinada con

**Tabla 621.4** | Antibióticos utilizados para el tratamiento de la meningitis bacteriana\*

FÁRMACOS	NEONATOS		LACTANTES Y NIÑOS
	0-7 días	8-28 días	
Amikacina <sup>†‡</sup>	15-20 dividido cada 12 h	30 dividido cada 8 h	20-30 dividido cada 8 h
Ampicilina	200-300 dividido cada 8 h	300 dividido cada 6 h	300 dividido cada 6 h
Cefepima	150 dividido cada 8 h	150 dividido cada 8 h	150 dividido cada 8 h
Cefotaxima <sup>**</sup>	100-150 dividido cada 8 h o cada 12 h	150-200 dividido cada 6 h o cada 8 h	225-300 dividido cada 6 h o cada 8 h
Ceftriaxona <sup>§</sup>	—	—	100 dividido cada 12 h o cada 24 h
Ceftazidima	100-150 dividido cada 8 h o cada 12 h	150 dividido cada 8 h	150-200 dividido cada 8 h
Gentamicina <sup>†‡</sup>	5 dividido cada 12 h	7,5 dividido cada 8 h	7,5 dividido cada 8 h
Meropenem	—	—	120 dividido cada 8 h
Nafcilina	75 dividido cada 8 h o cada 12 h	100-150 dividido cada 6 h o cada 8 h	200 dividido cada 6 h
Penicilina G	150.000 dividido cada 8 h o cada 12 h	200.000 dividido cada 6 h o cada 8 h	300.000-400.000 dividido cada 4 h o cada 6 h
Rifampicina	—	10-20 dividido cada 12 h	10-20 dividido cada 12 h o cada 24 h
Tobramicina <sup>†‡</sup>	5 dividido cada 12 h	7,5 dividido cada 8 h	7,5 dividido cada 8 h
Vancomicina <sup>†‡  </sup>	20-30 dividido cada 8 h o cada 12 h	30-45 dividido cada 6 h o cada 8 h	60 dividido cada 6 h

\*Dosis en mg/kg (unidades/kg para penicilina G) por día.

<sup>†</sup>Se aconseja utilizar dosis menores e intervalos más largos, especialmente para aminoglucósidos y vancomicina en recién nacidos de muy bajo peso al nacer.<sup>‡</sup>Se recomienda monitorizar los niveles séricos para garantizar valores terapéuticos seguros.<sup>§</sup>No se recomienda su uso en recién nacidos por su experiencia inadecuada en meningitis neonatal y preocupación sobre el desplazamiento de bilirrubina desde la albúmina, lo que conduce a un empeoramiento de la hiperbilirrubinemia.<sup>\*\*</sup>Objetivo de niveles valle de vancomicina de 15-20 µg/ml. Una pauta de dosis alternativa fuera del periodo neonatal incluye: <3 meses, 15 mg/kg/dosis cada 8 horas; 3-11 meses, 15 mg/kg/dosis cada 6 horas; 1-8 años, 20 mg/kg/dosis cada 8 horas, y ≥14 años 15 mg/kg/dosis cada 8 horas.<sup>||</sup>La cefotaxima ya no está disponible.Adaptada de Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al: Practice guidelines for the management of bacterial meningitis, *Clin Infect Dis* 39:1267-1284, 2004, Table 6.

una cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona). Debido a la eficacia de las cefalosporinas de tercera generación en el tratamiento de las meningitis causadas por cepas sensibles de *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* y *H. influenzae* de tipo b, se debe utilizar también en el tratamiento empírico inicial la ceftriaxona (50 mg/kg/dosis, administrada cada 12 horas). Basadas en las tasas sustanciales de resistencia de *S. pneumoniae* a los fármacos β-lactámicos, también se recomienda vancomicina (60 mg/kg/día, objetivo entre 15 y 20 µg/ml) como parte del tratamiento empírico inicial. Los pacientes alérgicos a penicilina o a antibióticos cefalosporinas pueden ser tratados con meropenem (40/mg/kg/dosis cada 8 horas); otros fármacos alternativos son las fluoroquinolonas o cloranfenicol si estuviera disponible. Alternativamente, los pacientes alérgicos pueden ser desensibilizados al antibiótico (v. cap. 177).

Si hay riesgo de infección por *L. monocytogenes*, como es el caso de lactantes de corta edad o en pacientes con déficit de linfocitos T, debería administrarse ampicilina (300 mg/kg/ dividida cada 6 horas), ya que las cefalosporinas son inactivas frente a *L. monocytogenes*. Un tratamiento alternativo para *L. monocytogenes* es el sulfametoazol-trimetoprima por vía intravenosa y se ha documentado eficacia clínica.

Si un paciente está inmunocomprometido y se sospecha una meningitis bacteriana por gramnegativos, el tratamiento inicial debe incluir cefepima o meropenem.

### Duración del tratamiento antibiótico

Tradicionalmente, la duración del tratamiento antibiótico para la meningitis se ha basado en la experiencia consolidada y en la opinión de expertos en lugar de en ensayos clínicos aleatorizados. En los años sesenta y setenta del siglo pasado, el estándar de asistencia en el tratamiento de una meningitis era repetir la PL antes de terminar el tratamiento antibiótico. La duración total del tratamiento estaría determinada según si se hubieran normalizado o no los parámetros del LCR (recuento de leucocitos, proteínas y glucosa). Sin embargo, estudios en los años ochenta del siglo pasado mostraron que los parámetros del LCR no predecían qué pacientes desarrollarían una recidiva de la infección tras el cese de los antibióticos, porque los valores anómalos del LCR no se asociaban al desarrollo de una recidiva futura de la infección. Por consiguiente, no se recomienda repetir una PL antes de interrumpir los antibióticos en una meningitis bacteriana típica. Actualmente, la duración recomendada del tratamiento para una meningitis no complicada por *S. pneumoniae* es de 10-14 días con una cefalosporina de tercera generación o con penicilina intravenosa (300.000-400.000 unidades/kg/día, dividida cada 4-6 horas) usada para cepas sensibles a penicilina, o vancomicina si

la cepa es resistente a penicilina y a cefalosporinas. Para *N. meningitidis*, la duración recomendada del tratamiento es 5-7 días con penicilina intravenosa (300.000 unidades/kg/día) para cepas con una concentración mínima inhibitoria (CMI) de penicilina <0,1 µg/ml o ceftriaxona para cepas con una CMI de 0,1-1 µg/ml. La meningitis no complicada por *H. influenzae* de tipo b debe tratarse, aproximadamente, durante 7-10 días con ampicilina para las cepas negativas para β-lactamasa o con una cefalosporina de tercera generación para cepas positivas para β-lactamasa. Los pacientes que reciben antibióticos intravenosos u orales antes de la PL y que no tienen un patógeno identificable, pero que presentan evidencia de una meningitis bacteriana aguda basándose en su perfil del LCR, deben recibir tratamiento con ceftriaxona o cefotaxima durante 7-10 días. Pudiera ser efectiva una duración de los antibióticos más corta; un estudio aleatorizado a doble ciego en niños africanos con meningitis demostró una evolución similar al tratar con ceftriaxona durante 5 días frente a 10 días. Además, durante las epidemias de meningitis en África, puede utilizarse una dosis única de ceftriaxona intramuscular o de cloranfenicol. Se necesitan más datos para determinar la eficacia plena de regímenes de tratamiento más corto para la meningitis.

La meningitis debida a *Escherichia coli* o *P. aeruginosa* puede requerir tratamiento con una cefalosporina de tercera o de cuarta generación o de un carbapenem activos contra la cepa aislada *in vitro*. La mayor parte de las cepas aisladas de *E. coli* son sensibles a ceftriaxona y la mayoría de las cepas de *P. aeruginosa* lo son a la ceftazidima. Está indicada la repetición del examen del LCR en algunos neonatos, en todos los pacientes con meningitis por bacilos gramnegativos y en pacientes con infección producida por una cepa de *S. pneumoniae* resistente a β-lactamasas. El LCR debería ser estéril en las primeras 24-48 horas del inicio del tratamiento antibiótico apropiado. La meningitis por bacilos gramnegativos debe tratarse durante 3 semanas o, al menos, durante 2 semanas tras la esterilización del LCR, lo que suele producirse después de 2-10 días de tratamiento. Si existen signos focales o el niño no responde al tratamiento, puede existir un foco parameníngeo y debe realizarse una TC o una RM.

Los efectos colaterales del tratamiento antibiótico de la meningitis incluyen flebitis, fiebre farmacológica, exantema, emesis, candidiasis oral y diarrea. La ceftriaxona puede causar seudocolelitiasis reversible, que puede ser detectada mediante ecografía abdominal. Suele ser asintomática, pero puede asociarse a vómitos y dolor en el hipocondrio derecho.

### Corticoides

La rápida destrucción de las bacterias en el LCR esteriliza de forma eficaz la infección meníngea, pero libera productos celulares tóxicos derivados de

la lisis celular (p. ej., endotoxinas) que precipitan la cascada inflamatoria mediada por citocinas. El edema y la infiltración de neutrófilos resultantes pueden producir una lesión neurológica adicional que empeora los signos y síntomas del SNC. Por tanto, los agentes que limitan la producción de mediadores de la inflamación podrían ser beneficiosos en la meningitis bacteriana.

En una revisión Cochrane sobre el uso de esteroides en el tratamiento de la meningitis, los esteroides redujeron la pérdida de audición en niños con meningitis debida a *H. influenzae* de tipo b, pero no la debida a otros patógenos. El uso de esteroides en niños no redujo las tasas de mortalidad; sin embargo, los esteroides mejoraron las tasas de supervivencia en adultos con meningitis neumocócica. Estos datos respaldan la utilización de dexametasona intravenosa, 0,15 mg/kg/dosis, administrada cada 6 horas durante 2 días, en el tratamiento de una meningitis por *H. influenzae* de tipo b en niños mayores de 6 semanas. Los corticoides parecen tener un beneficio máximo si se administran 1-2 horas antes del inicio de los antibióticos. También pueden ser eficaces si se administran simultáneamente con o poco tiempo después de la primera dosis de antibióticos. Los datos en pediatría acerca de los beneficios, si hay alguno, de los corticoides para el tratamiento de una meningitis producida por otras bacterias siguen sin ser concluyentes.

## COMPLICACIONES

Durante el tratamiento de la meningitis puede haber complicaciones agudas del SNC, como crisis epilépticas, aumento de la PIC, parálisis de nervios craneales, ictus, herniación cerebral o cerebelosa y trombosis de los senos venosos durales.

Las acumulaciones líquidas en el espacio subdural se desarrollan en el 10-30% de los pacientes con meningitis y son asintomáticas en el 85-90% de los casos. Las **acumulaciones subdurales** son especialmente frecuentes en lactantes. Las que son sintomáticas pueden dar lugar a una fontanela prominente, diástasis de suturas, aumento de la circunferencia craneal, emesis, convulsiones, fiebre y alteraciones en los resultados de la transiluminación craneal. La TC o la RM confirman la presencia de una acumulación subdural. En presencia de un aumento de la PIC o disminución del nivel de conciencia, la acumulación subdural sintomática debe tratarse mediante aspiración a través de la fontanela abierta (v. caps. 85 y 608). La fiebre aislada no es indicación para su aspiración.

En algunos pacientes con meningitis aparece un SIADH, observándose una hiponatremia con disminución de la osmolaridad sérica. Esto puede exacerbar el edema cerebral o producir crisis hiponatrémicas de forma independiente (v. cap. 85).

La fiebre asociada con la meningitis bacteriana suele remitir en 5-7 días, tras el inicio del tratamiento. Puede observarse **fiebre prolongada** (>10 días) en alrededor del 10% de los pacientes. La fiebre prolongada generalmente se debe a una infección vírica intercurrente, una infección bacteriana nosocomial o secundaria, a tromboflebitis o reacción a los fármacos. En una meningitis producida por *N. meningitidis* puede aparecer una pericarditis o una artritis durante el tratamiento y está producida bien por diseminación bacteriana o por depósito de complejos inmunes. En general, la pericarditis o la artritis infecciosa aparecen en una fase más precoz del tratamiento que cuando tienen un origen immunológico.

Durante el tratamiento de la meningitis puede desarrollarse trombocitosis, eosinofilia y anemia. La anemia puede deberse a hemólisis o a supresión de la médula ósea. La coagulación intravascular diseminada normalmente se asocia a la forma de presentación rápidamente progresiva y se observa con mayor frecuencia en pacientes con shock y púrpura. La combinación de endotoxemia e hipotensión grave inicia la cascada de coagulación. La coexistencia de trombosis concomitante puede producir una gangrena periférica simétrica.

## PRONÓSTICO

El diagnóstico precoz, el tratamiento antibiótico inmediato y las medidas de soporte han reducido la tasa de mortalidad de la meningitis más allá del periodo neonatal por debajo del 10%. Las mayores tasas de mortalidad se observan en la meningitis neumocócica. El 10-20% de los pacientes que se recuperan de una meningitis bacteriana pueden tener secuelas graves en su desarrollo neurológico y hasta el 50% presenta alguna secuela neurológica. El pronóstico es peor entre los lactantes menores de 6 meses y en aquellos que tienen una alta concentración de carga bacteriana en su LCR. Los que sufren crisis epilépticas tras los primeros 4 días de tratamiento o aquellos en coma o con signos neurológicos focales en el momento de la presentación de la enfermedad también tienen mayor riesgo de secuelas a largo plazo. No parece existir una correlación entre la duración de los síntomas antes del diagnóstico de la meningitis y el resultado.

Las secuelas neurológicas más frecuentes de una meningitis incluyen hipoacusia, deterioro cognitivo, crisis epilépticas recurrentes, retraso en la

adquisición del lenguaje, defectos visuales y problemas de conducta. La hipoacusia neurosensorial es la secuela más frecuente de la meningitis bacteriana, y generalmente se produce al inicio del proceso. Se debe a una laberintitis tras una infección coclear o una inflamación del nervio acústico y aparece hasta en el 30% de los pacientes con meningitis neumocócica, en el 10% con meningitis meningocócica y en el 5-20% de los que sufren meningitis por *H. influenzae* de tipo b. A todos los pacientes con meningitis bacteriana se les debe realizar una evaluación audiométrica completa antes o poco después del alta hospitalaria. Debe realizarse un seguimiento ambulatorio en aquellos pacientes que desarrollan deficiencias auditivas.

## PREVENCIÓN

La vacunación y la profilaxis antibiótica de los contactos de riesgo susceptibles representan dos oportunidades para reducir la transmisión y el desarrollo de casos secundarios de meningitis bacteriana. La disponibilidad y la aplicación de cada uno de estos enfoques dependen del organismo específico.

### *Neisseria meningitidis*

Véase también el capítulo 218.

La quimioprofilaxis se recomienda para todas las personas que hayan estado en contacto estrecho con un paciente con meningitis meningocócica con independencia de la edad y del estado de inmunización. Los contactos cercanos deben tratarse con rifampicina, 10 mg/kg/dosis cada 12 horas (dosis máxima de 600 mg) durante 2 días, lo antes posible tras la identificación de un caso sospechoso de meningitis o sepsis meningocócica. Otras alternativas incluyen ceftriaxona 125 mg por vía intramuscular una vez para niños menores de 15 años o 250 mg por vía intramuscular para personas mayores de 15 años, o ciprofloxacino, 500 mg por vía oral en dosis única. Los contactos cercanos incluyen a las personas que conviven con el paciente en el hogar, al personal de centros de día y guarderías, así como trabajadores de atención sanitaria que han estado expuestos directamente a las secreciones orales (p. ej., reanimación boca a boca, aspiración, intubación). Si hay una sospecha elevada de meningococemia en el paciente índice, los contactos expuestos deben ser tratados inmediatamente. Además, todos los contactos deben ser informados sobre los signos precoces de la enfermedad meningocócica y la necesidad de buscar atención médica inmediata si aparecen estos signos.

Muchos países han incluido una vacuna conjugada tetravalente (tipos A, C, Y y W-135; Menactra y Mencev) como parte del calendario de inmunización rutinario. En el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) de los CDC se recomienda una vacuna de dos dosis para todos los niños con la primera dosis administrada a la edad de 11-12 años y la segunda dosis a la edad de 16-18 años. También está recomendada la vacunación para personas de 2 meses a 18 años con un aumento del riesgo de enfermedad meningocócica, incluidas aquellas con asplenia anatómica o funcional, o deficiencias del complemento o quienes están recibiendo un inhibidor terminal del complemento (eculizumab). Se han desarrollado dos vacunas meningocócicas contra el serogrupo B. En Reino Unido, la vacuna meningocócica B se administra a todos los lactantes a los 2, 4 y 12 meses. Esto difiere de Estados Unidos, donde actualmente se recomienda la vacuna para niños de edad igual o mayor a 10 años con un riesgo aumentado de enfermedad invasiva y es opcional para personas de 16-23 años.

### *Haemophilus influenzae* de tipo b

Véase también el capítulo 221.

La profilaxis con rifampicina debe administrarse a todas las personas del hogar en contacto con un paciente con enfermedad invasiva causada por *H. influenzae* de tipo b y a cualquier miembro de la familia menor de 48 meses que no haya sido completamente inmunizado o un niño inmuno-comprometido de cualquier edad que resida en el domicilio. Los contactos del hogar son aquellos que residen en el domicilio del caso índice o que han pasado un mínimo de 4 horas con el caso índice durante, al menos, 5 de los 7 días anteriores a la hospitalización del paciente. Los miembros de la familia deben recibir profilaxis con rifampicina inmediatamente después del diagnóstico en el caso índice, ya que más del 50% de los casos secundarios en familiares aparece durante la primera semana tras la hospitalización del caso índice. La dosis de rifampicina es 20 mg/kg/día (dosis máxima de 600 mg) administrada una vez al día durante 4 días.

En Estados Unidos hay comercializadas tres vacunas conjugadas para *H. influenzae* de tipo b. Aunque cada vacuna desencadena un perfil de respuesta de anticuerpos distinto en los lactantes vacunados entre los 2 y los 6 meses, todas ellas producen unos niveles de anticuerpos protectores con una tasa de eficacia del 93% contra las infecciones invasivas tras una serie primaria.

La eficacia no es tan robusta en las poblaciones nativas americanas, un grupo en el que se reconoce una incidencia más elevada de la enfermedad. Todos los niños deben ser inmunizados con la vacuna conjugada contra *H. influenzae* de tipo b a partir de los 2 meses.

### **Streptococcus pneumoniae**

Véase también el capítulo 209.

No debería administrarse profilaxis antibiótica a los contactos de niños diagnosticados de meningitis neumocócica. Se recomienda la administración rutinaria de la vacuna conjugada PCV13 frente a *S. pneumoniae* en todos los niños menores de 5 años. La dosis inicial de la serie se administra alrededor de los 2 meses. Los niños con alto riesgo de infecciones neumocócicas invasivas también deben recibir la vacuna, incluyendo aquellos con asplenia funcional o anatómica y los que presentan una inmunodeficiencia subyacente (como infección por el VIH, inmunodeficiencia primaria y aquellos que reciben un tratamiento inmunosupresor) también deberían recibir PCV13 y la vacuna 23-valente del polisacárido neumocócico (PPSV23).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## **621.2 Meningoencefalitis vírica**

Andrew B. Janowski y David A. Hunstad

La meningoencefalitis vírica es un proceso inflamatorio agudo que afecta a las meninges y/o al tejido parenquimatoso cerebral. Estas infecciones están causadas por diferentes patógenos y, con bastante frecuencia no se identifica ningún patógeno en las muestras de LCR y de tejido cerebral. El LCR se caracteriza por pleocitosis y ausencia de microorganismos en la tinción de Gram y en los cultivos bacterianos rutinarios. La evolución es bastante variable porque hay casos de meningoencefalitis causadas por algunos patógenos que son autolimitadas mientras que otros casos producen secuelas neurológicas significativas a largo plazo.

### **ETIOLOGÍA**

Entre las causas más frecuentes de meningoencefalitis vírica están los virus de la familia *Picornaviridae*, incluidos los **enterovirus** (poliovirus, coxsackie, enterovirus y echovirus) y **parechovirus** (v. caps. 276 y 277). A menudo, la meningoencefalitis producida por estos virus es autolimitada aunque puede ser grave en neonatos o en huéspedes inmunocomprometidos (particularmente en la agammaglobulinemia ligada a X; v. cap. 150). Los virus coxsackie A7 humano y enterovirus D68 y 71 se han asociado con síntomas neurológicos, incluida una parálisis flácida aguda. Los parechovirus son una causa importante de meningoencefalitis en lactantes y raramente producen patología en niños más mayores. Las manifestaciones clínicas son similares a las de los enterovirus, aunque los lactantes con infección por parechovirus pueden mostrar signos abdominales o un síndrome similar a una sepsis. Además, la infección por parechovirus se asocia a unas lesiones más graves de la corteza cerebral en la RM y la pleocitosis del LCR puede ser mínima o estar ausente.

El término **arbovirus** se refiere a una variedad amplia de virus de múltiples familias que se transmiten por vectores artrópodos, característicamente mosquitos o garrapatas (v. caps. 294 y 295). La mayoría de estas infecciones víricas se consideran zoonosis, dado que el reservorio principal está en pájaros o animales pequeños. Los seres humanos a menudo son huéspedes finales porque no se desarrolla una viremia suficiente como para permitir la transmisión de vuelta a vectores artrópodos. Sin embargo, los seres humanos son el reservorio principal de virus como Zika, Chikungunya y dengue. Los arbovirus más frecuentes que producen meningoencefalitis incluyen el virus del Nilo occidental (VNO), virus de la encefalitis japonesa y el virus La Crosse; se describen otros arbovirus en la [tabla 621.3](#). El VNO apareció en el hemisferio occidental en 1999 y actualmente es el arbovirus que produce meningoencefalitis con mayor frecuencia. El VNO también se puede transmitir por transfusión sanguínea, trasplante de órganos o de forma vertical a través de la placenta. La mayoría de los niños con VNO no tienen síntomas o padecen una infección viral inespecífica. Aproximadamente, el 1% de los seres humanos infectados desarrolla enfermedad del SNC; los adultos sufren una afectación más grave que los niños.

Varios miembros de la familia Herpesviridae pueden causar una meningoencefalitis (v. caps. 279-284). El virus herpes simple (VHS) de tipo 1 es una

causa importante de encefalitis grave esporádica en niños y adultos, con progresión al coma y la muerte en el 70% de los casos sin tratamiento antiviral. En el neonato puede producirse una encefalitis grave con afectación cerebral difusa por el VHS de tipo 2 transmitido verticalmente en el momento del parto. Una forma transitoria (y a veces recurrente) de meningoencefalitis leve por el VHS de tipo 2 puede acompañar a la infección herpética genital en adolescentes y adultos sexualmente activos. El virus varicela-zóster puede causar una infección del SNC relacionada estrechamente en el tiempo con las manifestaciones clínicas de la varicela. La manifestación más frecuente de afectación del SNC es la ataxia cerebelosa y la más grave es la encefalitis aguda. Después de la infección primaria, el virus varicela-zóster se mantiene latente en las raíces nerviosas y los ganglios espinales y craneales, y se produce una reactivación como herpes zóster que puede acompañarse de una meningoencefalitis leve. El virus de Epstein-Barr se asocia a varios síndromes del SNC (v. cap. 281). La infección del SNC por citomegalovirus puede producirse como una infección congénita o una enfermedad diseminada en huéspedes inmunocomprometidos, pero es una causa excepcionalmente rara de meningoencefalitis en lactantes y niños inmunocompetentes (v. cap. 282). El virus herpes humano de tipo 6 se asocia a encefalitis, aunque la detección del virus puede ser reflejo de la latencia en linfocitos debido a inflamación (v. cap. 283).

El virus de la parotiditis puede producir una meningoencefalitis y tiene una incidencia más alta en las regiones donde no se distribuye la vacuna de la parotiditis (v. cap. 275). La meningoencefalitis por el virus de la parotiditis habitualmente es leve, pero puede producir una sordera causada por una lesión del VIII nervio craneal. También se asocia una meningoencefalitis a infección aguda producida por el sarampión, rubéola y virus respiratorios (adenovirus, coronavirus, influenza, parainfluenza, virus respiratorio sincitial), rotavirus, virus de la coriomeningitis linfocitaria o rabia. El VIH se asocia con una meningoencefalitis aguda y puede producir una encefalopatía crónica que conduce a un declive neurocognitivo (v. cap. 302). En situaciones excepcionalmente raras puede observarse una meningoencefalitis después de la vacunación con virus vivos de la polio, sarampión, parotiditis o rubéola.

### **EPIDEMOLOGÍA**

La mayoría de los casos de meningoencefalitis se producen en verano y al final del otoño porque estas épocas se asocian con una incidencia más alta en la circulación de enterovirus y arbovirus. En 2016, el arbovirus más común responsable de meningoencefalitis en Estados Unidos fue el virus del Nilo occidental (VNO), con un total de 2.039 casos; menos de 100 casos fueron provocados por la combinación de los virus de La Crosse, del cañón de Jamestown, de San Luis, Powassan y de la encefalitis equina oriental (v. cap. 294). En Asia, la causa más frecuente es el virus de la encefalitis japonesa. Las consideraciones epidemiológicas en la meningitis aséptica debida a agentes diferentes a los enterovirus también incluyen la estación del año, la localización y viajes, las condiciones climáticas, la exposición a animales, las picaduras de mosquitos o garrapatas, y los factores relacionados con el patógeno específico.

Varios estudios han intentado describir los patógenos causantes asociados con meningoencefalitis, incluido el proyecto de encefalitis de California. A pesar de las pruebas exhaustivas, hasta en el 63% de los casos de meningoencefalitis no se identifica patógeno alguno. Nuevas técnicas, como la secuenciación de la generación siguiente tienen el potencial de identificar patógenos nuevos o no reconocidos causantes de meningoencefalitis. Mediante esta metodología se han identificado casos de meningoencefalitis ocultos producidos por patógenos como *Leptospira*, astrovirus y *Propionibacterium acnes*. Además de los agentes infecciosos, la encefalitis autoinmune es una causa frecuente de una patología similar a la encefalitis.

### **PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA**

La lesión neurológica está causada por invasión y destrucción directa del tejido nervioso por virus que se multiplican de forma activa o por una reacción del huésped a los抗ígenos víricos. En el tejido cerebral podemos encontrar congestión meníngea e infiltración mononuclear, acumulación perivascular de linfocitos y células plasmáticas, cierta necrosis del tejido perivascular con destrucción de la mielina y destrucción neuronal en varios estadios incluidas finalmente la neuronofagia y la proliferación endotelial o la necrosis. Se considera que la presencia de un grado elevado de desmielinización con preservación de las neuronas y sus axones representa de forma predominante una encefalitis «postinfecciosa» o autoinmunitaria. En la encefalitis por el VHS, la corteza cerebral (típicamente la del lóbulo temporal en la encefalitis por el VHS-1) en muchos casos está gravemente afectada. Los arbovirus tienden a afectar a todo el cerebro, mientras que la rabia tiene una predilección por las estructuras

basales. La afectación de la médula espinal, las raíces nerviosas y los nervios periféricos es variable.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La progresión y la gravedad de la enfermedad están relacionadas por el grado relativo de afectación meníngea y parenquimatosa, el cual está determinado en parte por la etiología específica. La evolución clínica de la infección varía de un caso a otro, incluso con el mismo patógeno causal. Algunos niños pueden tener síntomas leves al inicio, pero posteriormente se deterioran hasta entrar en coma y fallecen rápidamente. En otros casos, la enfermedad puede estar acompañada de fiebre elevada, convulsiones violentas entremezcladas con movimientos estereotipados y alucinaciones, seguidos de una recuperación completa.

El inicio de una meningoencefalitis generalmente es agudo, aunque los signos y síntomas del SNC están precedidos con frecuencia de una enfermedad febril inespecífica de unos pocos días de duración. Las manifestaciones iniciales en niños mayores incluyen cefalea e hiperestesia, y en los lactantes, irritabilidad y letargo. La cefalea suele ser frontal o generalizada. Los adolescentes se suelen quejar de dolor retrobulbar. La fiebre, náuseas y vómitos, fotofobia y dolor en el cuello, la espalda y las piernas son frecuentes. Los pacientes con fiebre alta pueden desarrollar una alteración del estado mental que progresará a una encefalopatía combinada con movimientos corporales incontrolados y crisis epilépticas. Los signos neurológicos focales pueden ser persistentes, fluctuantes o migratorios. El VNO y los enterovirus no polio pueden afectar a las neuronas del asta anterior de la médula y parálisis flácida aguda. La encefalitis es más frecuente que la meningitis aséptica en la infección por el VNO, mientras que la parálisis flácida aguda se puede observar en alrededor del 5% de los pacientes. También pueden producirse una pérdida del control rectal y vesical, y explosiones emocionales no provocadas. Sin embargo, muchos pacientes pueden tener una enfermedad febril inespecífica asociada a la infección por el VNO y tal vez no soliciten atención médica nunca.

Los exantemas pueden preceder o acompañar a los signos del SNC, en especial con los enterovirus virus varicela-zóster, sarampión, rubéola y VNO. La exploración normalmente revela rigidez de nuca sin signos neurológicos focales al inicio de la enfermedad. Las enfermedades específicas asociadas con una infección vírica incluyen el síndrome de Guillain-Barré, la mielitis transversa, la hemiplejía y la ataxia cerebelosa.

Se ha asociado con varios patógenos, incluidos rotavirus, virus salmonella, CMV, adenovirus y virus influenza, una encefalopatía leve con una lesión reversible del esplenio (del cuerpo caloso) (**MERS**, por sus siglas en inglés).

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de encefalitis se basa en una combinación de análisis del LCR mediante PCR, serología y, en raras ocasiones, biopsia cerebral. El diagnóstico se apoya en los síntomas asociados y el examen del LCR, que suele mostrar un leve predominio mononuclear (v. tabla 621.1). Otras pruebas que pueden ser de gran ayuda en la evaluación de los pacientes con sospecha de meningoencefalitis vírica incluyen el electroencefalograma (EEG) y la RM. El EEG generalmente muestra una actividad de ondas lentas difusas, aunque pueden observarse cambios focales en las regiones temporales en la meningoencefalitis por VHS. La RM cerebral puede demostrar lesiones cerebrales focales que se correlacionan con la patología clínica, incluida una afectación del lóbulo temporal que sugiere enfermedad por VHS-1. También pueden identificarse lesiones hiperintensas en las secuencias de imagen T2 y FLAIR.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Una meningoencefalitis no está producida exclusivamente por virus, dado que otros patógenos también se asocian a esta enfermedad (v. tabla 621.3). El diagnóstico más importante a la hora de diferenciar una meningoencefalitis es la meningitis bacteriana, dadas las consecuencias si no se trata esa enfermedad. La mayoría de los niños con meningitis bacteriana aguda están más críticos que los casos de infección vírica del SNC. Las infecciones bacterianas parameningeas, como el absceso cerebral o el empiema subdural o epidural, pueden tener características similares a las infecciones víricas del SNC. Las infecciones causadas por *M. tuberculosis* (v. cap. 242) *T. pallidum* (sífilis, v. cap. 245) y *B. burgdorferi* (enfermedad de Lyme, v. cap. 249) pueden mostrar una evolución clínica más indolente. *Bartonella henselae* está asociado con la exposición a gatos, una pápula en el lugar del inóculo, linfadenopatía regional y crisis epilépticas de inicio reciente (v. cap. 236). Se ha implicado a *Mycoplasma pneumoniae* como agente patógeno causal de meningoencefalitis como un patógeno directo o como una enfermedad postinfecciosa (v. cap. 250). Las pruebas serológicas para *Mycoplasma* pueden ser inespecíficas y los títulos de IgM pueden estar

elevados varios meses después de la infección; la PCR puede ser más específica, pero no es sensible.

Las infecciones debidas a hongos, rickettsias, protozoos y otros parásitos también deben incluirse en el diagnóstico diferencial. La sospecha de estos agentes normalmente se debe a los síntomas acompañantes, a la epidemiología geográfica local y a factores inmunológicos del huésped.

Diversos procesos no infecciosos pueden producir inflamación del SNC y cursar con manifestaciones clínicas análogas a las de una meningoencefalitis vírica. Algunos de estos trastornos son las neoplasias malignas, las enfermedades autoinmunitarias, la hemorragia intracranal y la exposición a ciertos fármacos o toxinas. En estos casos, los datos de la historia clínica y la afectación de otros órganos normalmente permiten descartar estas posibilidades diagnósticas. La encefalitis autoinmunitaria debida a anticuerpos contra el receptor de N-metil-d-aspartato (anti-NMDA) es una causa importante de encefalitis no infecciosa en la infancia (v. cap. 616.4). En adolescentes y adultos jóvenes con meningoencefalitis, la encefalitis antirreceptor NMDA puede producirse con más frecuencia que la meningoencefalitis por enterovirus o por VHS. La detección de estos anticuerpos en el suero y en el LCR confirma el diagnóstico. La encefalitis antirreceptor NMDA también se ha asociado con encefalitis reciente por VHS, aunque la etiología de esta asociación es desconocida. La encefalomielitis aguda diseminada (EMAD) también puede confundirse inicialmente con una encefalitis (v. cap. 618).

## PRUEBAS DE LABORATORIO

Los hallazgos del LCR en la meningoencefalitis se caracterizan por una pleocitosis de leucocitos con recuentos característicamente  $<1.000/\text{mm}^3$ . Muy precozmente en la enfermedad, a menudo las células son polimorfonucleares, mientras que predominan las células mononucleares durante el resto de duración de la enfermedad. Este cambio del tipo de células se produce con frecuencia pasadas 8-12 horas. La concentración de proteínas en el LCR tiende a estar elevada y las concentraciones pueden ser muy elevadas si la destrucción cerebral es extensa, como en la encefalitis por el VHS. El nivel de glucosa característicamente es normal, aunque puede producirse una hipoglucorraquia con ciertos virus. Por ejemplo, puede observarse un descenso considerable de las concentraciones de glucosa en el LCR con la encefalitis por virus de la parotiditis. Con los parechovirus, la glucosa, proteínas y el recuento de células en el LCR pueden ser normales.

El modo principal para la detección de patógenos no bacterianos que produzcan una meningoencefalitis es la amplificación de los ácidos nucleicos. La obtención temprana de una muestra de LCR y en el curso de la enfermedad es importante para la detección de virus. En el momento en que los pacientes con una meningoencefalitis por el VNO solicitan atención sanitaria, el ácido nucleico viral puede estar ausente en el LCR. Por consiguiente, la prueba de elección para la detección del VNO y otros arbovirus es la serología (tanto en sangre como en LCR). Los virus detectados en sangre y en muestras nasofaringeas, en heces y en orina puede usarse para sugerir una potencial etiología viral. No obstante, se debe tener precaución cuando se detectan virus en localizaciones fuera del SNC, porque estos virus pueden no explicar los síntomas del SNC del paciente. Los cultivos virales, en un momento rutinario, han quedado, en gran medida, desfasados debido a su baja sensibilidad, requerir técnicos de laboratorio entrenados y la relativa demora en los resultados de las pruebas (de varios días a semanas).

Deben obtenerse muestras de suero en una fase temprana de la evolución de la enfermedad para realizar estudios serológicos. Si las PCR iniciales en el LCR y las serologías no son diagnósticas, deberían repetirse las pruebas serológicas 2-3 semanas más tarde. Un aumento de cuatro veces en los títulos para un virus específico debería ser sugestivo de la etiología del cuadro de presentación del paciente.

## TRATAMIENTO

Para la mayoría de las causas de meningoencefalitis vírica no existe un tratamiento antiviral eficaz; por consiguiente, el tratamiento es fundamentalmente de soporte. A menudo se administran líquidos intravenosos debido al deterioro de la ingesta oral. Con frecuencia se emplean AINE para el alivio sintomático de la cefalea.

Es importante monitorizar estrechamente a los pacientes con encefalitis grave por el riesgo de crisis epilépticas, edema cerebral, trastornos del equilibrio hidroelectrolítico, aspiración, insuficiencia respiratoria y paro cardiaco.

Los miembros de la familia herpesvirus pueden tratarse con anti-virales, con aciclovir, ganciclovir, cidofovir y foscarnet, cada uno con actividades variables contra cada virus (v. caps. 279-284). El aciclovir parenteral ha mostrado específicamente reducir de forma drástica las tasas de morbilidad y de mortalidad en la meningoencefalitis asociada a

VHS. Actualmente hay otros antivirales en desarrollo, aunque la eficacia clínica de estos fármacos permanece, en gran medida, desconocida. Con frecuencia, cuando no se identifica patógeno alguno y se sospecha una etiología postinfecciosa o autoinmune, los pacientes son tratados con una combinación de esteroides, inmunoglobulina intravenosa y plasmaférésis (v. caps. 616 y 618).

## PRONÓSTICO

El tratamiento de apoyo y la rehabilitación son muy importantes después de la recuperación de los pacientes de la fase aguda de la enfermedad. Pueden darse descoordinación motora, crisis epilépticas, sordera total o parcial, y trastornos de conducta tras una meningoencefalitis vírica. También pueden aparecer alteraciones visuales debidas a coriorretinopatía y ambliopía perceptiva. Algunas secuelas de la infección pueden ser difíciles de detectar. Por tanto, las evaluaciones neurológica, del desarrollo y de la audición deben formar parte del seguimiento habitual de los niños que se han recuperado de una meningoencefalitis vírica.

La recuperación de una infección vírica del SNC depende de la gravedad de la enfermedad clínica, del agente causal específico y de la edad del niño. Si la enfermedad es clínicamente grave y es evidente que existe una afectación parenquimatosa importante, el pronóstico es malo, con riesgo potencial de deficiencias de naturaleza intelectual, motora, psíquica, epiléptica, visual o auditiva. También son previsibles secuelas graves en niños con una infección causada por el VHS si no se diagnosticó y se trató en la fase temprana de la enfermedad. De forma global, varios estudios han hallado que la mayoría de los niños tendrán síntomas permanentes años después del diagnóstico de meningoencefalitis. Esta mala evolución sea probablemente el reflejo de la combinación de un diagnóstico incapaz de identificar los patógenos que producen la meningoencefalitis y de la falta de tratamientos específicos para la mayoría de patógenos víricos.

## PREVENCIÓN

Existen vacunas disponibles para la prevención para algunos virus que causan meningoencefalitis. La extensa utilización de vacunas víricas contra la polio, el sarampión, la parotiditis, la rubéola y la varicela prácticamente ha eliminado las complicaciones del SNC en estas enfermedades en Estados Unidos. También está disponible una vacuna contra el virus de la encefalitis japonesa, aunque, debido a su coste elevado, esta vacuna no se ha distribuido ampliamente en Asia. La disponibilidad de programas de vacunación de los animales domésticos contra la rabia ha reducido la frecuencia de encefalitis por virus de la rabia.

El control de la encefalitis debida a arbovirus ha sido menos eficaz puesto que las vacunas específicas solo están en varias etapas de desarrollo para ensayos clínicos. El método principal para reducir las infecciones por arbovirus es el control del vector, a través de métodos que incluyen insecticidas y la erradicación de los lugares de reproducción de insectos. Es más, la reducción de picaduras de mosquitos y de garrapatas mediante la aplicación de insecticidas repelentes que contengan *N,N*-diethyl-3-metilbenzamida (DEET) y vistiendo camisas de manga larga, pantalones largos y calcetines cuando se sale de casa, especialmente al amanecer y al anochecer, reduce el riesgo de infección por arbovirus.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 621.3 Meningitis eosinofílica

Andrew B. Janowski y David A. Hunstad

La meningitis eosinofílica se define como la presencia de > 10 eosinófilos/mm<sup>3</sup> en el LCR o el hallazgo de que al menos el 10% de los leucocitos en el LCR son eosinófilos. La causa más frecuente de pleocitosis eosinofílica en todo el mundo es la infección por parásitos helmínticos. Sin embargo, el diagnóstico diferencial de la pleocitosis eosinofílica es amplio, especialmente en países donde la infección por helmintos es poco habitual, como en Estados Unidos.

## ETIOLOGÍA

Aunque cualquier helminto que emigre a los tejidos puede causar una meningitis eosinofílica, la causa más frecuente en todo el mundo es la

infección humana por el nematodo de la rata *Angiostrongylus cantonensis* (v. cap. 323). Otros parásitos que pueden causar meningitis eosinofílica son *Gnathostoma spinigerum* (lombriz intestinal del perro y el gato) (v. cap. 323), *Baylisascaris procyonis* (nematodo del mapache), *Ascaris lumbricoides* (nematodo humano, v. cap. 317), *Toxocara canis* (v. cap. 324), *Trichinella spiralis* (v. cap. 325), *Toxoplasma gondii* (v. cap. 316), *Paragonimus westermani*, *Echinococcus granulosus* (v. cap. 330), *Schistosoma japonicum* (v. cap. 326), *Onchocerca volvulus* y *Taenia solium* (v. cap. 329). La meningitis eosinofílica también puede aparecer como manifestación poco frecuente de las infecciones víricas, bacterianas o fúngicas más frecuentes del SNC; por ejemplo, la coccidiomicosis se ha asociado particularmente con meningitis eosinofílica. Las causas no infecciosas de meningitis eosinofílica incluyen la esclerosis múltiple, las neoplasias malignas, un síndrome hiperesinofílico, una reacción a medicamentos o a materiales de una derivación ventriculoperitoneal.

## EPIDEMIOLOGÍA

*A. cantonensis* se encuentra en el Sudeste asiático, el sur del Pacífico, Japón, Taiwán, Egipto, Costa de Marfil y Cuba. La infección se adquiere al ingerir caracoles, babosas, quisquillas o cangrejos de agua dulce crudos o poco cocinados que contienen larvas infecciosas en su tercera etapa de crecimiento. Las infecciones por *Gnathostoma* se encuentran en Japón, China, India, Bangladesh y el Sudeste asiático. La gnatostomiasis se adquiere al ingerir pescado, ranas o pájaros crudos o poco cocinados, así como carne de serpiente. *B. procyonis* (nematodo del mapache) es endémico en Estados Unidos y los niños lo pueden adquirir cuando juegan al aire libre cerca de lugares de deposición habitual de heces de estos animales.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cuando la meningitis eosinofílica es consecuencia de una infestación helmíntica, los pacientes enferman de forma característica entre 1 y 3 semanas tras la exposición, dado que esto refleja el tiempo de tránsito de los parásitos para migrar desde el aparato gastrointestinal hasta el SNC. Los hallazgos concomitantes frecuentes incluyen fiebre, vómitos, dolor abdominal, erupciones cutáneas progresivas, pleuritis o eosinofilia periférica. Los síntomas neurológicos pueden ser cefalea, meningismo, ataxia, parálisis de nervios craneales y parestesias. La paraparesia o la incontinencia pueden ser causadas por radiculitis o mielitis.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de presunción de meningitis eosinofílica inducida por helmintos se basa en la mayoría de los casos en los antecedentes de un viaje con exposición en presencia de los hallazgos clínicos y de laboratorio típicos. La visualización directa de los helmintos en el LCR es difícil porque generalmente la carga de organismos es baja. Los análisis serológicos para las infecciones por helmintos también tienen una utilidad limitada ya que no están fácilmente disponibles a nivel comercial y por la presencia de una reactividad cruzada considerable entre las distintas especies de helmintos.

## TRATAMIENTO

El tratamiento es de soporte porque la infección es autolimitada y los fármacos antihelmínticos no parecen influir en el pronóstico de la infección. Deben administrarse analgésicos para la cefalea y la radiculitis, y, si aparece una hidrocefalia, se tratará mediante extracciones o una derivación del LCR. Los corticoides pueden disminuir la duración de las cefaleas en adultos con meningitis eosinofílica. El tratamiento de *B. procyonis* debería iniciarse empíricamente con albendazol y corticoides.

## PRONÓSTICO

De forma global, el 70% de los pacientes mejora significativamente dentro de las 4 semanas después del inicio de los síntomas. La tasa de mortalidad asociada a la meningitis eosinofílica es menor del 5%; la infección por nematodos del mapache no tratada puede ser letal o asociarse a secuelas graves.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 622

# Absceso cerebral

Andrew B. Janowski y David A. Hunstad

La incidencia del absceso cerebral es de entre 0,34 y 1,3 casos por 100.000 personas al año. El desarrollo de un absceso cerebral a menudo se asocia a una etiología subyacente incluidas: diseminación contigua desde una infección asociada (meningitis, otitis media, mastoiditis, sinusitis, infecciones de las partes blandas de la cara o el cuero cabelludo, celulitis orbitaria o infecciones dentales), compromiso directo de la barrera hematoencefálica debido a traumatismos craneales penetrantes o procedimientos quirúrgicos; fenómenos embólicos (endocarditis), cortocircuitos derecha-izquierda (cardiopatías congénitas o malformaciones arteriovenosas pulmonares), inmunodeficiencias o infección de material extraño introducido en el sistema nervioso central (SNC), incluidas derivaciones ventriculoperitoneales.

### PATOLOGÍA

Los abscesos cerebrales pueden producirse en ambos hemisferios en los niños, aunque en los adultos son más frecuentes los abscesos del lado izquierdo, probablemente debido a lesiones penetrantes producidas por agresores diestros. Cerca del 80% de los abscesos se producen en los lóbulos frontal, parietal y temporal, mientras que los abscesos en el lóbulo occipital, cerebelo y tronco cerebral representan el resto de los casos. En el 18% de los casos existen abscesos cerebrales múltiples y en cerca del 20% de los casos no puede identificarse ningún factor de riesgo. Los abscesos del lóbulo frontal suelen estar producidos por extensión de una sinusitis o una celulitis orbitaria, mientras que los abscesos del lóbulo temporal o el cerebelo se asocian con frecuencia a una otitis media y mastoiditis.

### ETIOLOGÍA

Los microorganismos predominantes que causan abscesos cerebrales son los estreptococos, los cuales representan una tercera parte de todos los casos en niños, siendo los miembros más comunes los del grupo de *Streptococcus anginosus* (*S. anginosus*, *Streptococcus constellatus* y *Streptococcus intermedius*) que se aísla cada vez más en abscesos cerebrales drenados quirúrgicamente. Otros estreptococos importantes incluyen *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus* spp. y otros estreptococos *viridans*. *Staphylococcus aureus* es el segundo organismo más frecuentes en los abscesos cerebrales pediátricos, representa el 11% de los casos y se asocia con mayor frecuencia a heridas penetrantes. Otras bacterias que se aíslan a partir de abscesos cerebrales incluyen microorganismos aerobios (*Haemophilus* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* spp. y otras enterobacterias) y bacterias anaerobias (spp. Gram positivas, *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Prevotella* spp. y *Actinomyces* spp.). En neonatos con meningitis, la formación de un absceso es una complicación en el 13% de los casos, siendo *Citrobacter koseri*, *Cronobacter sakazakii*, *Serratia marcescens* y *Proteus mirabilis* de especial consideración en este grupo de edad. Hasta en el 27% de los casos se cultiva más de un organismo. Los abscesos asociados a infecciones de mucosas (sinusitis o infecciones dentales) con frecuencia son polimicrobianos e incluyen organismos anaerobios. Las bacterias atípicas, incluidas *Nocardia*, *Mycobacterium* y *Listeria* spp., y los hongos (*Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus*) son más frecuentes en niños con alteraciones de las defensas del huésped.

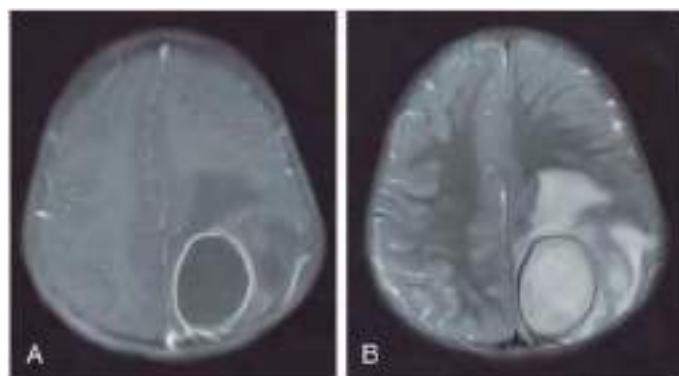
### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Con frecuencia, las fases tempranas de una cerebritis y formación del absceso son asintomáticas o se asocian a síntomas inespecíficos, como febrícula, cefalea y letargo. A medida que progresa el proceso inflamatorio, pueden aparecer vómitos, cefalea intensa, crisis convulsivas, papiledema, signos neurológicos focales (hemiparesia) y coma. Un absceso cerebeloso se caracteriza por nistagmo, ataxia y dismetría ipsilaterales, vómitos y cefalea. Si el absceso entra en la cavidad ventricular, el paciente suele sufrir un shock fulminante y se produce el fallecimiento en el 27-85% de los casos.

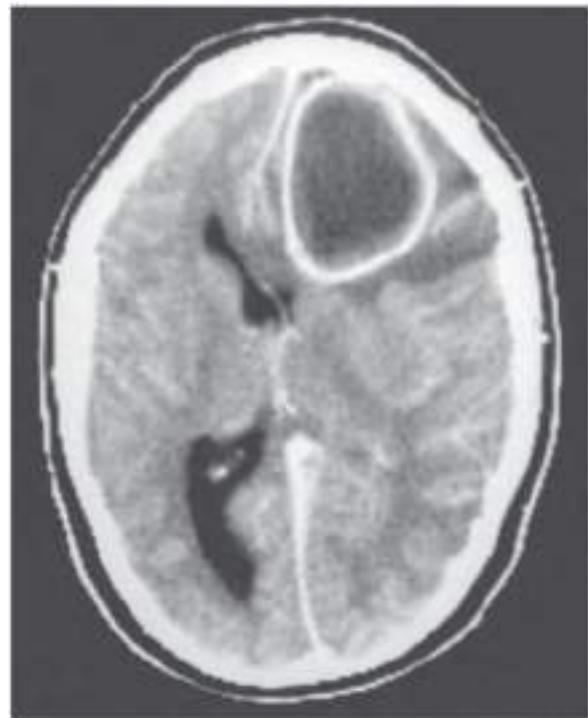
### DIAGNÓSTICO

La clave para el diagnóstico de los abscesos cerebrales es la realización rápida de neuroimagen. La RM cerebral con contraste es la prueba diagnóstica de elección porque puede ayudar a distinguir abscesos de quistes y de tumores necróticos (fig. 622.1). Como alternativa, la TC craneal puede

aportar resultados de imagen más rápidos aunque no puede aportar el detalle tisular que ofrece la RM (fig. 622.2) Tanto la RM como el escáner mediante TC con contraste pueden demostrar una cavidad del absceso con realce en anillo. Los hallazgos en la TC de una cerebritis se caracterizan por una lesión parenquimatosa hipodensa, mientras que las imágenes mediante RM potenciadas en T2 a menudo ofrecen un aumento en la intensidad de señal. En niños con abscesos cerebrales pueden observarse otras alteraciones en las pruebas de laboratorio habituales. El recuento periférico de leucocitos está elevado en el 60% de los casos y los hemocultivos son positivos en el 28% de los casos. No se recomienda rutinariamente la punción lumbar en los casos de abscesos cerebrales, porque el procedimiento podría producir una herniación cerebral debida al aumento de la presión intracranial. Cuando se analiza el líquido cefalorraquídeo (LCR) es normal en el 16% de los casos, el 71% de los casos muestra pleocitosis en el LCR y el 58% tendrán elevado el nivel de proteínas. Los cultivos del LCR son positivos solo en el 24% de los casos; por consiguiente es esencial un cultivo obtenido del fluido del absceso para identificar los patógenos bacterianos. En algunos casos, el fluido del absceso puede ser estéril, y los análisis alternativos incluyen la



**Fig. 622.1** RM cerebral de un niño de 2 años como un defecto del septo auricular y un absceso cerebral producido por un SARM. **A**, imagen axial poscontraste en T1 fl2D que muestra el realce de la cápsula del absceso. **B**, imagen axial en T2 FSE que muestra una lesión grande rellena de líquido con edema subyacente.



**Fig. 622.2** Absceso cerebral mostrado en una TC con contraste. Obsérvese el gran absceso con anillo captante en el lóbulo frontal izquierdo, que causa un desplazamiento del cerebro a la derecha. El paciente no tenía signos neurológicos hasta justo antes de realizar la TC porque el absceso se localizó en el lóbulo frontal, que es un área cerebral «silente».

secuenciación de ARN ribosómico 16S que puede usarse para identificar los organismos. Un electroencefalograma (EEG) puede identificar el correspondiente enlentecimiento focal.

### TRATAMIENTO

El tratamiento inicial de un absceso cerebral consiste en el diagnóstico precoz y el inicio de un régimen antibiótico basado en los patógenos más probables. El tratamiento empírico consiste en una combinación de una cefalosporina de tercera generación y metronidazol, a menudo con vancomicina para cubrir *S. aureus* resistente a meticilina y cepas resistentes de *S. pneumoniae*. Si se sospechan organismos gramnegativos resistentes, como en los casos de derivaciones ventriculoperitoneales infectadas, pueden usarse ceftazidima o meropenem como el β-lactámico en el régimen inicial. *Listeria monocytogenes* puede producir abscesos en el periodo neonatal y, si se sospecha, se recomienda penicilina G o ampicilina con gentamicina. En pacientes inmunodeprimidos se utiliza un tratamiento antibiótico de amplio espectro y se debe tener en cuenta el uso de anfotericina B como terapia adicional por su actividad antifúngica.

Los procedimientos neuroquirúrgicos para un absceso cerebral se han potenciado en gran medida gracias a los sistemas estereotácticos con RM o TC, lo que permite optimizar los abordajes con una morbilidad mínima. Se recomienda la aspiración del absceso para cultivos y diagnósticos, y descompresión, salvo que esté contraindicada basándose en la localización o en la patología del paciente. Hay datos limitados sobre la inyección de anticuerpos en el interior de la cavidad del absceso y esta técnica no se recomienda rutinariamente. Los abscesos pequeños por debajo de 2,5 cm de diámetro o los abscesos múltiples pueden tratarse con antibióticos en ausencia de drenaje, con seguimiento mediante estudios de neuroimagen para comprobar una reducción del tamaño del absceso. La escisión quirúrgica de un absceso no suele ser necesaria, dado que este procedimiento se puede asociar a una mayor morbilidad en comparación con la aspiración de la cavidad. La administración de glucocorticoïdes puede reducir el edema, aunque se carece de evidencia en la mejoría de la evolución con los esteroides. El régimen antibiótico puede acotarse o ser más específico una vez que estén disponibles los resultados del cultivo del absceso, aunque la mayoría de los abscesos son polimicrobianos y no todos los organismos presentes pueden aislarse en el cultivo. *La duración del tratamiento antibiótico parenteral depende del microorganismo y de la respuesta al tratamiento, pero es característicamente de 6 semanas.*

### PRONÓSTICO

La mortalidad antes de la década de 1980 era del 11-53%. La mortalidad más reciente asociada al uso más generalizado de la TC y la RM, de mejores técnicas microbiológicas y de un tratamiento antibiótico y quirúrgico precoz es del 5-10%. Los factores asociados con una mortalidad elevada cuando el paciente ingresa en el hospital son un retraso en la administración de antimicrobianos, una edad menor de 1 año, abscesos múltiples y coma. Las secuelas a largo plazo aparecen, al menos, en el 33% de los pacientes que sobreviven a la enfermedad y consisten en hemiparesia, crisis convulsivas, hidrocefalia, anomalías de los nervios craneales, así como alteraciones conductuales y del aprendizaje.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 623

# Hipertensión intracranal idiopática/seudotumor cerebral

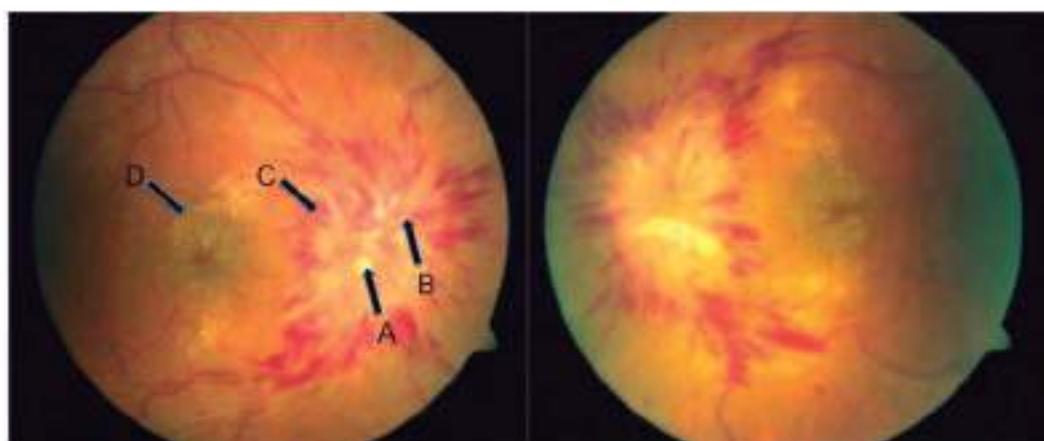
Alasdair P.J. Parker

La hipertensión intracranal idiopática (HII) o seudotumor cerebral se considera frecuentemente como una causa potencial de cefalea con papiledema en niños con hallazgos estándar normales en la RM cerebral. Es habitual un diagnóstico falsamente positivo y más adelante se señalan las estrategias para evitarlo. Se desconoce la fisiopatología en gran medida y no existen ensayos clínicos controlados aleatorizados acerca de las estrategias de tratamiento en niños.

La HII es poco frecuente, pero es fundamental un diagnóstico preciso debido al riesgo de afectación visual. Ha habido una evolución en la investigación de esta patología. Previamente, los niveles normales de presión intracranal (PIC) no estaban claros, lo que condujo a un sobrediagnóstico de HII. Actualmente, los estudios en niños con una monitorización de la PIC muestran un límite superior de la normalidad de 10 mmHg (13,5 cmH<sub>2</sub>O) a las edades de entre 2 y 5 años, alcanzándose el nivel adulto de presión de líquido cefalorraquídeo (LCR) a la edad de 8 años. Actualmente, el percentil 90 de presión de LCR se ha definido de 28 cm (22 mmHg) en niños de 1 a 18 años, sin un efecto significativo por la edad. Otros parámetros normales incluyen recuento celular en el LCR, contenido de proteínas y tamaño ventricular, aunque el tamaño ventricular en la RM cerebral podría estar discretamente reducido. El papiledema está presente de forma casi constante y en los casos raros en los que está ausente, debe tomarse mucha precaución antes del diagnóstico, dado que hay una tasa elevada de diagnósticos erróneos ([fig. 623.1](#)).

### ETIOLOGÍA

Por definición, la HII no tiene una causa identificable, a pesar de los hallazgos característicos. Una gran proporción de niños remitidos a pediatría por una HII posible/probable tras una anamnesis exhaustiva, una exploración e investigaciones cuidadosas tendrán una *HI secundaria* con una causa subyacente identificada. En la [tabla 623.1](#) se enumeran algunas de las numerosas causas que producen HI sin una lesión obstructiva en la RM, incluidas obstrucción venosa, trastornos metabólicos como galactosemia, hipoparatiroidismo, seudohipoparatiroidismo, hipofosfatemia, tratamiento prolongado con corticoides o retirada rápida de estos, posiblemente tratamiento con hormona de crecimiento, realimentación en un niño con malnutrición significativa, hipervitaminosis A, déficit grave de vitamina A, enfermedad de Addison, obesidad, menarquia, anticonceptivos orales y embarazo, infecciones como



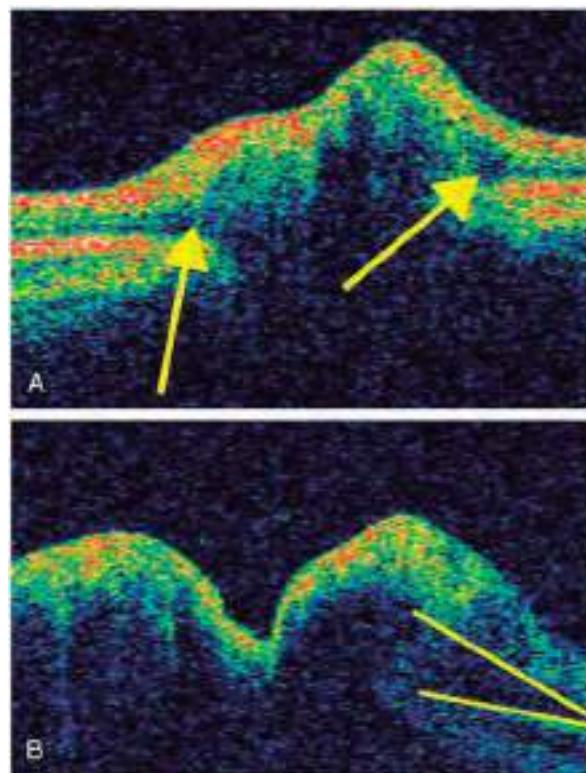
**Fig. 623.1** Fotografías del nervio óptico de los ojos derecho e izquierdo, respectivamente, que muestran un edema de la cabeza de dicho nervio de grado 5 con características consistentes en borramiento total de la copa óptica (A), borramiento total de un segmento de un vaso sanguíneo principal (B), borramiento total del borde del disco (C) y estrella macular (D). (De Vickers AL, El-Dairi MA: Subacute vision loss in young, obese female, J Pediatr 163:1518-1519, 2013, Fig 1.)

<b>Tabla 623.1</b> Hipertensión intracranal secundaria sin una lesión obstructiva en la RM	
<b>TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS</b>	<b>ENFERMEDADES RENALES</b>
Síndrome de Wiskott-Aldrich Anemia ferropénica Anemia aplásica Drepanocitosis Policitemia Trasplante de médula ósea y tratamientos asociados Estados protrombóticos Anemia de Fanconi	Síndrome nefrótico Insuficiencia renal crónica Posttransplante renal Diálisis peritoneal
<b>INFECCIONES</b>	<b>TRASTORNOS NUTRICIONALES</b>
Sinusitis aguda Otitis media (trombosis del seno lateral) Mastoiditis Amigdalitis Sarampión Roséola Varicela, infección recidivante por el virus varicela-zóster Enfermedad de Lyme VIH o complicaciones terapéuticas asociadas	Hipovitaminosis A Intoxicación por vitamina A Hiperálimentación en pacientes malnutridos Raquitismo dependiente de vitamina D
<b>PATOLOGÍAS RELACIONADAS CON FÁRMACOS</b>	<b>ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONJUNTIVO</b>
Tetraciclinas Sulfamidas Ácido nalidíxico Fluoroquinolonas Tratamiento con corticoides y su retirada Nitrofurantoína Citarabina Ciclosporina Fenitoína Mesalamina Isotretinoína Amiodarona Anticonceptivos orales/implantes	Síndrome de anticuerpo antifosfolípido Lupus eritematoso sistémico Enfermedad de Behcet
	<b>ENDOCRINOPATÍAS</b>
	Síndrome del ovario poliquístico Hipotiroidismo Hipoparatiroidismo/hiperparatiroidismo Hiperplasia suprarrenal congénita Enfermedad de Addison Hormona de crecimiento recombinante
	<b>OTRAS PATOLOGÍAS</b>
	Trombosis de los senos durales Obesidad (en pacientes púberes) Síndrome de la vena cava superior Apnea del sueño Síndrome de Guillain-Barré Enfermedad de Crohn Colitis ulcerosa Síndrome de Turner Galactosemia Reparación de comunicación interauricular Síndrome de Moebius Sarcoidosis

roséola del lactante, sinusitis, otitis media crónica y mastoiditis, y síndrome de Guillain-Barré, fármacos como ácido nalidíxico, doxiciclina, minociclina, tetraciclina, nitrofurantoína, isotretinoína usada para el tratamiento del acné, sobre todo asociada a tetraciclina y valproato sódico; trastornos hematológicos como policitemia, varios tipos de anemia, síndrome de Wiskott-Aldrich y, muy importante, obstrucción del drenaje intracranal por una trombosis venosa cerebral.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La HII es poco frecuente por debajo de los 10 años, con un predominio en el sexo femenino y, por razones que no se conocen bien, es mucho más probable que los pacientes sean obesos. El síntoma más frecuente es una cefalea frontal crónica (de semanas a meses) progresiva que puede empeorar con los cambios posturales o la maniobra de Valsalva. Aunque se producen vómitos, no suelen ser tan persistentes e intensos como los asociados a un tumor de la fosa posterior. También puede haber **oscurecimientos visuales transitorios (OVT)** de segundos de duración y diplopía (secundaria a una disfunción del nervio motor ocular externo), así como acúfenos pulsátiles. El OVT es un episodio de visión borrosa transitoria o de pérdida de visión asociado con frecuencia con cambios posturales o maniobras de Valsalva. Los niños permanecen en estado de alerta y carecen de síntomas constitucionales. El **papiledema** con un aumento de la mancha ciega es el signo más constante. Con frecuencia se diagnostica erróneamente. Las drusas del nervio óptico y/o neuritis óptica pueden confundirse con papiledema; de ahí que se recomienda encarecidamente una tomografía de coherencia óptica (fig. 623.2) y ultrasonografía en modo B en todos los casos. Pueden detectarse defectos campimétricos nasales inferiores o periféricos. La presencia



**Fig. 623.2** A, Tomografía de coherencia óptica (OCO) de una sección transversal de un disco óptico con drusas que muestra el tejido típicamente irregular subyacente a la superficie elevada del disco, sin extensión a la capa subretiniana hiporrelectiva (flechas) más allá de la cabeza del nervio óptico. B, Tomografía de coherencia óptica (OCO) de una sección transversal de un disco óptico papiledematoso que muestra un disco elevado suavemente con fluido hiporrelectivo subyacente que se extiende más allá del disco al interior del espacio subretiniano en un patrón en V difuminada (ilustrado por líneas amarillas). (Por cortesía de Louise Allen, MD, FRCOphth, Cambridge, Reino Unido.)

de otros signos neurológicos focales debería motivar la realización de un estudio para detectar un proceso diferente a la HII.

A todos los niños se les debería realizar una RM craneal, la cual puede mostrar papiledema o engrosamiento de las vainas del nervio óptico/fosa hipofisaria y nada más. La angio-RM venosa es esencial, tanto para excluir una trombosis venosa como para identificar el estrechamiento de los senos laterales, que se observa con frecuencia en la hipertensión intracranal. Todos los niños requerirán la medida de su presión del LCR. Las presiones de apertura estándar en cmH<sub>2</sub>O, utilizando un manómetro pueden estar falsamente elevadas. Puede obtenerse un registro más preciso utilizando un transductor electrónico (un equipamiento similar se conecta de forma rutinaria a una vía arterial), el cual suministrará un registro asistido por ordenador con un análisis de la onda, tanto en la apertura como en el estado estacionario durante 20 minutos (mientras está relajado, contento, en una posición de decúbito lateral y no estando sujeto con fuerza o en una posición de flexión excesiva). Se requiere la cooperación del niño, y es de ayuda la presencia de un especialista en juegos o el uso de óxido nítrico durante la inserción de la aguja; así se evita el dolor, el llanto, maniobra de Valsalva o una respiración alterada. Cuando se mide la presión de apertura lumbar con anestesia general, es importante registrar una presión parcial de dióxido de carbono inspiratoria final normal (pCO<sub>2</sub>-EF). Dado que es más frecuente una HI secundaria, deberían obtenerse perfiles de las funciones renal, hepática, tiroidea, hematológica, inflamatoria y autoinmune en muestras de sangre venosa. Es probable que estas pruebas ayuden a reducir la tasa de falsos positivos. Los estudios de infusión en LCR también pueden ser útiles, particularmente en casos límite. En la tabla 623.2 se presenta un resumen de los criterios diagnósticos.

## TRATAMIENTO

No se han realizado ensayos clínicos aleatorizados para guiar el tratamiento de la HII. La atrofia óptica y la alteración visual son las complicaciones más significativas. Cualquier causa de HI secundaria debe ser tratada (p. ej., re-

**Tabla 623.2** Criterios diagnósticos de la hipertensión intracranal idiopática (HII)

DIAGNÓSTICO DE HII	DIAGNÓSTICO DE HII SIN PAPILEDEMA
<p>Diagnóstico definitivo de HII si el paciente reúne A-E</p> <p>A. Papiledema</p> <p>B. Exploración neurológica normal, excepto alteraciones del sexto nervio craneal</p> <p>C. Neuroimagen: parénquima cerebral normal sin evidencia de hidrocefalia, masa o lesión estructural, y sin captación meníngea anómala en la RM con y sin gadolinio para pacientes típicos (mujer y obesa), y RM con y sin gadolinio, y angiografía magnética venosa para otros; si no está disponible o está contraindicada la RM, puede usarse la TC con contraste</p> <p>D. Composición normal del LCR</p> <p>E. Presión de apertura elevada en la punción lumbar (<math>\geq 250</math> mm LCR en adultos; <math>\geq 280</math> en niños o en adultos obesos) en una punción lumbar realizada apropiadamente</p>	<p>En ausencia de papiledema, puede establecerse un diagnóstico de HII si se satisfacen B-E y, además, el paciente tiene una parálisis unilateral o bilateral del nervio motor ocular externo</p> <p>En ausencia de papiledema o de parálisis del sexto nervio craneal, puede ser sugestivo un diagnóstico de HII aunque no puede realizarse si se satisfacen B-E y, además, están presentes tres de los siguientes en la neuroimagen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Silla vacía</li> <li>2. Aplanamiento de la parte posterior del globo ocular</li> <li>3. Distensión del espacio subaracnoideo perióptico con o sin un nervio óptico tortuoso</li> <li>4. Estenosis del seno venoso transverso</li> </ol>

Se considera probable el diagnóstico de HII si se reúnen A-D, pero la presión del LCR está por debajo de 250 mm.

De Mullan SP, Ali F, Hassan-Smith G, et al: Evolving evidence in adult idiopathic intracranial hypertension: pathophysiology and management, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87(9):982-992, 2016, Table 1.

tirada de un fármaco). Los niños obesos con HII necesitan un régimen de adelgazamiento. La acetazolamida (10-30 mg/kg/24 h) probablemente es un régimen eficaz y, más recientemente, algunos autores han recomendado el uso de topiramato o furosemida. No se administran corticoides de forma rutinaria aunque pueden usarse en un paciente con hipertensión intracranal grave con riesgo de pérdida de la función visual y a la espera de una intervención quirúrgica; raramente es necesaria una derivación ventrículo-peritoneal o lumbo-peritoneal.

También puede ensayarse una fenestración en la vaina del nervio óptico en situaciones de HII refractaria, aunque su valor está discutido. Cualquier niño en el que se demuestre que su presión intracranal sea refractaria al tratamiento merece la repetición de una investigación completa. Se requiere una monitorización seriada de la función visual (esto es, agudeza visual, visión cromática y campos visuales) en los niños lo suficientemente mayores como para participar. La exploración seriada del nervio óptico también es esencial. La tomografía de coherencia óptica es útil para el seguimiento seriado de los cambios del papiledema. Los potenciales evocados visuales seriados son útiles cuando la agudeza visual no se puede determinar de forma fiable. La punción lumbar inicial diagnóstica puede ser terapéutica. La aguja espinal produce una pequeña dehiscencia en la duramadre que permite que el LCR salga del espacio subaracnoideo, por lo que se reduce la presión intracranal. En ocasiones, una serie de punciones lumbares adicionales que eliminan una cantidad de LCR suficiente como para reducir la presión de apertura al 50% conduce a la resolución del proceso.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Al final de la edad gestacional, la médula espinal acaba, por término medio, en el espacio del disco lumbar L1-L2, aunque hay una distribución normal en forma de campana desde el nivel torácico T12 hasta L3. El anclaje de la médula espinal no puede determinarse solamente por la posición del cono medular, aunque una posición por debajo de L3 es motivo de preocupación de un anclaje, especialmente cuando se asocia a una anomalía que conecta la médula con los huesos o partes blandas alrededor de la columna. Del mismo modo, la médula espinal puede estar anclada incluso aunque termine en una posición normal si existe una lesión que la ancle. Esto puede ocurrir por diversas causas.

En su forma más simple, el síndrome de médula anclada es el resultado de un *filum terminal* engrosado, que normalmente se extiende como una estructura delgada, muy móvil, desde la punta del cono hasta la región sacrococcígea, donde se une. Cuando esta estructura se engrosa y/o se acorta, la médula puede quedar anclada. Este estiramiento entre dos puntos puede ocasionar síntomas en el futuro. A menudo se ve infiltración grasa en el engrosamiento del *filum* (fig. 624.1).

Otras patologías que están bien establecidas como causas de un anclaje sintomático son diversas formas de disrafismo oculto, como un lipomielomeningocele, un mielocistocеле o una diastematomyelia. Estas situaciones pueden acompañarse de signos cutáneos, como los lipomas de la línea media, asimetría del pliegue glúteo (fig. 624.2), hoyuelos y zonas delimitadas de parches de vello o hipertricosis (fig. 624.3). Probablemente, la forma conocida más habitual de médula anclada sintomática se produce en pacientes a los que previamente se les ha cerrado un mielomeningocele abierto y posteriormente comienzan con síntomas de dolor o deterioro neurológico. El síndrome de médula anclada también puede ser yatrógeno y estar asociado con adherencias de la médula espinal en los pacientes a los que se les han realizado procedimientos quirúrgicos que alteran la superficie pial de la médula espinal.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Suele ser posible identificar al nacer a los pacientes con riesgo para desarrollar un síndrome de médula anclada por la presencia de un mielomeningocele abierto o por signos cutáneos sugestivos de disrafismo (v. cap. 609). Es importante examinar la región lumbosacra del recién nacido para descartar lesiones cutáneas de la línea media (un lipoma, un seno dérmico, redundancias cutáneas que simulan una cola o una zona de hipertricosis) que pueden indicar una forma subyacente de disrafismo oculto. Los senos dérmicos casi siempre están situados por encima del pliegue glúteo y los hoyuelos en la hendidura glútea se sitúan directamente sobre el coxis y en general son tructos fibrosos benignos denominados marcas coccígeas que no se asocian con un anclaje espinal. No obstante, pueden estar ausentes las alteraciones cutáneas en pacientes con una médula espinal anclada y estos pacientes debutan más tarde a lo largo de la vida con manifestaciones clínicas.

Los pacientes que desarrollan síntomas más tarde a lo largo de la vida generalmente se presentan con una de las cuatro manifestaciones clínicas incluidos síntomas neurológicos, ortopédicos, vesicales/intestinales y/o dolor. Una presentación ortopédica es la asimetría de un pie, con un arco plantar más pequeño y elevado con dedos de los pies en garra. (fig. 624.4), a veces denominado síndrome neuroortopédico. De forma característica, el reflejo aquileo está abolido en el lado afectado y la pantorrilla está atrofiada. La escoliosis también puede ser un signo de presentación. Otra presentación clínica es una urgencia urinaria en aumento, que puede progresar a una

## Capítulo 624 Trastornos de la médula espinal

Mark R. Proctor

### 624.1 Médula anclada

Mark R. Proctor

En condiciones normales, cuando la columna vertebral se flexiona y se extiende, la médula espinal está libre para moverse hacia arriba y hacia abajo dentro del canal espinal. Si la médula espinal está fija en cualquier punto, su movimiento está restringido y la médula espinal y las raíces nerviosas pueden estirarse. Esta fijación de la médula espinal, independientemente de la causa subyacente, se denomina médula anclada. Cuando se presenta dolor, deterioro neurológico, disfunción esfinteriana vesical y anal como respuesta a la fijación, esto se denomina **síndrome de médula anclada**.



**Fig. 624.1** RM sagital en T1 que muestra un engrosamiento e infiltración grasa del *filum terminal* en un paciente con una médula anclada sintomática.



**Fig. 624.2** Niño con un lipomielomeningocele observándose una masa extraespinal y una asimetría del pliegue glúteo indicativos de un posible disrafismo oculto. (Utilizada con autorización del Instituto Neurológico Barrow.)



**Fig. 624.3** Mechón de pelo o hipertricosis asociado generalmente con diastematomielia. (Utilizada con autorización del Instituto Neurológico Barrow.)



**Fig. 624.4** Ejemplo de cambios neuropáticos del pie derecho como resultado de un anclaje de la médula espinal, con un arco plantar más pequeño elevado y ausencia de reflejo aquileo en la exploración. (Utilizada con autorización del Instituto Neurológico Barrow.)

incontinencia. También el estreñimiento que progresiva a una incontinencia puede afectar al sistema gastrointestinal. Por último, puede producirse un dolor intenso generalizado de la espalda, a menudo irradiado a las extremidades inferiores, sobre todo en los adolescentes mayores y los adultos.

## EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

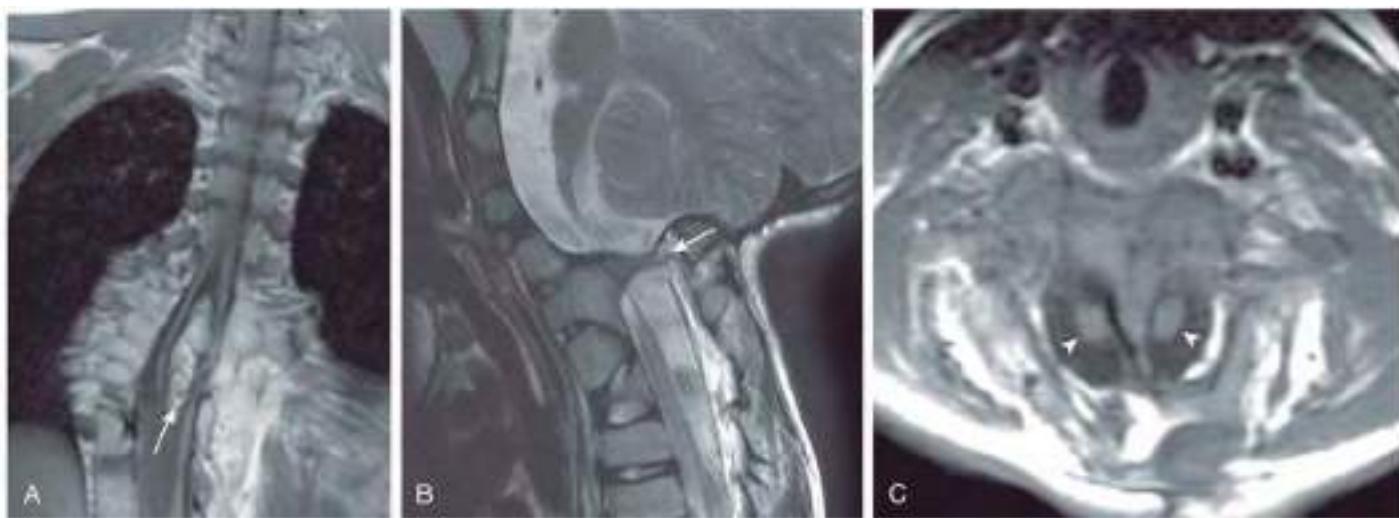
Cuando los pacientes presentan síntomas relacionados con el síndrome de médula anclada, debe realizarse un examen neurológico motor y sensitivo completo. Hay que hacer una evaluación de la función de la vejiga mediante ecografía vesical y estudios urodinámicos para valorar la inervación vesical. La imagen por resonancia magnética (RM) es el estudio diagnóstico de elección para valorar la anatomía de la lesión que produce el anclaje y para proporcionar información sobre los riesgos de una intervención quirúrgica.

## TRATAMIENTO

El tratamiento del síndrome de médula anclada siempre es quirúrgico. Dado que la presencia de un anclaje asintomático es muy probable que al menos se sospeche en el recién nacido, algunos neurocirujanos defienden la postura de realizar un tratamiento quirúrgico profiláctico para evitar un deterioro posterior. Esta opción es controvertida y va a depender, en cierta medida, de una evaluación cuidadosa de los riesgos comparados con los beneficios. Si se opta por la intervención quirúrgica, el objetivo del tratamiento será la disección microquirúrgica con el fin de liberar la médula espinal de la unión con la duramadre y las partes blandas que la recubren.

## EVOLUCIÓN

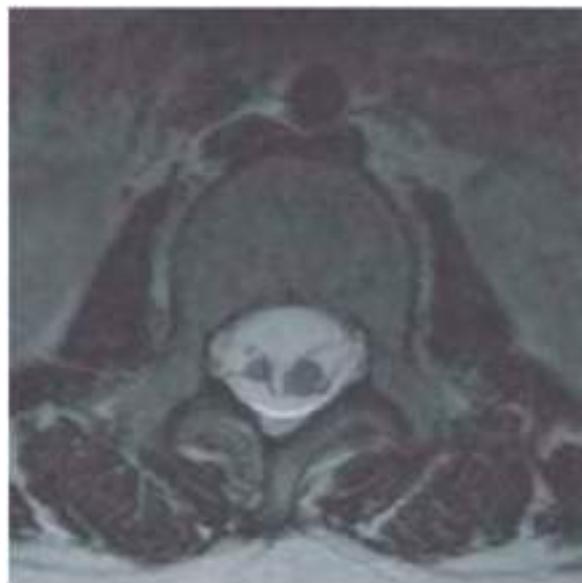
El resultado de la cirugía depende de la complejidad de la lesión subyacente y de la patología de presentación en el niño porque generalmente los déficits



**Fig. 624.5** Diastematomyelia de tipo 1. **A**, RM coronal potenciada en T1 en una paciente con DSM de tipo 1 que muestra un espolón largo calcificado (flecha) que divide la médula espinal torácica. Están presentes numerosas anomalías de la segmentación vertebral con fusiones costales posteriores. **B**, RM sagital potenciada en T2 y **C**, axial potenciada en T1 de un paciente distinto que muestra una DSM de tipo 1 cervical con un espolón osificado (flecha en **B**) y dos hemimédulas (puntas de flecha en **C**). (De Moore KR: *Congenital abnormalities of the spine*. En Coley BD (ed): *Caffey's pediatric diagnostic imaging*, 13e, Philadelphia, 2019, Elsevier, Fig 43-12.)

existentes no son reversibles. La liberación o desanclaje de un *filum terminal* engrosado en los pacientes con diastematomyelia generalmente tiene una buena evolución y la posibilidad de recurrencia de los síntomas es muy baja. Los pacientes con médula anclada sintomática a los que se les realiza la reparación quirúrgica de un mielomeningocele o de un lipomielomeningocele tienen un riesgo significativo de recurrencia de un anclaje medular sintomático.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).



**Fig. 624.6** Diastematomyelia de tipo 2. RM axial potenciada en T2 en una paciente con DSM de tipo 2 que muestra una médula espinal dividida en dos hemimédulas dentro de un único saco dural. No se identificó septo óseo ni fibroso alguno. (De Moore KR: *Congenital abnormalities of the spine*. En Coley BD (ed): *Caffey's pediatric diagnostic imaging*, 13e, Philadelphia, 2019, Elsevier, 2019, Fig 43-13.)

## 624.2 Diastematomyelia: malformación por división de la médula espinal

Mark R. Proctor

La diastematomyelia es una forma relativamente rara de disrafismo oculto en el que se divide la médula espinal en dos mitades y puede presentarse como una médula espinal anclada. En la diastematomyelia de **tipo 1** hay dos médulas espinales, cada una en su propio saco dural y separadas por una espícula de hueso y cartílago (fig. 624.5). En la diastematomyelia de **tipo 2**, las dos médulas espinales están encerradas en un saco dural con un septo fibroso entre los dos segmentos espinales (fig. 624.6). En ambos casos, la anatomía de la mitad externa de la médula espinal es esencialmente normal, pero la mitad medial está muy poco desarrollada. Las raíces nerviosas no desarrolladas y los ligamentos dentados terminan medialmente en un tubo dural medial en los casos de tipo 1 y en el septo membranoso en los casos de tipo 2. Ambos tipos tienen un defecto óseo asociado en el segmento de la columna vertebral correspondiente, que en los casos de tipo 2 puede ser bastante sutil.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tanto los pacientes con la malformación de tipo 1 como los que tienen la de tipo 2 mostrarán signos similares a los de otras lesiones por anclaje medular. Esto puede incluir signos sutiles de afectación neurológica, como la atrofia unilateral de la pantorrilla y un arco plantar elevado de uno o de ambos pies durante los primeros años de vida, pero es más probable que neurológicamente sean normales. Estos pacientes tienen una médula anclada por las adherencias de esta, por lo que pueden desarrollar pérdida progresiva de la función intestinal y vesical, así como déficits sensitivos y motores en las extremidades inferiores. El dolor de espalda es un síntoma común en adolescentes y adultos con estas malformaciones, pero no es habitual en niños pequeños.

Las manifestaciones cutáneas de disrafismo están presentes en el 90% de los pacientes con malformaciones por división de la médula. La manifes-

tación cutánea más frecuente es la presencia de grandes mechones de pelo largo en la línea media, fenómeno conocido como hipertricosis, que están presentes en alrededor del 60% de los casos.

### EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

El estudio de elección es la RM, que muestra las dos médulas espinales. La asociación frecuente con anomalías óseas en esta patología puede requerir una evaluación con una tomografía computarizada (TC).

### TRATAMIENTO

El tratamiento de división medular malformativa es quirúrgico. Esta anomalía es una forma de síndrome de médula anclada y su tratamiento consiste en liberar la médula espinal para que se mueva libremente con el movimiento de la columna vertebral. En el tipo 1, las dos mitades de la médula se encuen-

tran en diferentes sacos durales, adheridas medialmente a la duramadre y al tabique óseo. En estos casos es necesario abrir la duramadre, eliminar el tabique óseo, liberar las adherencias mediales de la duramadre y crear un saco dural único. Para las lesiones de tipo 2 se debe liberar el septo membranoso. Se deben explorar las adherencias anteriores con la duramadre anterior y eliminarlas. Las recurrencias poscirugía de esta malformación son raras, por lo que no hay razón para intervenir sobre la capa pial de la médula espinal.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## 624.3 Siringomielia

Mark R. Proctor

La siringomielia es una distensión quística de la médula espinal causada por la obstrucción al flujo del líquido cefalorraquídeo (LCR) desde el interior de la médula espinal hasta su punto de absorción. Hay tres formas reconocidas de siringomielia en función de la causa subyacente. La siringomielia comunicante implica que el LCR del interior de los ventrículos se comunica con el líquido del interior de la médula espinal; se supone que este es el mecanismo por el que el LCR distiende la médula espinal. La siringomielia no comunicante implica que el LCR ventricular no se comunica con el líquido del interior de la médula espinal. Se presenta principalmente en el contexto de los tumores intramedulares y las lesiones obstructivas. En la última forma de siringomielia, la siringomielia posttraumática, la lesión de la médula espinal es el resultado del daño y subsiguiente reblandecimiento de la médula espinal. Este ablandamiento, combinado con la cicatrización del tejido que rodea la médula espinal, da como resultado la distensión progresiva del quiste. La siringomielia se ha asociado, en gran medida, a la malformación de Chiari y también puede observarse tras una infección o un traumatismo, aunque muchos casos que se ven en la neuroimagen son variantes anatómicas normales no asociados a síndromes o a ningún síntoma. También se asocia a enfermedades del tejido conjuntivo (síndrome de Ehlers-Danlos).

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas y signos de siringomielia se desarrollan insidiosamente durante años o décadas. La presentación clásica es un **síndrome medular central**. La siringomielia afecta a la médula espinal comenzando desde la región central, donde se localizan las fibras cervicales y torácicas, por lo que afecta con menos frecuencia a las fibras lumbares y sacras, las cuales se localizan más externamente en la médula espinal. Por consiguiente, en la siringomielia el paciente desarrolla parestesias que se inicien en el hombro y posteriormente siguen una distribución en forma de capa y después se acompañan de atrofia y debilidad en las extremidades superiores. En casos evolucionados, son características las úlceras tróficas de las manos.

Otras formas de presentación pueden ser una escoliosis, que en ocasiones es rápidamente progresiva y a menudo se acompaña de ausencia de los reflejos cutáneos abdominales superficiales. También se puede manifestar por urgencia miccional y disfunción vesical, así como por espasticidad en extremidades inferiores.

En los pacientes con siringomielia secundaria a una lesión previa significativa de la médula espinal, la forma de presentación suele ser un dolor intenso en el área de la distensión de la médula por encima del nivel de la lesión medular. También hay un nivel por encima de la lesión de disfunción motora y sensitiva.

### EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

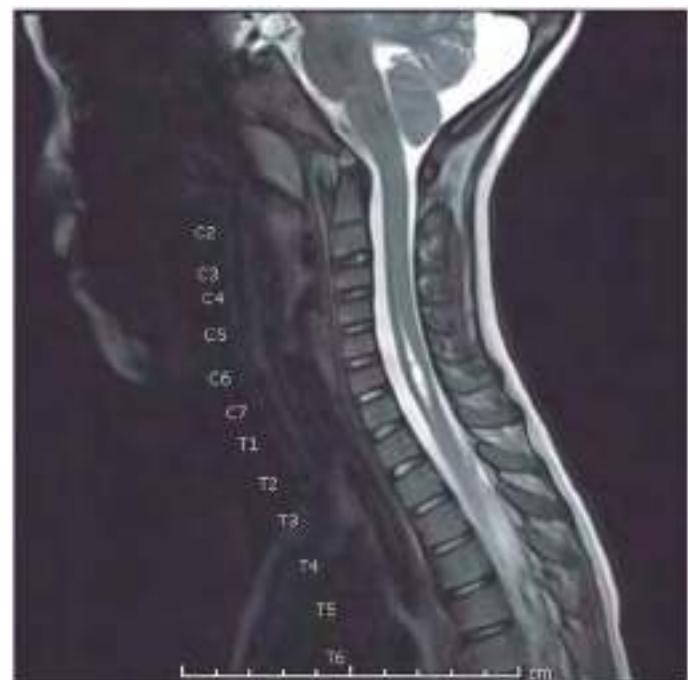
El estudio radiológico de elección es la RM (figs. 624.7 y 624.8). El estudio debe incluir toda la columna vertebral y deben forma parte del estudio secuencias tras la administración de gadolinio si se sospecha un tumor. Se debe prestar especial atención a la unión craneovertebral debido a la frecuente asociación de la siringomielia con malformaciones de Chiari. La obstrucción al flujo del LCR desde el cuarto ventrículo puede causar siringomielia; así pues, se debe realizar también un estudio de imagen cerebral a la mayoría de los pacientes si se observa una malformación de Chiari en la imagen cervical.

### TRATAMIENTO

El tratamiento de la siringomielia debe adaptarse a la causa subyacente y raramente se dirige directamente a la siringomielia. Si esa causa puede ser



**Fig. 624.7** RM sagital del paciente con una malformación de Chiari de tipo I y una siringomielia holocordal. (Utilizada con autorización del Instituto Neurológico Barrow.)



**Fig. 624.8** Escáner por RM de la médula espinal cervical y torácica que muestra una dilatación del canal central (C5-T1) en ausencia de una malformación de Chiari u otra patología.

tratada o eliminada, la siringomielia debe mejorar. La cirugía directa sobre la cavidad siringomiélica se asocia a mucho mayor riesgo quirúrgico.

La siringomielia comunicante se observa con más frecuencia en el contexto de anomalías en la unión craneovertebral, a menudo asociada con una malformación de Chiari (v. fig. 624.7). En estos casos, la descompresión de la unión craneovertebral suele conseguir la resolución de la siringomielia. En la malformación de Chiari de tipo II asociada a espina bifida, la siringomielia suele ser producida por un fallo insidioso de la derivación utilizada para tratar la hidrocefalia. Esta distensión de la médula espinal da lugar a un rápido desarrollo de escoliosis y, ocasionalmente, a espasticidad en las extremidades inferiores. La reparación de la derivación a menudo es un tratamiento efectivo y solo raramente es necesaria una descompresión quirúrgica en la unión craneovertebral. Otras patologías que pueden producir una obstrucción en la unión craneocervical incluyen patologías inflamatorias como meningitis crónicas, como las observadas en la tuberculosis o en la carcinomatosis meníngea.

La siringomielia no comunicante se produce por el bloqueo del flujo del líquido extracelular de la médula espinal o del LCR dentro del canal central y puede deberse a un tumor intramedular en la médula espinal o a una compresión medular externa grave. En estos casos, el tratamiento consiste en la resección del tumor o en la descompresión de los elementos constrictores.

Las cavidades siringomiélicas traumáticas son el resultado de una hematomielia en la sustancia de la médula espinal junto a cicatrización aracnoidea intensa alrededor del perímetro de la médula. Cuando es progresiva, esta forma de siringomielia se trata mediante exploración y lisis de las adherencias que fijan la médula espinal sobre la dura suprayacente. La lisis microscópica de la cicatriz que rodea a la médula espinal en el punto de la lesión permite que se colapse la médula y previene una distorsión de esta por la columna hidrostática de las pulsaciones del líquido espinal.

En casos poco frecuentes deben emplearse procedimientos de drenaje directo y pueden producir una mejoría sintomática y radiológica. La derivación siringo-subaracnoidea o pleural con un pequeño tubo de derivación de silicona es la opción de tratamiento. A menudo, estos procedimientos tienen un éxito de corta duración porque los tubos tienden a obstruirse, por lo que deberían reservarse para casos con síntomas obstructivos.

En la época actual, en que a muchos niños se les realizan estudios de imagen mediante RM medular, algunos niños que no presentan signos neurológicos evidenciables en las pruebas clínicas se remiten al neurocirujano pediátrico con el diagnóstico de siringomielia. En muchos de estos niños se ha realizado una exploración radiológica debido a dolor de espalda, como parte del cribado de la escoliosis y se ha observado la presencia en la RM de un **conducto central persistente**, por lo que se ha establecido el diagnóstico de siringomielia. Estas cavidades quísticas tienen un diámetro de 1-3 mm y pueden extenderse a lo largo de varios segmentos (v. fig. 624.8). No existe una distorsión de la médula espinal en la región ni alteraciones de la señal de la médula espinal circundante. Estas cavidades quísticas se han clasificado como «idiopáticas». El seguimiento de un número significativo de estos niños ha demostrado que estas dilataciones son benignas y probablemente representen una variante normal. No parece que sea preciso llevar a cabo un seguimiento rutinario con pruebas de imagen si no aparecen síntomas nuevos. No requieren tratamiento ni limitaciones de su actividad.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

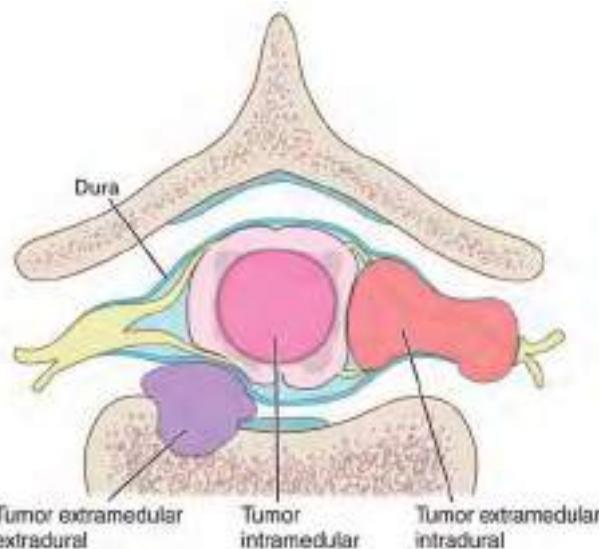


Fig. 624.9 Diagrama de la relación de diversos tumores de la columna vertebral, las raíces nerviosas y la médula espinal. (Utilizada con autorización del Instituto Neurológico Barrow.)



Fig. 624.10 Escáner por RM potenciado en T1 de un tumor en la médula espinal (flecha). La expansión fusiforme de la médula cervical aumenta después de la inyección intravenosa de gadolinio.

## 624.4 Tumores de la médula espinal

Mark R. Proctor

Los tumores de la columna vertebral y la médula espinal son raros en los niños. Los distintos tipos de tumor tienen diferente relación con la médula espinal, las meninges y los elementos óseos de la columna vertebral (fig. 624.9). Los tumores intramedulares se originan en el propio tejido de la médula espinal (fig. 624.10). Representan entre el 5 y el 15% de los tumores primarios del sistema nervioso central. Este porcentaje bien puede reflejar el volumen relativo de la médula espinal comparado con el cerebro. Los tumores malignos de estirpe astrocítica representan alrededor del 10% de los tumores espinales intramedulares, aunque la mayoría son tumores de origen glial o ependimario de grado I o II de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los astrocitomas de bajo grado y los gangliogliomas, junto con los ependimomas, que son menos comunes en adultos, son tumores más habituales en los niños.

Salvo en el contexto de una neurofibromatosis (NF-1 y NF-2; v. cap. 614.1), los tumores intradurales extramedulares son extremadamente raros en niños. La mayoría son tumores de la vaina del nervio, o sea, schwannomas o, en el caso de NF-2, neurofibromas. Los meningiomas intraespinales en los niños se encuentran solo en los pacientes con NF-2 o en aquellos con irradiación previa por alguna razón. El compartimento intradural extramedular es también una localización de los tumores metastásicos de procesos primarios como la leucemia o los tumores neuroectodérmicos primitivos. El ependimoma mixopapilar, un subtipo benigno que se encuentra en el *filum terminal*, es otro tumor extramedular que se observa en niños.

Los tumores espinales extradurales derivan generalmente en los huesos de la columna vertebral. Los tumores primarios en esta localidad incluyen el quiste óseo aneurismático, la histiocitosis de células de Langerhans (antes

conocida como granuloma eosinófilo), el osteoma osteoide y los tumores de células gigantes. En los lactantes, el espacio epidural es, a menudo, el sitio de los neuroblastomas o los ganglioneuroblastomas, que tienden a extenderse desde una localización paraespinal hacia el interior del espacio epidural a través del agujero intervertebral. En pacientes de mayor edad, el mieloma múltiple y las metástasis de tumores malignos comunes, como cordomas y sarcomas, pueden asentar en las vértebras.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Con la excepción de los tumores malignos gliales infrecuentes de la médula espinal, que tienden a manifestarse bruscamente, los tumores espinales intramedulares se presentan de una forma muy insidiosa. El síntoma de presentación habitual es el dolor de espalda a la altura de la localización del tumor. Es probable que este dolor despierte al niño durante la noche y que mejore a medida que avanza el día. Antes de que la RM se convirtiera en una exploración de rutina, el tiempo que transcurría desde la aparición de los primeros síntomas hasta el diagnóstico del tumor podía ser muy prolongado, extendiéndose varios años. Cuando se realiza una exploración neurológica detallada, se suele observar debilidad, trastornos de la marcha y trastornos sensitivos, sutiles aunque detectables. Otros motivos de consulta relacionados con los tumores espinales intramedulares pueden ser la escoliosis, asimetría de extremidades y alteración vesical o intestinal.

Los tumores de la vaina del nervio se originan fundamentalmente en la raíz sensitiva del nervio espinal que sale de la columna vertebral. Son tumores de crecimiento muy lento y se manifiestan con síntomas y signos relacionados con la raíz del nervio involucrado. El síntoma más común de presentación es el dolor, con una distribución en forma de banda alrededor del pecho o en una extremidad. El crecimiento del tumor con el tiempo conduce a la compresión de la médula espinal y a la participación de las raíces nerviosas adyacentes, aunque el síntoma de presentación más probable es el dolor.

Los tumores extramedulares extradurales tienen una tendencia a presentarse de forma más aguda debido al crecimiento rápido dentro de un espacio cerrado. Estos niños debutan con una paresia aguda y retención urinaria. También pueden presentarse de forma abrupta con dolor intenso y déficit neurológico en el momento de la fractura patológica del cuerpo vertebral. Los tumores benignos, como los tumores de células gigantes y los quistes óseos aneurismáticos, se manifiestan de forma más insidiosa porque el tumor crece lentamente y comienza a comprimir estructuras nerviosas. Los osteomas osteoides se presentan con dolor grave que se alivia con fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

## EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

La RM de la médula espinal sin y con gadolinio es el método diagnóstico de elección y es esencial en el diagnóstico de los tumores de la médula espinal, especialmente de los tumores intramedulares. La mayoría de los tumores astrocíticos y de los ependimomas de la médula espinal muestran realce difuso y ensanchamiento localizado de la médula espinal. Estos tumores pueden extenderse en toda la longitud de la médula espinal (astrocitoma holocordal), aunque la mayor parte del cambio puede ser debido a una cavidad asociada. Los tumores de la vaina del nervio de forma característica se realizan con el contraste y son focales. Pueden salir a través del foramen neural y distender el canal, lo que puede observarse en la RM. También pueden visualizarse en las radiografías simples de la zona afectada de la columna vertebral, debido a su efecto crónico sobre los huesos.

Las radiografías simples de la columna son útiles para definir la relación entre los tumores extradurales y la columna vertebral, y para documentar la evidencia de inestabilidad en el caso de fracturas patológicas por compresión. Cuando se produce una fractura patológica, la TC es esencial para determinar el efecto del tumor en el hueso. Puesto que muchos de estos tumores se presentan en forma de lesiones metastásicas, es esencial un estudio de extensión de la enfermedad. En el caso de la histiocitosis de células de Langerhans se debe realizar un estudio óseo completo en busca de otras lesiones. La gammagrafía ósea también es útil para determinar la extensión de la enfermedad.

## TRATAMIENTO

El tratamiento primario de los tumores intramedulares y extramedulares intradurales es la extirpación quirúrgica. Tanto en los astrocytomas de bajo grado como en los ependimomas, el tratamiento de elección es la resección microquirúrgica intentando su eliminación total. Este objetivo debe buscarse en la mayoría de los pacientes con ependimomas y en muchos pacientes con astrocytomas de bajo grado y con gangliogliomas. A menudo es innecesario un tratamiento complementario de estos tumores en los pacientes a los que se les ha realizado una resección quirúrgica adecuada.

Asimismo, los schwannomas también deben ser resecados. No obstante, en ocasiones, la raíz del nervio debe ser resecada. Si se reseca la raíz en un intento de extirpar el tumor, es posible que no haya ninguna consecuencia en la médula espinal torácica, pero es fundamental respetar la raíz motora en la región cervical y lumbosacra para preservar el movimiento. Los tumores astrocíticos malignos no se pueden resecar sin una morbilidad importante y, en cualquier caso, estos tumores tienen un pronóstico extremadamente malo. En los astrocytomas de la médula espinal de grados III y IV se efectúa una descompresión y una biopsia, seguidas de radioterapia y posiblemente de quimioterapia.

El diagnóstico y el tratamiento de los tumores extramedulares espinales deben ser individualizados. Los pacientes con un compromiso pueden tener riesgo de inestabilidad y, por consiguiente, el tratamiento implicará tanto la resección del tumor como la estabilización de la columna. En los tumores extramedulares con componentes de tejidos blandos, como los neuroblastomas, el tratamiento se determina en función de la naturaleza del tumor, del grado de compresión de la médula espinal y puede requerir una biopsia con aguja de la lesión para dirigir el tratamiento. En ausencia de compresión neurológica significativa puede no estar indicada la intervención quirúrgica si las terapias adyuvantes pudieran ser efectivas.

## EVOLUCIÓN

El pronóstico de los pacientes con tumores benignos intramedulares depende, en cierta medida, de la situación del paciente en el momento de la intervención quirúrgica. Es muy poco probable que los pacientes que no pueden caminar mejoren después de la cirugía y la mayoría de los pacientes tendrán un empeoramiento al menos transitorio con la cirugía. No obstante, si los pacientes pueden caminar antes de la cirugía, probablemente recuperarán, al menos, hasta el nivel funcional que tenían antes de la intervención. La mayoría de los tumores intramedulares en niños son benignos y se comportan con los mismos hallazgos histológicos que en el cerebro. La evidencia señalaría el hecho que los ependimomas intramedulares se comportan de una forma más benigna de lo que lo hacen en el cuarto ventrículo. La extirpación macroscópica total sin tratamiento adyuvante es el método preferido de tratamiento y conlleva no solo un intervalo libre de progresión mucho más largo sino también una mejoría en la calidad de vida.

Los tumores malignos de la médula espinal suelen ser letales, como consecuencia de las metástasis difusas a través del LCR. La resección completa de los tumores de la vaina del nervio debe ser curativa. No obstante, en el contexto de una NF se pueden encontrar muchos más tumores en otros niveles o es esperable que se desarrollen a lo largo de la vida. En la NF, solo deben intervenirse las lesiones claramente sintomáticas.

La evolución postratamiento de los tumores extramedulares dependerá del tipo celular y, en la mayoría de los casos, de la eficacia de las terapias complementarias no quirúrgicas. En los quistes óseos aneurismáticos y los tumores de células gigantes, el tratamiento de elección es la resección del tumor y la fusión de la columna vertebral.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 624.5 Malformaciones arteriovenosas espinales

Mark R. Proctor

Las malformaciones arteriovenosas de la médula espinal son lesiones raras en los niños. En Estados Unidos, solo son tratados alrededor de 60 pacientes menores de 18 años cada año. Estas lesiones son complejas y, a pesar de su rareza existen múltiples subtipos, que requieren diferentes estrategias de tratamiento. Los pacientes suelen debutar con dolor de espalda o cuello, dependiendo de los segmentos implicados de la médula espinal, y pueden experimentar una aparición insidiosa de trastornos motores y sensitivos. Se ha comunicado el inicio con paraplejía súbita secundaria a una hemorragia. Ocasionadamente, los pacientes presentan hemorragia subaracnoidea sin déficits neurológicos evidentes, al igual que ocurre con los aneurismas cerebrales. En algunos casos pueden auscultarse soplos en la columna vertebral.

## EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Cuando se sospecha una malformación arteriovenosa espinal, es necesario realizar en primer lugar una RM medular para establecer el diagnóstico y para obtener una idea general de la localización de la lesión (fig. 624.11).



**Fig. 624.11** RM potenciada en T-2 que muestra una malformación arteriovenosa espinal torácica extensa.

La angiografía por RM o la angiografía por TC pueden proporcionar una información más detallada, pero es necesaria una angiografía medular convencional mediante catéter que permita obtener una imagen adecuada para conocer la anatomía y la complejidad de la lesión, así como para planificar la intervención.

### TRATAMIENTO

La microcirugía abierta ha sido el pilar del tratamiento para las fistulas y las malformaciones arteriovenosas de la médula espinal. Con el rápido desarrollo de técnicas radiológicas intervencionistas, el porcentaje de pacientes a quienes se les ha realizado microcirugía ha disminuido del 70% a alrededor del 30%. La radiocirugía estereotáctica se puede usar conjuntamente. El tratamiento de estas lesiones complejas requiere un equipo con un programa de tratamiento neurovascular organizado.

*La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).*

## Capítulo 625

### Evaluación e investigación de las enfermedades neuromusculares

Harvey B. Sarnat

El término *enfermedad neuromuscular* define los trastornos de la unidad motora y excluye las influencias cerebrales sobre la función muscular, como en el caso de la espasticidad. La unidad motora tiene cuatro componentes: una neurona motora en el tronco del encéfalo o en el asta anterior de la médula espinal; su axón, que, junto con otros axones, forma el nervio periférico; la unión neuromuscular, y todas las fibras musculares inervadas por una única neurona motora. El tamaño de la unidad motora varía en los diferentes músculos y depende de la precisión de la función muscular requerida. En los grandes músculos, como los glúteos y el cuádriceps femoral, existen cientos de fibras musculares inervadas por una única neurona motora; en los músculos pequeños que ejecutan funciones de gran precisión, como el del estapedio o los músculos extraoculares, puede prevalecer un cociente de 1:1. La unidad motora está influenciada por el control suprasegmentario o de la neurona motora superior, que modifica las propiedades del tono muscular, la precisión del movimiento, la inhibición recíproca de los músculos antagonistas durante el movimiento y la secuencia de las contracciones musculares para conseguir movimientos suaves y coordinados. Los impulsos suprasegmentarios también aumentan o inhiben el reflejo de estiramiento monosináptico; el haz corticoespinal tiene una acción inhibidora sobre este reflejo.

Las enfermedades de la unidad motora son frecuentes en la infancia. Estos trastornos neuromusculares pueden estar determinados genéticamente y pueden ser congénitos o adquiridos, agudos o crónicos, y progresivos o estáticos. Puesto que se dispone de un tratamiento específico en muchas enfermedades y debido a sus implicaciones genéticas y su pronóstico, es importante hacer un diagnóstico preciso; en la mayoría de las enfermedades hay que confirmar el diagnóstico mediante pruebas de laboratorio porque existe una superposición de las manifestaciones clínicas.

#### PRUEBAS GENÉTICAS

Se han identificado muchos loci cromosómicos específicos para las enfermedades neuromusculares mediante estudios de ligamiento genético, así como mediante el aislamiento y la clonación de genes específicos. En algunos casos, como en la distrofia muscular de Duchenne, se ha demostrado que el defecto genético consiste en la delección de una secuencia de nucleótidos que origina una producción deficitaria de una proteína, la distrofina. En otros casos, como en la distrofia muscular miotónica, el defecto genético es una expansión o repetición, en lugar de una delección, en un codón (un conjunto de repeticiones de tres nucleótidos consecutivos que codifica un único aminoácido) con muchas copias de un codón determinado (en este caso, también se asocia con una alteración del ARN mensajero). Algunas enfermedades se heredan con carácter autosómico dominante y autosómico recesivo en diferentes familias; estos genotipos mendelianos diferentes pueden deberse a diferentes mutaciones genéticas en distintos cromosomas (miopatía nemalínica) o pueden ser resultado de pequeñas diferencias del mismo gen en el mismo locus cromosómico (miotonia congénita), y constituyen enfermedades diferentes a pesar de que comparten muchos rasgos fenotípicos y hallazgos histopatológicos en la biopsia muscular. Entre las diferentes miopatías mitocondriales clínicamente definidas se reconocen delecciones específicas del ADN mitocondrial y mutaciones puntuales del ARN de transferencia. Los patrones de herencia y los loci cromosómicos y mitocondriales de las enfermedades neuromusculares más frecuentes en la infancia se resumen en la tabla 626.1.

Las correlaciones genotipo:fenotipos no siempre son tan precisas como uno quisiera para el diagnóstico; muchas mutaciones genéticas, incluso en diferentes cromosomas, causan el mismo fenotipo, y también ocurre lo contrario, que la misma mutación genética pueda producir muchas variaciones clínicas del fenotipo en diferentes pacientes. Incluso se sabe que una enfermedad tan estereotipada y predecible como la distrofia muscular de Duchenne se asocia con docenas de diferentes variaciones de genotipo en las delecciones y mutaciones con cambio del marco de lectura del gen de la distrofina. Esto explica por qué las terapias específicas pueden ser beneficiosas para algunos pacientes y no alterar el curso natural de la enfermedad en otros.

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La exploración del sistema neuromuscular incluye la valoración de la masa, el tono y la fuerza musculares. El tono y la fuerza musculares no deben confundirse: el **tono pasivo** es la amplitud del movimiento de una articulación, y el **tono activo** es la resistencia fisiológica que se opone al movimiento. La caída de la cabeza hacia atrás cuando se levanta a un lactante hacia la posición de sedestación desde la de supino es un signo de debilidad muscular, no de hipotonía. La hipotonía puede cursar con fuerza conservada o con debilidad muscular; unos músculos hipertróficos pueden presentar debilidad o tener una fuerza normal, mientras que otros delgados y atróficos pueden mostrar debilidad o una fuerza inesperadamente normal. La distribución de estos componentes tiene importancia diagnóstica. En general, las miopatías presentan debilidad y atrofia muscular de predominio proximal (con la notable excepción de la distrofia muscular miotónica); las neuropatías suelen tener mayor afectación distal (con la notable excepción de la atrofia muscular espinal juvenil; tabla 625.1). La afectación de la cara, la lengua, el paladar y los músculos extraoculares es un dato importante para el diagnóstico diferencial. En las neuropatías y en las enfermedades de la neurona motora, los **reflejos de estiramiento muscular** suelen estar abolidos, mientras que en las miopatías, aunque hipoactivos, están conservados (v. tabla 625.1). Algunas características clínicas específicas son importantes para el diagnóstico de ciertas enfermedades neuromusculares. Las **fasciculaciones** musculares, que suelen apreciarse mejor en la lengua, son un signo de denervación. Las alteraciones sensitivas indican una neuropatía. La fatigabilidad es característica de los trastornos de la unión neuromuscular. La miotonia es específica de ciertas miopatías.

Algunos hallazgos no sirven para distinguir una miopatía de una neuropatía. El dolor muscular o **mialgia** se asocia a trastornos agudos tanto de origen miógeno como neurógeno. Tanto la dermatomiositis aguda como la polineuropatía aguda (síndrome de Guillain-Barré) cursan con mialgias. Las distrofias musculares y las atrofias musculares espinales no se acompañan de dolor muscular. Diferentes trastornos metabólicos del músculo y la miopatía isquémica pueden presentar dolor muscular, incluidas enfermedades vasculares como la dermatomiositis. Las mialgias son indicadoras de la velocidad de instauración del proceso, más que de su naturaleza; así, las enfermedades crónicas progresivas como la distrofia muscular y la atrofia muscular espinal no son dolorosas, pero en la fase aguda de las miopatías inflamatorias o de la denervación muscular hay mialgias y dolor a la palpación. Las **contracturas** musculares, presentes al nacer o que se desarrollan más tarde en la evolución de una enfermedad, aparecen tanto en los trastornos miopáticos como en los neuropáticos.

Los lactantes varones con debilidad muscular en la vida fetal tardía y en el periodo neonatal pueden tener un **fallo del descenso testicular**. Los testículos son impulsados hacia el escroto desde la pared abdominal anterior por un par de cordones denominados gubernáculos, formados por músculo liso y estriado. Los gubernáculos se encuentran debilitados en muchas enfermedades neuromusculares congénitas, incluidas la atrofia muscular espinal, la distrofia muscular miotónica y muchas miopatías congénitas.

El tórax de los lactantes con enfermedad neuromuscular tiene con frecuencia forma de embudo, y las costillas son finas y radiolucentes debido a la debilidad muscular intercostal durante el crecimiento intrauterino. Este signo es característico de la atrofia muscular espinal del lactante, pero también se observa en la miopatía miotubular, la distrofia miotónica neonatal y otros trastornos (fig. 625.1). Debido a la escasa masa muscular, el peso al nacer puede ser bajo para la edad gestacional.

Los síntomas clínicos más frecuentes en los lactantes y niños pequeños con enfermedades neuromusculares son hipotonía generalizada y retraso

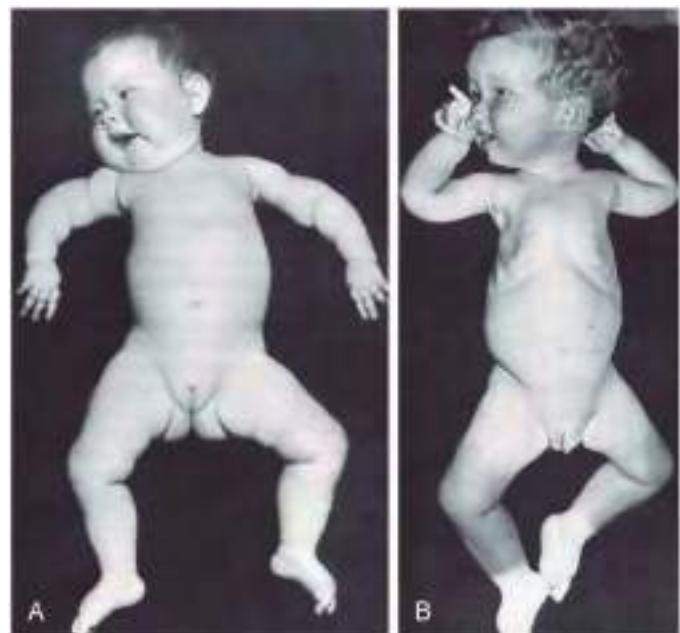
Tabla 625.1 Características diferenciales de los trastornos del sistema motor (excepto genéticas)

ORIGEN DE LA LESIÓN	DEBILIDAD MUSCULAR				REFLEJOS TENDINOSOS PROFUNDOS	ELECTRO-MIOGRAMA	BIOPSIA MUSCULAR	OTRA
	Cara	Brazos	Piernas	Proximal distal				
Central	0	+	+	≥	Normales o ↑	Normal	Normal	Crisis, hemiparesia y retraso psicomotor
Célula del asta anterior	Tardía	++++	++++	≥	0	Fasciculaciones y fibrilaciones	Patrón de denervación	Fasciculaciones (lengua)
Nervio periférico	0	+++	+++	<	↓	Fibrilaciones	Patrón de denervación	Déficit sensitivo, proteínas elevadas en líquido cefalorraquídeo, biopsia de nervio alterada
Unión neuromuscular	+++	+++	+++	=	Normales	Respuesta decreciente (miastenia); respuesta creciente y BSAP (botulismo)	Normal	Respuesta a neostigmina o edrofonio (miastenia); estreñimiento y pupilas fijas (botulismo)
Músculo	Variable (de + a ++++)	++	+	>	↓	Potenciales de unidad motora de breve duración y pequeña amplitud, y potenciales polifásicos miopáticos	Patrón miopático*	Enzimas musculares elevadas (variable)

\*Puede ser el único signo en la miopatía de núcleos centrales, la miopatía nemalínica, la miopatía miotubular o la desproporción congénita del tipo de fibras.

BSAP, abundantes potenciales de unidad motora de breve duración y pequeña amplitud; de + a +++, variación del grado de gravedad.

De Volpe J: *Neurology of the newborn*, ed 4, Philadelphia, 2001, WB Saunders, p. 706.



**Fig. 625.1** Atrofia muscular tipo 1 (enfermedad de Werdnig-Hoffmann). Postura característica a las 6 semanas (**A**) y al año (**B**) de vida en niños con debilidad e hipotonía graves desde el nacimiento. Obsérvese la postura de rana de los miembros inferiores y la rotación interna («asa de jarra») (**A**) o externa (**B**) de los hombros. Obsérvese también la recesión intercostal, especialmente evidente en **B**, y la expresión normal de la cara. (De Volpe J: *Neurology of the newborn*, ed 4, Philadelphia, 2001, WB Saunders, p. 645.)

del desarrollo motor (tabla 625.2 y fig. 625.2 a 625.4). Estas manifestaciones también pueden producirse por un trastorno neurológico, metabólico o endocrinológico sistémico y en el síndrome de Down, o bien pueden ser síntomas neuromusculares inespecíficos de malnutrición o una enfermedad sistémica crónica (tabla 625.3). En los pacientes que ya presentan síntomas

al nacer son frecuentes los antecedentes prenatales de disminución de los movimientos fetales y el retraso del crecimiento intrauterino. Los trastornos del desarrollo suelen ser de inicio lento y curso progresivo. En lactantes más mayores y en niños, el diagnóstico diferencial de la parálisis flácida aguda es diferente (tabla 625.4).

## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

### Enzimas séricas

Las fibras musculares dañadas o degeneradas liberan ciertas enzimas lisosómicas que pueden determinarse en el suero. La más útil de estas enzimas es la **creatina cinasa (CK)**, que se encuentra solo en tres órganos y puede separarse en sus correspondientes isoenzimas: MM del músculo esquelético, MB del músculo cardíaco y BB del cerebro. La determinación de la CK sérica no es una prueba universal para detectar las enfermedades neuromusculares, pues muchos trastornos de la unidad motora no presentan una elevación de las enzimas. Sin embargo, el nivel de CK está característicamente elevado en ciertas enfermedades, como la distrofia muscular de Duchenne, y la magnitud de su incremento es característica en algunos procesos. La CK puede estar también elevada en ciertas enfermedades neuromusculares (tabla 625.5).

La **rabdomiolisis** a menudo es un evento dramático asociado con niveles altos de CK en plasma, miogloburia y dolor o sensibilidad muscular. Puede ser adquirida (tabla 625.6 y fig. 625.5), debida a enfermedades metabólicas (tabla 625.7) o puede ocurrir de forma espontánea o secundaria a varios desencadenantes (fig. 625.6).

### Marcadores genéticos moleculares

Actualmente se dispone de diferentes marcadores de ADN para las miopatías y neuropatías hereditarias a partir de los leucocitos de muestras sanguíneas. Cuando las manifestaciones clínicas sugieren una enfermedad concreta, estas pruebas pueden proporcionar el diagnóstico definitivo y no es necesario someter al niño a procedimientos más invasivos, como la biopsia muscular. Otros marcadores moleculares solo están disponibles para el tejido de biopsia muscular.

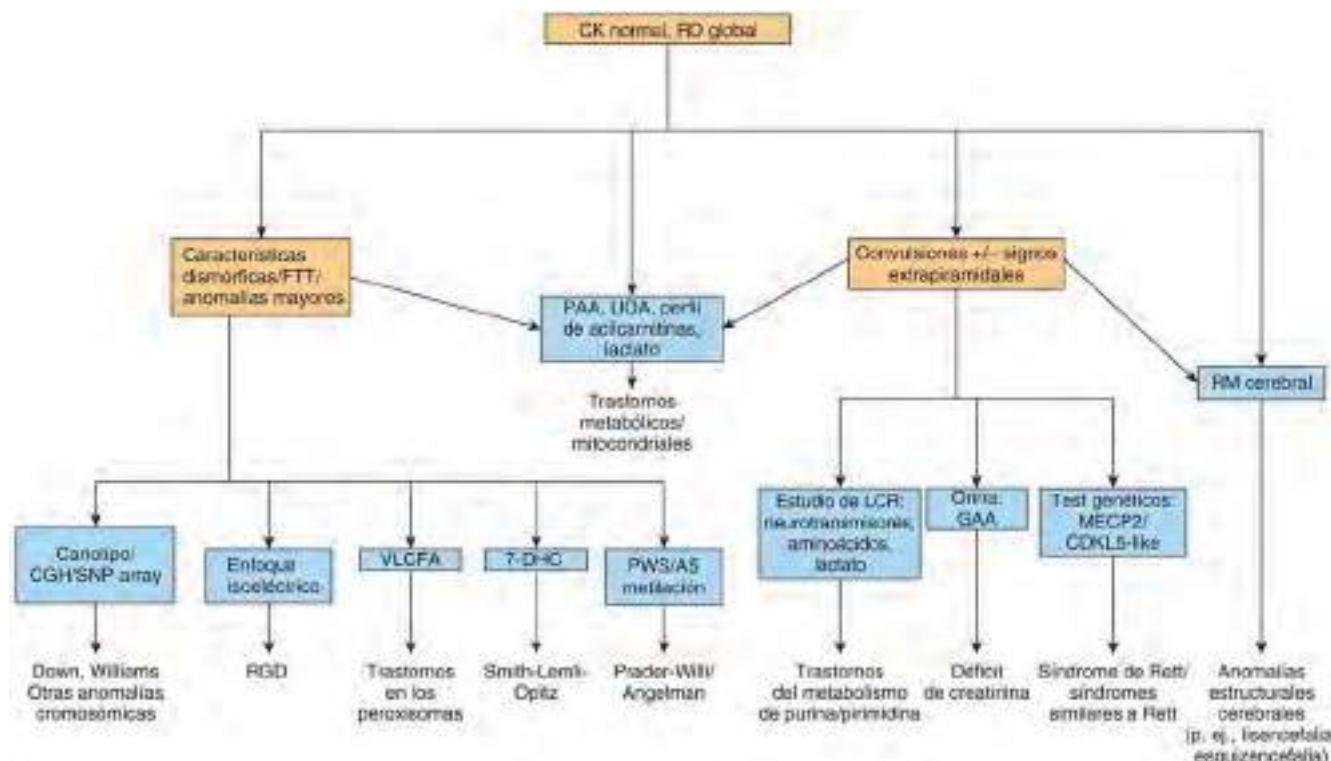
### Velocidad de conducción nerviosa

La velocidad de conducción del nervio motor o sensitivo puede medirse electrofisiológicamente utilizando electrodos de superficie. Los diferentes tipos de neuropatías se detectan por la disminución de la velocidad de conducción. También puede localizarse el lugar de una lesión nerviosa

**Tabla 625.2** Patrón de debilidad y localización en el lactante hipotónico

REGIÓN ANATOMICA DE HIPOTONÍA	TRASTORNOS CORRESPONDIENTES	PATRÓN DE DEBILIDAD Y AFECTACIÓN
Sistema nervioso central	Trastornos cromosómicos Errores congénitos del metabolismo Disgenesia cerebral Traumatismo cerebral, medular	Hipotonía central Hipotonía axial más prominente Reflejos exaltados
Neurona motora	Atrofia muscular espinal	Debilidad generalizada; con frecuencia respeta diafragma, musculatura facial, pelvis y esfínteres
Nervio	Neuropatías periféricas	Afecta a grupos musculares distales Debilidad con atrofia
Unión neuromuscular	Síndromes miasténicos Botulismo infantil	Bulbar, mayor afectación de músculos oculomotores
Músculo	Miopatías congénitas Miopatías metabólicas Distrofia muscular congénita Distrofia miotónica congénita	Debilidad prominente Musculatura proximal Reflejos hipoactivos Contracturas articulares

De Prasad AN, Prasad C: The floppy infant: Contribution of genetic and metabolic disorders, *Brain Dev* 27:457-476, 2003.



**Fig. 625.2** Hipotonía central. CDG, trastornos congénitos de glicosilación; CK, creatina cinasa; GAA, guanidinoacetato; PAA, aminoácidos plasmáticos; RD, retraso del desarrollo; UOA, ácidos orgánicos en orina; VLCFA, ácidos grasos de cadena muy larga. (De Lisi EC, Cohn RD: Genetic evaluation of the pediatric patient with hypotonia: perspective from a hypotonia specialty clinic and review of the literature, *Dev Med Child Neurol* 53:586-599, 2011, Fig. 1.)

traumática. La velocidad de conducción nerviosa al nacer es alrededor de la mitad del valor definitivo que se alcanza hacia los 2 años de edad. Se dispone de tablas de valores normales para las diferentes edades durante la lactancia, incluyendo los de los lactantes pretermino. Puesto que el estudio determina solo la velocidad de conducción nerviosa en las fibras de conducción más rápida del nervio, debe estar afectado un 80% del total de las fibras nerviosas antes de que se detecte un enlentecimiento de la conducción.

### Electromiografía

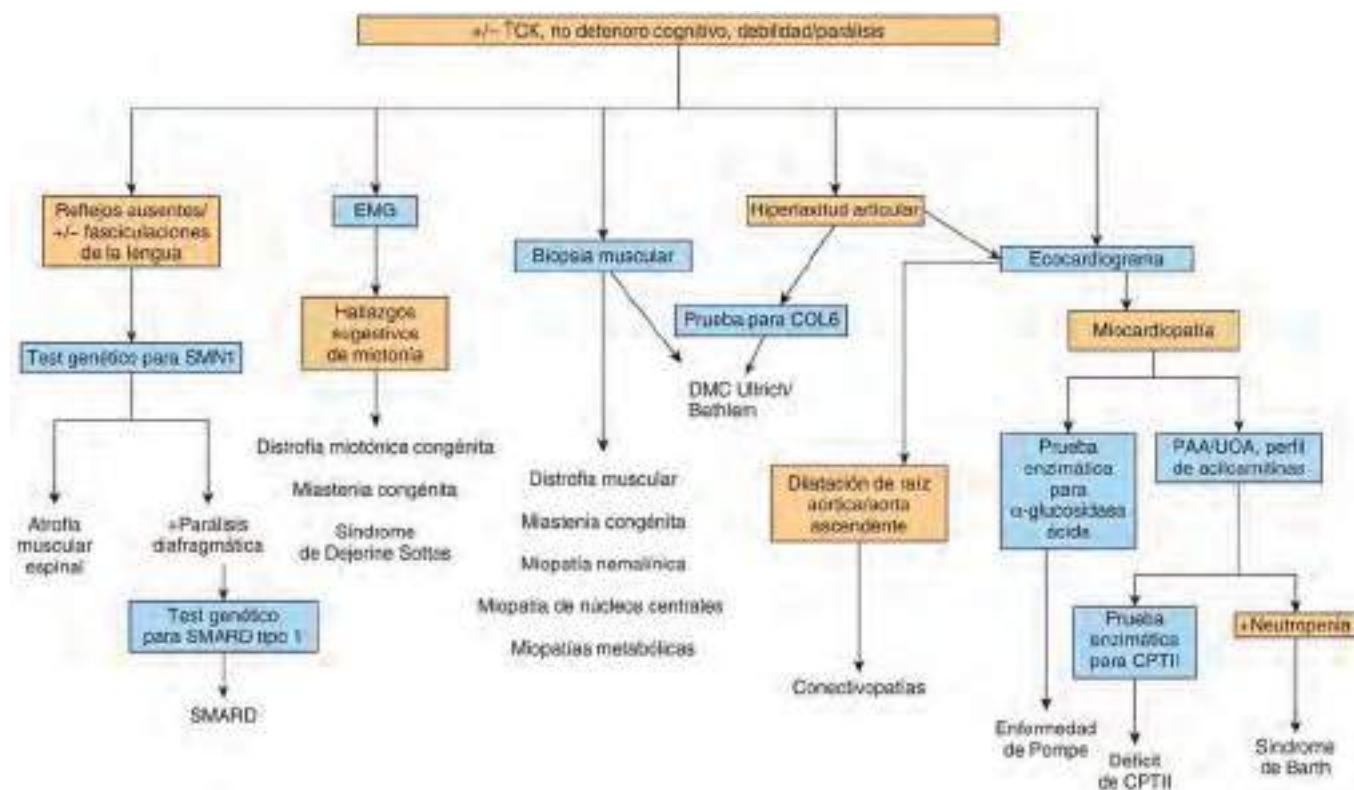
El electromiograma (EMG) requiere la inserción de una aguja en el vientre muscular para registrar los potenciales eléctricos en varios estados de contracción. Es menos útil en pediatría que en medicina del adulto, en parte debido a las dificultades técnicas para registrar estos potenciales en niños pequeños y en parte porque los resultados requieren la colaboración del paciente con una relajación completa y una contracción voluntaria máxima del músculo. La mayoría de los niños están demasiado asustados para

colaborar. Los patrones EMG característicos distinguen la denervación de la afectación miopática. El diagnóstico no suele ser definitivo, pero pueden demostrarse ciertos procesos miopáticos específicos, como la miotonia. Un EMG puede elevar de forma transitoria el nivel sérico de CK.

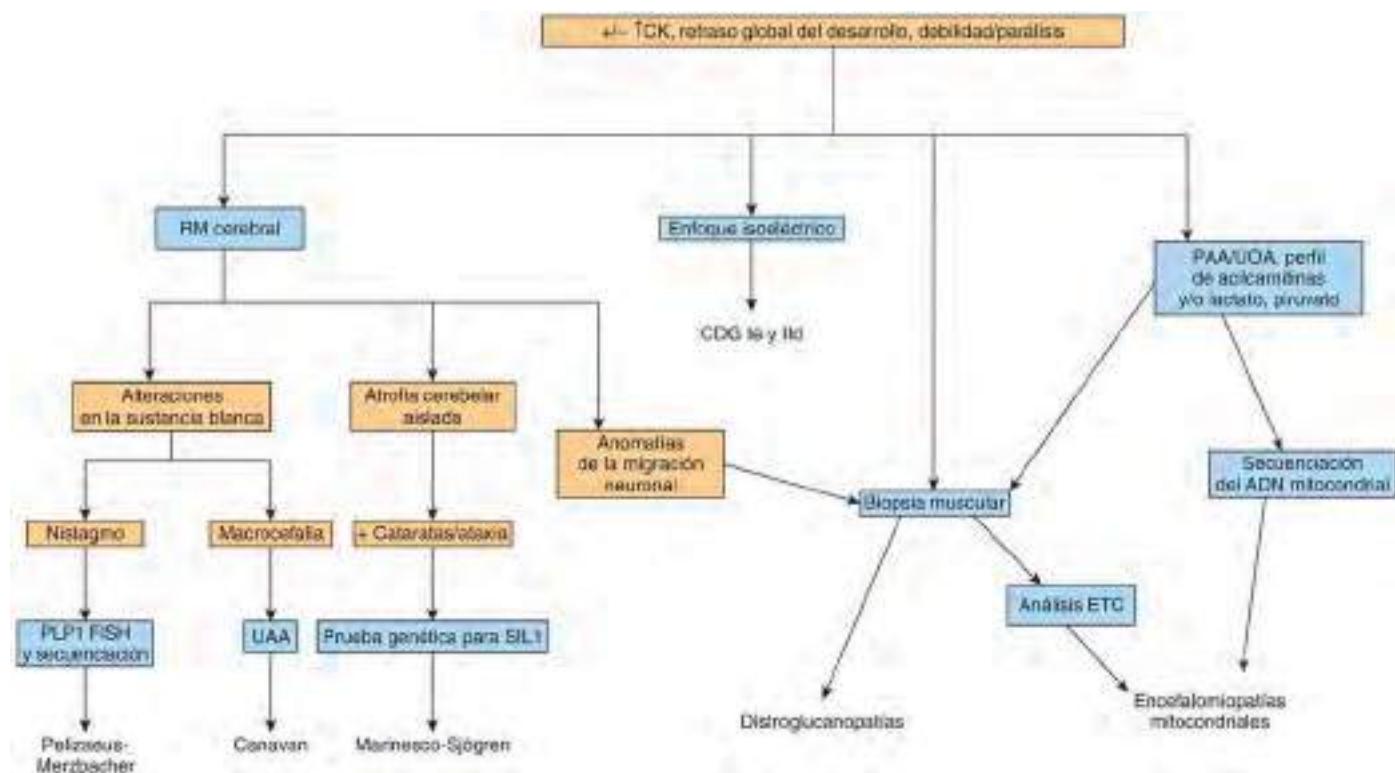
El EMG combinado con la estimulación eléctrica repetitiva del nervio motor que inerva un músculo para producir tetania es útil para demostrar la respuesta decreciente en la miastenia. Para estos estudios se utilizan músculos pequeños, como el abductor del quinto dedo en la eminencia hipotenar. Estudios adicionales especializados, como la EMG de fibra aislada, pueden aportar evidencia suplementaria en casos seleccionados, aunque solo se realizan en grandes centros de enfermedades neuromusculares.

### PRUEBAS DE IMAGEN DE LOS MÚSCULOS Y DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La ecografía, la tomografía computarizada (TC) y, más frecuentemente, la resonancia magnética (RM) se utilizan para obtener imágenes del músculo



**Fig. 625.3** Hipotonía periférica. +/-, con o sin; CK, creatina cinasa; EMG, electromiografía; PAA, aminoácidos plasmáticos; SMARD, atrofia espinomuscular con dificultad respiratoria; UOA, ácidos orgánicos en orina. (De Lisi EC, Cohn RD: Genetic evaluation of the pediatric patient with hypotonia: perspective from a hypotonia specialty clinic and review of the literature, Dev Med Child Neurol 53:586-599, 2011, Fig. 2.)



**Fig. 625.4** Hipotonía combinada. +/-, con o sin; CDG, trastornos congénitos de glicosilación; DD, retraso del desarrollo; PAA, aminoácidos plasmáticos; UAA, aminoácidos en orina; UOA, ácidos orgánicos en orina. (De Lisi EC, Cohn RD: Genetic evaluation of the pediatric patient with hypotonia: perspective from a hypotonia specialty clinic and review of the literature, Dev Med Child Neurol 53:586-599, 2011, Fig. 3.)

**Tabla 625.3**

Diagnóstico diferencial del lactante hipotónico

#### HIPOTONÍA CEREBRAL

Hipotonía congénita benigna\*

#### TRASTORNOS CROMOSÓMICOS

Síndrome de Prader-Willi

Trisomías

#### ENCEFALOPATÍA CRÓNICA NO PROGRESIVA

#### MALFORMACIONES CEREBRALES

Complicaciones perinatales\*

Trastornos posnatales\*

Enfermedades peroxisomales

Síndrome cerebrohepatorenal (síndrome de Zellweger)

Adrenoleucodistrofia neonatal

#### OTRAS ALTERACIONES GENÉTICAS

Disautonomía familiar

Síndrome oculocerebrorrenal (síndrome de Lowe)

#### OTROS TRASTORNOS METABÓLICOS

Deficiencia de maltasa ácida\* (v. enfermedad de Pompe)

Gangliosidosis infantil GM<sub>1</sub>

#### TRASTORNOS DE LA MÉDULA ESPINAL

Atrofias musculares espinales

Infantil aguda

Autosómica dominante

Autosómica recesiva

Deficiencia de citocromo-c oxidasa

Ligada al X

Infantil crónica

Autosómica dominante

Autosómica recesiva

Atrofia muscular espinal congénita con afectación cervical

Degeneración neuronal infantil

Artrogrirosis neurogénica

Polineuropatías

Neuropatía hipomielinizante congénita

Neuropatía axonal gigante

Neuropatías hereditarias sensitivo-motoras

#### TRASTORNOS DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR

Miastenia familiar infantil

Botulismo infantil

Miastenia grave transitoria

Miopatías con desproporción de los tipos de fibras

Enfermedad de núcleos centrales

Desproporción congénita del tipo de fibras

Miopatía miotubular (centronuclear)

Aguda

Crónica

Miopatía nemalínica

Autosómica dominante

Autosómica recesiva

Miopatías metabólicas

Deficiencia de maltasa ácida (enfermedad de Pompe)

Deficiencia de citocromo-c oxidasa

#### DISTROFIAS MUSCULARES

Miopatía de Bethlem

Distrofinopatía congénita

Distrofias musculares congénitas

Deficiencia primaria de merosina

Deficiencia secundaria de merosina

Con merosina positiva

Distrofia miotónica congénita

\*Denota las condiciones más comunes y las que tienen tratamientos modificadores de la enfermedad.

Modificada de Fenichel's clinical pediatric neurology, 7th ed, Philadelphia, 2013, Elsevier, Box 6.1.

en bastantes enfermedades neuromusculares. Aunque estos métodos no siempre establecen el diagnóstico definitivo, en manos expertas pueden aportar datos complementarios para valorar la progresión de la enfermedad a lo largo del tiempo. La RM es bastante útil para identificar miopatías inflamatorias de origen inmunológico (dermatomiositis) o infecciosas (vírico,

**Tabla 625.4**

Diagnóstico diferencial de la parálisis flácida aguda

Ictus del tronco del encéfalo

Encefalitis del tronco del encéfalo

Poliomielitis anterior aguda

- Causada por poliovirus
- Causada por otros virus neurotropos
- Mielitis flácida de causa desconocida

Mielopatía aguda

- Lesiones ocupantes de espacio
- Mielitis transversa aguda

Neuropatía periférica

- Síndrome de Guillain-Barré
- Neuropatía post vacuna de la rabia
- Neuropatía diftérica
- Intoxicación por metales pesados, toxinas biológicas o drogas o medicamentos
- Porfiria aguda intermitente
- Neuropatía por vasculitis
- Neuropatía del enfermo crítico
- Neuropatía linfomatosa

Trastornos de la unión neuromuscular

- Miastenia grave
- Tóxicos biológicos o industriales
- Parálisis por picadura de garrapata

Trastornos del músculo

- Hipopotasemia
- Hipofosfatemia
- Miopatía inflamatoria
- Rabdomiólisis aguda
- Triquinosis
- Parálisis periódicas familiares (normopotasémica, hipopotasémica, hiperpotasémica)

De Hughes RAC, Camblath DR: Guillain-Barré syndrome, *Lancet* 366:1653-1666, 2005.

**Tabla 625.5**

Trastornos no neuromusculares que pueden causar niveles elevados de creatina cinasa

#### TRASTORNOS ENDOCRINOS

Hipertiroidismo (raro)

Hipotiroidismo

Hiperparatiroidismo

Acronegativa

Síndrome de Cushing

#### MEDICACIONES

Estatinas

Fibratos

Antirretrovirales

Betabloqueantes

Clozapina

Inhibidores del receptor de la angiotensina II

Hidroxicloroquina

Isotretinoína

Colchicina

#### ALTERACIONES METABÓLICAS

Hiponatremia

Hipopotasemia

Hipofosfatemia

#### TRAUMATISMO MUSCULAR

Ejercicio extenuante

Inyecciones intramusculares

Aguja de electromiografía

Convulsiones

#### OTROS

Enfermedad celiaca

Procesos tumorales

Macro creatina cinasa

Cirugía

Embarazo

Enfermedades cardíacas

Enfermedades renales agudas

Infecciones virales

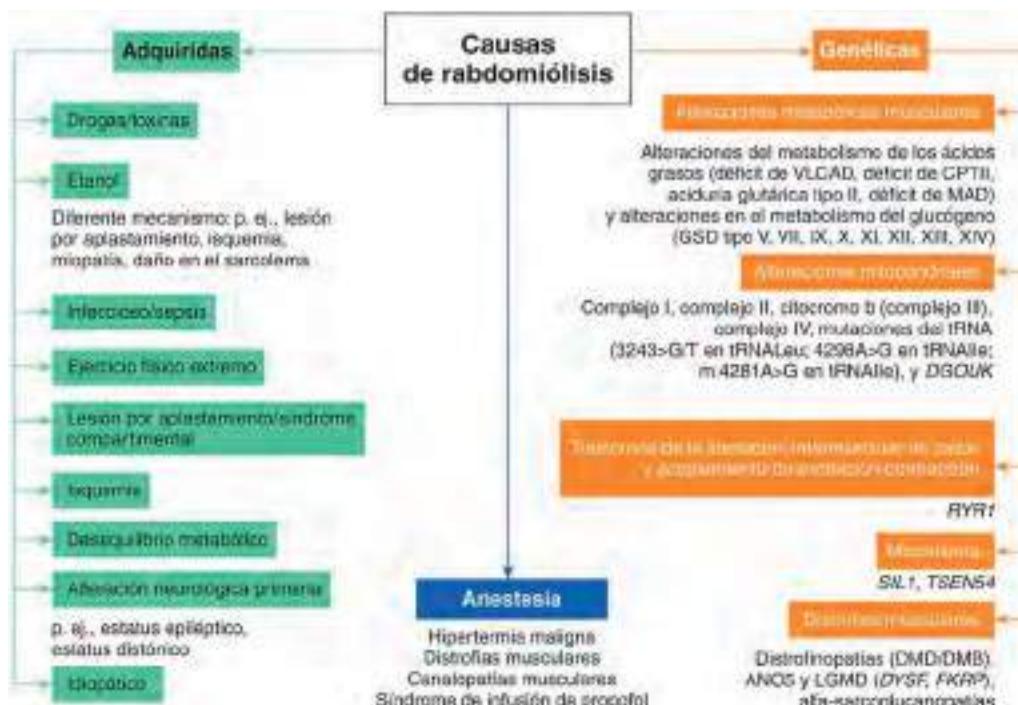
Predisposición a hipertermia maligna

De Moghadam-Kia S, Oddis CV, Aggarwal R: Approach to asymptomatic creatine kinase elevation, *Cleveland Clin J Med* 83(1):37-42, 2016, Table 1.

**Tabla 625.6** Causas de rabdomiólisis

<b>CAUSAS NO TRAUMÁTICAS</b>	
<b>Causas no relacionadas con ejercicio</b>	
<b>Alcohol/drogas de abuso:</b>	
Etanol, metanol, etilenglicol, heroína, metadona, barbitúricos, cocaína, cafeína, metamfetaminas, dietilamida de ácido lisérgico, 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA, éxtasis), fenciclidina, benzodiacepinas, tolueno (de esnifar pegamento), esnifar gasolina/pintura	
<b>Medicaciones:</b>	
Salicilatos, derivados del ácido fíbrico (bezafibrato, clofibrato, fenofibrato, gemfibrozilo), neurolépticos, antipsicóticos (haloperidol, flufenazina, perfenazina, clorpromazina), quinina, corticoesteroides, estatinas (atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, cerivastatina), teofilina, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antibióticos (fluoroquinolonas, pirazinamida, trimetoprima/sulfonamida, anfotericina B, itraconazol, levofloxacina), zidovudina, benzodiacepinas, antihistamínicos, ácido aminocaproico, fenilpropanolamina	
<b>Sustancias tóxicas:</b>	
Monóxido de carbono (CO), hierbas de cicuta, picaduras de serpientes, veneno de araña, envenenamientos masivos de abejas melíferas, Tricholoma equestris (hongo), pez búfalo	
<b>Anestésicos y relajantes musculares:</b>	
Barbitúricos, benzodiacepinas, propofol, succinilcolina en pacientes con distrofia muscular de Duchenne/Becker	
<b>Infecciones:</b>	
Virus: influenza A y B, VIH, enterovirus, adenovirus, coxsackievirus, virus de Epstein-Barr, echovirus, citomegalovirus, virus del herpes simple, virus de la varicela-zóster, virus del Nilo Occidental. Bacterias: Legionella spp., Salmonella spp., Francisella spp., Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Enterococcus, Pseudomonas aeruginosa, Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae, Coxiella burnetii, Leptospira spp., Mycoplasma spp., Escherichia coli, infecciones fúngicas y malaria	
<b>Alteraciones hidroelectrolíticas:</b>	
Hiponatremia, hipernatremia, hipopotasemia, hipofosfatemia, hipocalcemia, situaciones hiperosmóticas	
<b>Trastornos endocrinos:</b>	
Hipotiroidismo, hipertiroidismo, cetoacidosis diabética, coma diabético no cetónico hiperosmolar, hiperaldosteronismo	
<b>Miopatías inflamatorias idiopáticas:</b>	
Polimiositis, dermatomiositis, miositis necrotizante	
<b>Temperaturas extremas:</b>	
Golpe de calor, hipertermia maligna, exposición al frío	
<b>Isquemia muscular:</b>	
Trombosis, embolismo	
Síndrome neuroléptico maligno	
<b>Causas relacionadas con el ejercicio</b>	
Ejercicio físico extremo	
Enfermedad de células falciformes (crisis)	
Estatus epiléptico	
Síndrome hiperkinético	
Distorción grave	
Estatus asmático	
<b>CAUSAS TRAUMÁTICAS</b>	
<b>Múltiples lesiones</b>	
<b>Lesión por aplastamiento:</b>	
Bombardeos, terremotos, derrumbes de edificios, accidentes de minas, accidentes de trenes o vehículos motorizados	
<b>Lesiones eléctricas de alto voltaje</b>	
Quemaduras extensas de tercer grado	
<b>Cirugía vascular/ortopédica:</b>	
Uso intraoperatorio de torniquetes, apósticos apretados o yesos, aplicación prolongada de férulas o prendas neumáticas anticoque y clampaje de vasos durante la cirugía	
<b>Inmovilización prolongada:</b>	
Inmovilización después de trauma, anestesia, coma, inconsciencia inducida por drogas o alcohol	

Modificada de Zutt R, van der Kooi AJ, Linthorst GE, et al: Rhabdomyolysis: review of the literature, Neuromusc Dis 24:651-659, 2014, Table 2.



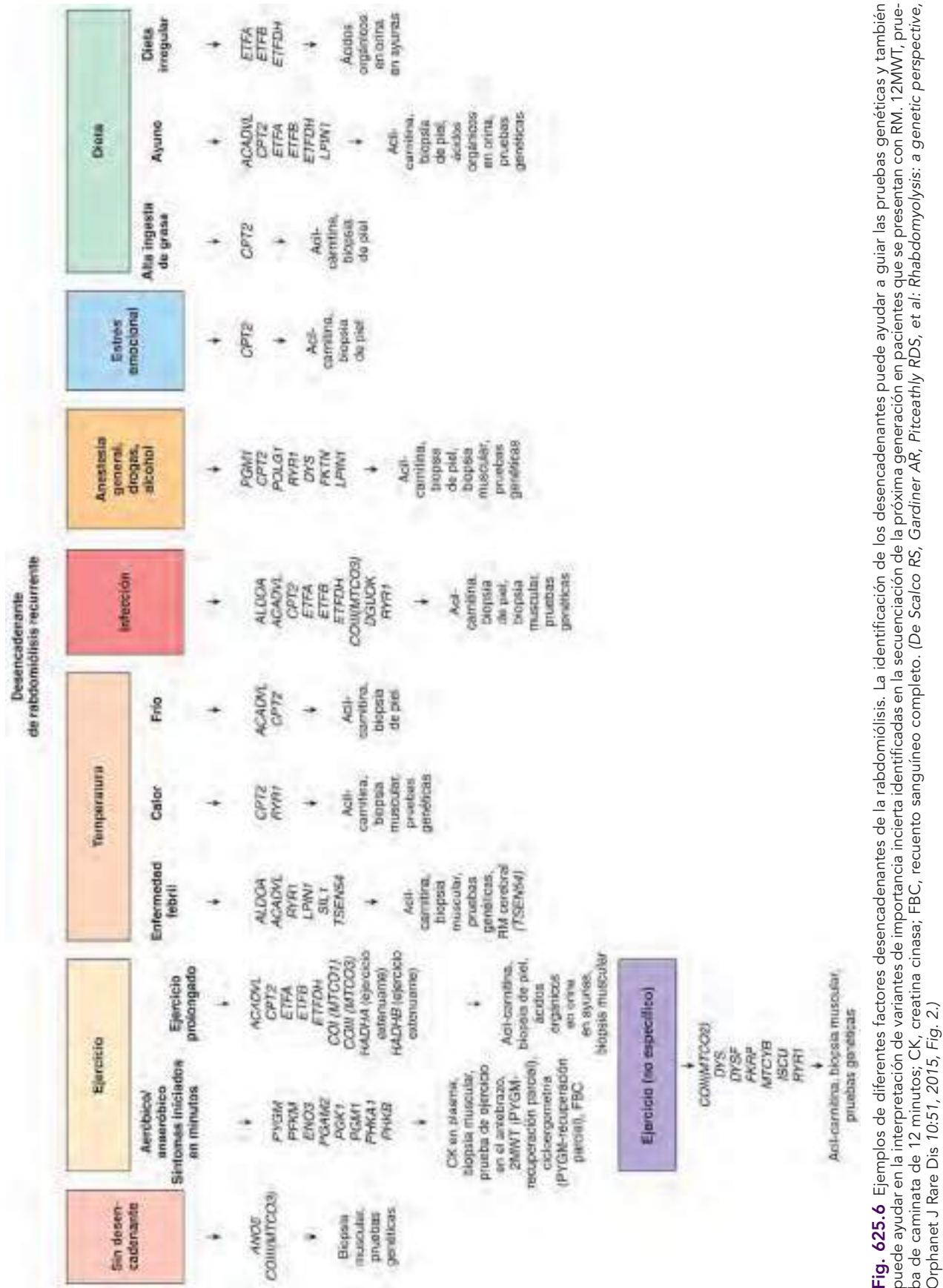
**Fig. 625.5** Ejemplos de trastornos asociados con la rabdomiólisis. En casos individuales, los factores genéticos y ambientales pueden combinarse para desencadenar un evento de rabdomiólisis; la rabdomiólisis inducida por la anestesia es el ejemplo mejor caracterizado. ANOS, gen de anoctamina 5; ARNT, ácido ribonucleico de transferencia; CPTII, carnitina palmitoiltransferasa-II; DGUOK, gen de desoxiguanosina cinasa; DMD, distrofia muscular de Duchenne; DMO, distrofia muscular de Becker; DYSF, gen de la disferilina; FKRP, gen de la proteína relacionada con la fukutina; GSD, enfermedad de almacenamiento de glucógeno; LGMD, distrofia muscular de la cintura y extremidades; MAD, acil-CoA deshidrogenasa múltiple; RYR1, gen del receptor 1 de rianodina; SNT, SNT1, Saccharomyces cerevisiae, homólogo de; TSEN54, gen de endonucleasa 54 de empalme de ARNT, S. cerevisiae, homólogo de; VLCAD, acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga; (De Scalco RS, Gardiner AR, Pitceathly RDS, et al: Rhabdomyolysis: a genetic perspective, Orphanet J Rare Dis 10:51, 2015, Fig. 1.)

Trastornos neuromusculares hereditarios asociados con episodios de rabdomiólisis*				
GEN	NOMBRE DE LA ENFERMEDAD	NIVELES BASALES DE CREATINA CINASA	PATRÓN DE HERENCIA	DESENCADENANTES DE LA RABDOMIÓLISIS
<b>TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL GLUCÓGENO</b>				
PYGM	Glucogenosis tipo V, enfermedad de McArdle	Altos	AR	Ejercicio aeróbico y anaeróbico, aparición de síntomas en minutos
PFKM	Glucogenosis tipo VII, enfermedad de Tarui	Altos	AR	Ejercicio aeróbico y anaeróbico, aparición de síntomas en minutos
ALDOA	Glucogenosis tipo XII	Normal Elevación moderada, alta	AR	Enfermedad febril, infección
ENO3	Glucogenosis tipo XIII	Normal Alto	AR	Ejercicio aeróbico y anaeróbico, aparición de síntomas en minutos
PGAM2	Glucogenosis tipo X	Alto	AR	Ejercicio aeróbico y anaeróbico, aparición de síntomas en minutos
PGK1	Déficit de fosfoglicerato cinasa 1	Normal Alto	Ligada-X	Ejercicio aeróbico y anaeróbico, aparición de síntomas en minutos
PGM1	Glucogenosis tipo XIV	Alto	AR	Ejercicio aeróbico y anaeróbico, aparición de síntomas en minutos, anestesia general
PHKA1	Glucogenosis tipo IX	?	Ligada-X	Ejercicio aeróbico y anaeróbico, aparición de síntomas en minutos
PHKB			AR	
<b>TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS ÁCIDOS GRASOS</b>				
ACADVL	Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos de cadena muy larga	Normal Alto	AR	Ayuno, ejercicio prolongado, resfriado, infecciones, fiebre
CPT2	Déficit de carnitina palmitoiltransferasa	Normal	AR	Ejercicio prolongado, ayuno, fiebre, infección, alto consumo de grasas, exposición al frío, calor, estrés emocional, drogas
ETFA	Aciduria glutárica tipo II	Normal	AR	Ejercicio físico, ayuno, dieta irregular o infección
ETFB	Déficit múltiple de acil-CoA dehidrogenasas	Medianamente a moderadamente elevado		
ETFDH				
<b>TRASTORNOS MITOCONDRIALES</b>				
COI (MTCO1)	Trastorno mitocondrial	Normal	Herencia materna	Ejercicio prolongado o repetitivo
COII (MTCO2)	Trastorno mitocondrial	Normal	Herencia materna	Ejercicio
COIII (MTCO3)	Trastorno mitocondrial	Normal	Herencia materna	Ejercicio prolongado, enfermedad viral, causa desconocida
DGUOK	Trastorno mitocondrial	?	AR	Enfermedad viral
FDX1L	Trastorno mitocondrial	Normal Alto	AR	? Despues del ejercicio
HADHA	Déficit de proteína mitocondrial trifuncional	Normal	AR	Actividad física extenuante
HADHB				
ISCU	Miopatía por déficit de sulfato ferroso (trastorno mitocondrial)	?	AR	Ejercicio
MTCYB	Trastorno mitocondrial	Normal	? Mutaciones esporádicas	Ejercicio
POLG1	Un caso reportado de rabdomiólisis en asociación con el síndrome de infusión de propofol	AD, AR	Síndrome de infusión de propofol	
<b>TRASTORNOS DE LIBERACIÓN INTRAMUSCULAR DE CALCIO Y EXCITACIÓN – ACOPLAMIENTO DE CONTRACCIÓN</b>				
RYR1	Susceptibilidad a hipertermia maligna, rabdomiólisis por esfuerzo, miopatía congénita	Normal o de levemente a moderadamente elevada (usualmente <1.000 IU/l)	AD, AR	Calor, infección, alcohol, drogas, anestésicos (susceptibilidad a hipertermia maligna) y ejercicio
<b>DISTROFIAS MUSCULARES</b>				
ANO5	Anoctaminopatía-5	Alto	AR	No provocada; no se ha identificado ningún desencadenante
DMD	Distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker	Alto	Ligada al X	Ejercicio, fármacos anestésicos
DYSF	Distrofia muscular de la cintura escapular 2B, miopatía de Miyoshi	Alto	AR	Ejercicio
FKTN	Distrofia muscular congénita de Fukuyama	Alto	AR	Un caso después del uso de halotano y succinilcolina
FKRP	Distrofia muscular de la cintura escapular 2l	Alto	AR	Ejercicio
<b>MISCELÁNEA</b>				
LPIN1	Déficit de fosfatasa de ácido fosfatídico	Normal, alto	AR	Enfermedad febril, anestesia y ayuno
SIL1	Síndrome de Marinesco-Sjögren	Normal, alto	AR	Infección febril
TSEN54	Hipoplásia pontocerebelar tipo 2	Normal, alto	AR	Hipertermia
TANGO2	Encefalomiocardiopatía	Alto	AR	Crisis de encefalomiocardiopatía

\*Tabla resumen de los genes, nombres de enfermedades, niveles basales de CK en plasma (entre episodios agudos de rabdomiólisis), patrones de herencia y desencadenantes de rabdomiólisis.

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva.

De Scalco RS, Gardiner AR, Pitceathly RDS, et al: Rhabdomyolysis: a genetic perspective, *Orphanet J Rare Dis* 10:51, 2015, Table 1.



cerebrales que acompañan a la miopatía, dado que el gen mutado responsable se expresa tanto en el músculo como en el cerebro en desarrollo.

### BIOPSIA MUSCULAR

La biopsia muscular es la prueba diagnóstica más importante y específica para la mayoría de los trastornos neuromusculares. El diagnóstico genético molecular reemplaza a la biopsia muscular, o la convierte en secundaria en cuanto a importancia diagnóstica, para ser utilizada si los estudios genéticos moleculares en sangre no proporcionan el diagnóstico definitivo de una enfermedad hereditaria. Por tanto, la biopsia muscular ya no es esencial para la atrofia muscular espinal, la mayoría de las distrofias musculares y la mayoría de las miopatías congénitas. Sin embargo, la biopsia muscular sigue siendo útil en casos seleccionados para proporcionar detalles morfológicos y perfiles metabólicos que no se revelan solo mediante pruebas genéticas o como un procedimiento de diagnóstico primario si la genética es equívoca o negativa. La biopsia muscular no solo diferencia los procesos neurógenos y miógenos, sino que también pueden determinarse el tipo de miopatía y los déficits enzimáticos específicos. Además, hay condiciones que pueden haber sido asociadas a genes causantes de enfermedades identificables en la mayoría de los pacientes, pero no en todos.

La muestra se suele obtener del vasto lateral (cuádriceps femoral). El deltoides debería evitarse en la mayoría de los casos porque normalmente tiene un 60-80% de predominio de fibras tipo I, de modo que los patrones de distribución de los tipos de fibras son difíciles de reconocer. La biopsia muscular es un procedimiento sencillo que puede realizarse ambulatoriamente con anestesia local, con o sin bloqueo del nervio femoral. En algunos centros prefieren realizar la biopsia con aguja, pero no es percutánea y requiere una incisión en la piel similar a la de la biopsia abierta; deben tomarse numerosas muestras para poder realizar un estudio adecuado del tejido, y proporcionan piezas de calidad inferior. El volumen de tejido obtenido por biopsia con aguja generalmente no es suficiente para realizar todos los exámenes necesarios, incluyendo estudios bioquímicos complementarios, como la determinación de enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial, por lo que suele ser más útil una pequeña y limpia biopsia a cielo abierto.

Los estudios histoquímicos de las preparaciones congeladas del músculo son obligatorios en todas las biopsias musculares pediátricas porque muchas miopatías congénitas y metabólicas no pueden diagnosticarse con las preparaciones en parafina utilizando las tinciones histológicas convencionales. La inmunohistoquímica es un complemento útil en algunos casos, como puede ser demostrar la ausencia de distrofina en la distrofia muscular de Duchenne o la de merosina en la distrofia muscular congénita. Una porción de la pieza de biopsia debería fijarse para un posible examen con microscopía electrónica, pero el análisis ultraestructural tiene valor diagnóstico adicional solo en casos seleccionados. La interpretación de las muestras de biopsia muscular es compleja y debe ser realizada por un anatomopatólogo experimentado. También debe conservarse de forma rutinaria una porción del tejido muscular congelado para un posible análisis bioquímico (p. ej., citopatías mitocondriales, carnitina palmitoiltransferasa, maltasa ácida).

Las reactividades immunocitoquímicas pueden aplicarse a secciones en bloques de parafina fijadas en formol y no se requieren secciones congeladas.

Algunas reactividades, como para miosina lenta y rápida, pueden distinguir tipos de fibras y, por tanto, sustituir las tinciones histoquímicas para adenosina trifosfatasa miofibrilar en secciones congeladas. Puede demostrarse un número cada vez mayor de proteínas regionales del sarcolema que son específicas para cada una de las diversas distrofias musculares y que incluyen distrofinas, merosina, sarcoglicanos y distroglucanos. También pueden demostrarse los receptores de rianodina, importantes en la miastenia grave y en la hipertermia maligna. Además, las reactividades immunocitoquímicas pueden distinguir los diversos tipos de células inflamatorias en las miopatías autoinmunes, incluidos los linfocitos T y B y los macrófagos.

### BIOPSIA DE NERVIO

La biopsia del nervio se utiliza con menos frecuencia debido al diagnóstico de precisión de muchas neuropatías periféricas hereditarias mediante un diagnóstico genético menos invasivo y más específico. En algunos casos no diagnosticados definitivamente mediante pruebas genéticas, la biopsia nerviosa aún proporciona información diagnóstica valiosa. La muestra de nervio suele obtenerse del nervio sural, un nervio puramente sensitivo que recoge la sensibilidad de una pequeña zona de piel de la superficie lateral del pie. Pueden tomarse muestras completas o fasciculares de este nervio. Cuando el nervio sural se secciona por detrás del maléolo lateral del tobillo, se produce una regeneración del nervio en más del 90% de los casos, de modo que no se produce una pérdida sensitiva permanente. El nervio sural se ve afectado con frecuencia en muchas neuropatías cuyas manifestaciones clínicas son predominantemente motoras.

En todas las biopsias de nervio debe realizarse un examen con microscopía electrónica porque muchas alteraciones morfológicas no pueden apreciarse con la resolución del microscopio óptico. Las preparaciones de fibras separadas son útiles en ocasiones para mostrar desmielinización segmentaria, tumefacción axonal y otras anomalías específicas, pero este procedimiento no se realiza de forma habitual porque requiere mucho tiempo. Pueden aplicarse tinciones especiales a las preparaciones ordinarias congeladas o en parafina de la biopsia del nervio para mostrar la mielina, el axoplasma y los productos metabólicos.

### VALORACIÓN CARDIACA

La evaluación cardiológica es importante cuando se sospecha una miopatía, debido a que las distrofias musculares, las miopatías inflamatorias y las miopatías metabólicas cursan con afectación cardiaca (tabla 625.8). Con frecuencia, el electrocardiograma puede detectar signos precoces de una miocardiopatía o defectos de la conducción en pacientes clínicamente asintomáticos. En ocasiones puede estar indicado un estudio cardiológico más completo, incluyendo un ecocardiograma y una interconsulta a un cardiólogo pediátrico. También debe realizarse periódicamente una prueba de función pulmonar en las distrofias musculares y en otras enfermedades crónicas o progresivas de la unidad motora.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

**Tabla 625.8** Mutaciones genéticas y manifestaciones cardíacas de las enfermedades neuromusculares

ENFERMEDAD NEUROMUSCULAR	MUTACIÓN GENÉTICA	MIOCARDIOPATÍA	ECG	ARRITMIA
Distrofia muscular de Duchenne	Distrofina	Dilatada	Intervalo PR acortado, intervalo QT prolongado, aumento de la relación QT:PT, hipertrofia del ventrículo derecho, ondas Q profundas en II, III, aVF, %, v6	Aumento de la FC basal, disminución de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, latidos ventriculares prematuros (58% de los pacientes a los 24 años de edad)
Distrofia muscular de Duchenne, mujeres portadoras	Distrofina	Dilatada	Ninguna	Poco común
Distrofia muscular Becker	Distrofina	Dilatada	Trastornos del sistema de conducción	Similar a la DMD
Distrofia muscular de Emery Dreifuss autosómica dominante o distrofia muscular de cinturas proximal dominante IB	Laminas A/C	Dilatada	Anormalidades de conducción: intervalo PR prolongado y bradicardia sinusal	Fibrilación o flutter auricular y parada auricular. Disritmias ventriculares

**Tabla 625.8** Mutaciones genéticas y manifestaciones cardíacas de las enfermedades neuromusculares (cont.)

ENFERMEDAD NEUROMUSCULAR	MUTACIÓN GENÉTICA	MIOCARDIOPATÍA	ECG	ARRITMIA
Distrofia muscular de cinturas	$\alpha, \beta, \gamma, \delta$ sarcoglucanos	Dilatada	Bloqueo incompleto de rama derecha, ondas R altas en VI y V2 o hemibloqueo anterior izquierdo	Poco común
Distrofia muscular congénita	Laminina alfa 2	Dilatada	Ninguna	Ninguna
Distrofia muscular de cinturas 2I	Fukutina	Dilatada	Bloqueo del nodo AV y de rama, edad de inicio tardía en la adolescencia y principios de los 20	Arritmias auriculares y/o arritmias ventriculares
Emery Dreifuss ligada al X	Emerina	Raro	Anomalías de conducción: intervalo PR prolongado y bradicardia sinusal	Fibrilación auricular o flutter y parada auricular
Ataxia de Friedreich	Gen frataxina	Hipertrofia	Inversión de la onda T, desviación del eje izquierdo y anomalías de repolarización	Arritmias ventriculares
Distrofia miotónica tipo 1, infantil	Gen de la proteína cinasa de la distrofia miotónica	Hipertrofia	Enfermedad de conducción, intervalo PR prolongado, ensanchamiento del complejo QRS	Fibrilación y flutter auricular, bloqueo cardíaco completo
Distrofia miotónica tipo 1	Gen de la proteína cinasa de la distrofia miotónica	VI no compactado	Alteraciones de la conducción, intervalo PR prolongado, ensanchamiento del complejo QRS	Fibrilación y flutter auricular, bloqueo cardíaco completo

De Hsu DT: Cardiac manifestations of neuromuscular disorders in children, *Paediatr Respir Rev* 11:35-38, 2010, Table 1.

## Capítulo 626

# Trastornos del desarrollo muscular

Harvey B. Sarnat

Existe un grupo heterogéneo de trastornos neuromusculares congénitos que se denominan **miopatías congénitas** (tablas 626.1 y 626.2). La mayoría de estos trastornos poseen alteraciones subcelulares que solo pueden demostrarse mediante biopsia muscular, técnicas de histoquímica, inmunohistoquímica y microscopía electrónica. En otros, la anomalía en la biopsia muscular no es un defecto anatómico subcelular sino una aberración en la proporción y el tamaño de los tipos específicos de fibras musculares. Se demuestra una etiología genética en muchas de las miopatías congénitas, y el examen mediante genética molecular de muestras sanguíneas puede confirmar el diagnóstico sin una biopsia muscular en varias miopatías congénitas, distrofias musculares y en la atrofia muscular espinal.

La mayoría de las miopatías congénitas son *trastornos no progresivos*, pero algunos pacientes muestran un lento deterioro clínico acompañado de cambios histológicos del músculo. En algunas miopatías congénitas, como la miopatía nemalínica neonatal grave, la expresividad clínica puede amenazar la supervivencia debido a disfagia y a insuficiencia respiratoria y/o cardíaca. Algunos pacientes con miopatía congénita desarrollan una miocardiopatía (tablas 626.3 y 626.4). La mayoría de las enfermedades incluidas en la categoría de miopatías congénitas son hereditarias; algunas con rasgos mendelianos clásicos, y otras son esporádicas o mutaciones puntuales de novo. Aunque las características clínicas, incluido el fenotipo, pueden despertar una fuerte sospecha de miopatía congénita, el diagnóstico definitivo está determinado por los hallazgos histopatológicos en la biopsia muscular o mediante pruebas genéticas en linfocitos si se sospecha una mutación específica conocida. Las anomalías morfológicas e histoquímicas

difieren considerablemente de las de las distrofias musculares, las atrofias musculares espinales y las neuropatías, pero puede existir una coexpresión, ejemplificada por la desproporción del tipo de fibras musculares en la distrofia miotónica infantil congénita. Muchas son reminiscencias del desarrollo embrionario del músculo, lo que sugiere posibles defectos de la regulación genética del desarrollo muscular.

Las miopatías congénitas muestran con frecuencia relaciones genéticas más estrechas de lo que se había apreciado previamente entre entidades que poseen unos fenotipos patológicos en la biopsia muscular bastante diferentes y también una diferenciación en la expresión clínica con un grado de solapamiento. La mutación del gen de la *tropomiosina 3* (*TPM3*) es una de las etiologías bien documentadas de miopatía nemalínica, aunque mutaciones genéticas idénticas de este gen han mostrado que son capaces de producir una desproporción aislada congénita del tipo de fibras sin bastones de nemalina, miopatía con casquetes, miopatía centronuclear («miotubular») y enfermedad con núcleos centrales/minicore.

## GENES REGULADORES MIOGÉNICOS Y LOCI GENÉTICOS DE LAS ENFERMEDADES HEREDITARIAS DEL MÚSCULO

Existe una familia de cuatro genes reguladores miogénicos que comparten la codificación de factores de transcripción de las proteínas hélice básica-aspa-hélice asociadas a las secuencias de nucleótidos frecuentes del ADN. Estos genes dirigen la diferenciación del músculo estriado a partir de cualquier célula mesodérmica indiferenciada. El gen hélice básica-aspa-hélice más precoz en programar la diferenciación de los mioblastos es el factor miogénico 5 (*MYF5*). El segundo gen, la *miogenina*, promueve la fusión de los mioblastos para formar miotúbulos. La *herculina* (también conocida como *MYF6*) y el *MYOD1* son los otros dos genes miogénicos. El *Myf5* no puede realizar la diferenciación miogénica sin la *miogenina*, el *MyoD* y el *MYF6*. Cada uno de estos cuatro genes puede activar la expresión de al menos uno de los otros y, en determinadas circunstancias, también puede autoactivarse. Otro gen conocido como *myomaker* también facilita la fusión de los mioblastos. La expresión del *MYF5* y de la *herculina* es transitoria en la ontogénesis precoz, pero reaparece más tarde en la vida fetal y persiste durante la vida adulta.

**Tabla 626.1** Clasificación de las distrofias musculares

DISTROFIA MUSCULAR	HERENCIA	NÚMERO OMIM	LOCUS	SÍMBOLO GENÉTICO	PROTEÍNA	LOCALIZACIÓN PRINCIPAL
Distrofia muscular de Duchenne o Becker	R-X	310200 (Duchenne); 300376 (Becker)	Xq21.2	DMD	Distrofina	Proteína asociada al sarcolema
<b>DISTROFIA MUSCULAR DE CINTURAS</b>						
Tipo 1A	AD	159000	5q31	MYOT	Miotilina	Proteína asociada al sarcómero (disco Z)
Tipo 1B	AD	159001	1q21.2	LMNA	Lamina A/C	Proteína asociada a la lamina nuclear
Tipo 1C	AD	607780	3p25	CAV3	Caveolina 3	Proteína asociada al sarcolema
Tipo 1D	AD	603511	7q	DNAJB6	Cochaperona DNAJB6	Proteína asociada al sarcómero (disco Z)
Tipo 1E	AD	602067	6q23	DES	Desmina	Proteína de filamento intermedio
Tipo 1F	AD	608423	7q32	Desconocido	Desconocida	Desconocida
Tipo 1G	AD	609115	4p21	Desconocido	Desconocida	Desconocida
Tipo 1H	AD	613530	3p23-p25	Desconocido	Desconocida	Desconocida
Tipo 2A	AR	253600	15q15.1	CAPN3	Calpaína 3	Proteína asociada a miofibrilla
Tipo 2B	AR	253601	2p13	DYSF	Disferlina	Proteína asociada al sarcolema
Tipo 2C	AR	253700	13q12	SGCG	γ-sarcoglucono	Proteína asociada al sarcolema
Tipo 2D	AR	608099	17q12-q21.33	SGCA	α-sarcoglucano	Proteína asociada al sarcolema
Tipo 2E	AR	604286	4q12	SGCB	β-sarcoglucano	Proteína asociada al sarcolema
Tipo 2F	AR	601287	5q33	SGCD	δ-sarcoglucano	Proteína asociada al sarcolema
Tipo 2G	AR	601954	17q12	TCAP	Casquete de titina (teletonina)	Proteína asociada al sarcómero (disco Z)
Tipo 2H	AR	254110	9q31-q34	TRIM32	Proteína con motivo tripartito-32 (ubiquitina ligasa)	Proteína asociada al sarcómero (disco Z)
Tipo 2I	AR	607155	19q13.3	FKRP	Proteína relacionada con fukutina	Enzimas glicosiltransferasas putativas
Tipo 2J	AR	608807	2q31	TTN	Titina	Proteína sarcomérica
Tipo 2K	AR	609308	9q34	POMT1	Proteína-1-O-manosiltransferasa 1	Enzimas glicosiltransferasas
Tipo 2L	AR	611307	11p14.3	ANO5	Anoctamina 5	Proteína transmembrana, posiblemente del retículo sarcoplásmico
Tipo 2M	AR	611588	9q31	FKTN	Fukutina	Enzimas glicosiltransferasas putativas
Tipo 2N	AR	613158	14q24	POMT2	Proteína-O-manosiltransferasa 2	Enzimas glicosiltransferasas
Tipo 2O	AR	613157	1p34	POMGNT1	Proteína-O unida a manosa β 1,2-N-aminotransferasa 1	Enzimas glicosiltransferasas
Tipo 2P	AR	613818	3p21	DAG1	Glicoproteína 1 asociada a la distrofina	Proteína asociada al sarcómero
Tipo 2Q	AR	613723	8q24	PLEC1	Plectina 1	Proteína asociada al sarcolema (disco Z)
<b>DISTROFIA MUSCULAR FACIOESCAPULOHUMERAL</b>						
Tipo 1	AD	158900	4q35	Desconocido	DUX4 y reestructuración de cromatina	Nuclear
Tipo 2	AD	158901	18	Desconocido	SMCHD1	Mantenimiento estructural de la bisagra flexible del cromosoma que contiene el dominio 1

(Continúa)

**Tabla 626.1** Clasificación de las distrofias musculares (cont.)

DISTROFIA MUSCULAR	HERENCIA	NÚMERO OMIM	LOCUS	SÍMBOLO GENÉTICO	PROTEÍNA	LOCALIZACIÓN PRINCIPAL
<b>DISTROFIA MUSCULAR DE EMERY-DREIFUSS</b>						
Tipo 1 ligada a X	R-X	310300	Xq28	EMD	Emerina	Proteína de membrana nuclear Sarcómero y sarcolema
Tipo 2 ligada a X	R-X	300696	Xq27.2	FHL1	FHL1 ( <i>four and a half LIM domain 1</i> ) Lamina A/C	Proteína de membrana nuclear
Autosómica dominante	AD	2181350	1q21.2	LMNA	Lamina A/C	Proteína de membrana nuclear
Autosómica recesiva	AR	604929	1q21.2	LMNA	Lamina A/C	Proteína de membrana nuclear
Con defecto de nesprina 1	AD	612998	6q25	SYNE1	Proteína con repetición de espectrina, envoltura nuclear 1 (nesprina 1)	Proteína de membrana nuclear
Con defecto de nesprina 2	AD	5612999	4q23	SYNE2	Proteína con repetición de espectrina, envoltura nuclear 2 (nesprina 2)	Proteína de membrana nuclear
Distrofia muscular congénita con deficiencia de merosina (MDC1A)	AR	607855	6q2	LAMA2	Cadena $\alpha_2$ de laminina (merosina)	Proteínas de la matriz extracelular
Distrofia muscular congénita AR	AR	604801	1q42	Desconocido	Desconocida	Desconocida
Distrofia muscular congénita y glicosilación anómala de distroglicano (MDC1C)	AR	606612	19q13	FKRP	Proteína relacionada con fukutina	Enzimas glicosiltransferasas putativas
Distrofia muscular congénita y glicosilación anómala de distroglicano (MDC1D)	AR	608840	22q12	LARGE	Similar a la glicosiltransferasa	Enzimas glicosiltransferasas putativas
Distrofia muscular congénita de Fukuyama	AR	253800	9q31–q33	FCMD	Fukutina	Enzimas glicosiltransferasas putativas
<b>SÍNDROME DE WALKER-WARBURG</b>						
Con defecto de fukutina	AR	236670	9q31–q33	FCMD	Fukutina	Enzimas glicosiltransferasas putativas
Con defecto de proteína-O-manosiltransferasa 1	AR	236670	9q34	POMT1	Proteína-1-O-manosiltransferasa 1	Enzimas glicosiltransferasas putativas
Con defecto de proteína-O-manosiltransferasa 2	AR	236670	14q24	POMT2	Proteína-O-manosiltransferasa 2	Enzimas glicosiltransferasas putativas
Con defecto de proteína-O-unida a manosa $\beta$ 1,2-N-aminotransferasa 1	AR	236670	1p34	POMGNT1	Proteína-O-unida a manosa $\beta$ 1,2-N-aminotransferasa 1	Enzimas glicosiltransferasas
Con defecto de proteína relacionada con fukutina	AR	236670	19q13	FKRP	Proteína relacionada con fukutina	Enzimas glicosiltransferasas putativas
<b>ENFERMEDAD MÚSCULO-OJO-CEREBRO</b>						
Con defecto de proteína-O unida a manosa $\beta$ 1,2-N-aminotransferasa 1	AR	253280	1p34	POMGNT1	Proteína-O unida a manosa $\beta$ 1,2-N-aminotransferasa 1	Enzimas glicosiltransferasas
Con defecto de proteína relacionada con fukutina	AR	253280	19q13	FKRP	Proteína relacionada con fukutina	Enzimas glicosiltransferasas putativas
Con defecto de proteína-O-manosiltransferasa 2	AR	253280	14q24	POMT2	Proteína-O-manosiltransferasa 2	Enzimas glicosiltransferasas
Distrofia muscular congénita producida por trastorno de la glicosilación	AR	NA	9q34.1	DPM2	Doliquil-fosfato manosiltransferasa polipéptido 2	Enzimas glicosiltransferasas
Distrofia muscular congénita producida por trastorno de la glicosilación	AR	NA	1q21.3	DPM3	Doliquil-fosfato manosiltransferasa polipéptido 3	Enzimas glicosiltransferasas
Distrofia muscular congénita con alteraciones estructurales mitocondriales	ADNmt	602541	22q13	CHKB	Colina cinasa	Proteínas del sarcómero y de membrana mitocondrial
Distrofia muscular congénita con síndrome de espina rígida	AR	602771	1p36	SEPN1	Selenoproteína N1	Proteína del retículo endoplasmático

**Tabla 626.1** Clasificación de las distrofias musculares (cont.)

DISTROFIA MUSCULAR	HERENCIA	NÚMERO OMIM	LOCUS	SÍMBOLO GENÉTICO	PROTEÍNA	LOCALIZACIÓN PRINCIPAL
<b>SÍNDROME DE ULLRICH</b>						
Con defecto de la subunidad $\alpha_1$ del colágeno tipo VI	AR	254090	21q22.3	COL6A1	Colágeno tipo VI, subunidad $\alpha_1$	Proteínas de matriz extracelular
Con defecto de la subunidad $\alpha_2$ del colágeno tipo VI	AR	254090	21q22.3	COL6A2	Colágeno tipo VI, subunidad $\alpha_2$	Proteínas de matriz extracelular
Con defecto de la subunidad $\alpha_3$ del colágeno tipo VI	AR	254090	2q37	COL6A3	Colágeno tipo VI, subunidad $\alpha_3$	Proteínas de matriz extracelular
Distrofia muscular congénita con defecto de integrina $\alpha_7$	AR	613204	12q13	ITGA7	Integrina $\alpha_7$	Proteína externa del sarcolema
Distrofia muscular congénita con defecto de integrina $\alpha_9$	AR	NA	3p21.3	ITGA9	Integrina $\alpha_9$	Proteína externa del sarcolema
Distrofia muscular con lipodistrofia generalizada	AR	NA	17q21–q23	PTRF	Polimerasa I y factor de liberación de la transcripción (cavina 1)	Túbulos T y sarcolema
Distrofia muscular oculofaríngea	AD o AR	164300	14q11.2	PABPN1	Proteína nuclear 1 de unión a poliadenilato	Desconocida

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; NA, no asignado; OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man; R-X, recesivo ligado al cromosoma X.  
De Mercuri E, Muntoni F: Muscular dystrophies, Lancet 381:845-858, 2013, Table 1.

El locus humano del gen *MYOD1* se encuentra en el cromosoma 11, muy cerca del dominio asociado al rabdomiosarcoma embrionario. Los genes que codifican el *Myf5* y la *herculina* se encuentran en el cromosoma 12 y el de la *miogenina*, en el cromosoma 1.

Los genes miogénicos se activan durante la regeneración muscular y recapitulan el proceso del desarrollo; en especial, el *MyoD* es necesario para la activación de la célula madre miogénica (la célula satélite progenitora) en el músculo adulto. Los genes *PAX3*, *PAX7* y *WNT3a* también desempeñan un papel importante en la miogénesis e interactúan con cada uno de los cuatro genes básicos mencionados antes. Otro gen, la *miostatina*, es un regulador negativo del desarrollo muscular que evita la diferenciación de los miocitos. El papel exacto de los genes miogénicos en las miopatías por alteración del desarrollo muscular todavía no ha sido bien precisado.

Los genes miogénicos son importantes no solo para la miogénesis fetal sino también para la regeneración del músculo a cualquier edad, particularmente en enfermedades degenerativas como las distrofias musculares y las miopatías inflamatorias autoinmunes y en lesiones musculares secundarias a traumatismos o a toxinas. Las células satélites del músculo maduro, mediadoras de la regeneración, tienen el mismo origen somítico que las células embrionarias progenitoras musculares, pero los genes que las regulan son diferentes. *Pax3* y *Pax7* median la migración de los progenitores mioblasticos primitivos desde los miotomas de los somitas a sus sitios en los músculos periféricos del embrión, pero solo uno de los dos genes *Pax7* sigue actuando después del nacimiento para la supervivencia de las células satélite. Después de la etapa juvenil, ya no se requiere que las células satélite musculares (es decir, germinales) se activen para la regeneración muscular.

## TRATAMIENTO DE LAS MIOPATÍAS CONGÉNITAS

El tratamiento sigue siendo en gran medida la atención de soporte para la insuficiencia respiratoria y las dificultades de alimentación y deglución en particular, pero se están investigando enfoques genéticos específicos para las mutaciones identificadas que puedan eventualmente revertir algunos de los déficits clínicos más incapacitantes. La administración de esteroides, así como otros agentes antiinflamatorios, que es útil en muchos pacientes con distrofia muscular de Duchenne, no es efectiva para las miopatías congénitas. Los resultados a largo plazo para algunas miopatías congénitas se observan en las figs. 626.1 y 626.2.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## 626.1 Miopatía miotubular (miopatía centronuclear)

Harvey B. Sarnat

El término **miopatía miotubular** es erróneo porque implica una detención de la maduración del músculo fetal durante el estadio miotubular del desarrollo muscular a las 8-15 semanas de gestación. Se basa en el aspecto morfológico de las fibras musculares: una fila central de núcleos y mitocondrias situados en el centro del citoplasma; las miofibrillas contráctiles forman un cilindro alrededor de este centro (fig. 626.3). Estas fibras musculares morfológicamente anómalas no son verdaderos miotúbulos fetales; de ahí que se prefiera el término más neutral y descriptivo de **miopatía centronuclear**.

### PATOGENIA

El mecanismo patogénico común supone la pérdida de la proteína miotubularina, lo que da lugar a alteraciones estructurales y funcionales en la organización de los túbulos T y del retículo sarcoplasmico, y a un acoplamiento defectuoso en la excitación-contracción. Aunque los modelos animales en los que se bloquea el gen *Mtm1* muestran una reducción grave de la liberación de calcio mediada por el receptor de rianodina 1, las mutaciones *MTM1* humanas no afectan la homeostasis del calcio y la liberación de calcio mediada a través del receptor de rianodina 1, aunque sí afectan el tamaño del miotúbulo y el contenido nuclear. En los miotúbulos fetales verdaderos, la migración periférica de los núcleos centrales y el núcleo de las mitocondrias internucleares se inicia por la regresión de los filamentos intermedios de vimentina fetal a las 15-20 semanas de gestación, que sostienen estas estructuras en el centro del miotúbulo, pero este no es el mecanismo de las miopatías centronucleares, excepto quizás en la *distrofia miotónica neonatal*, que implica la detención de la maduración de algunas miofibras.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Al final de la gestación puede haber una disminución de los movimientos fetales. El polihidramnios es una complicación frecuente debida a la debilidad muscular faríngea del feto y a la incapacidad para deglutir el líquido amniótico.

Al nacer, los lactantes afectados tienen una disminución de masa muscular a nivel de los músculos axiales, de cinturas y distales, así como hipotonía generalizada grave y debilidad muscular difusa. El trabajo respiratorio puede ser ineficaz y puede precisar apoyo ventilatorio. Pueden necesitar soporte

**Tabla 626.2** Signos clínicos de la distrofia muscular

DISTROFIA MUSCULAR	FUNCIÓN MOTORA	DISTRIBUCIÓN DE LA DEBILIDAD	ESPINA RÍGIDA	MIOCARDIOPATÍA	COMPROMISO RESPIRATORIO	CURSO DE LA ENFERMEDAD	CK AUMENTADA	OTROS SIGNOS
<b>DISTROFIA MUSCULAR DE INICIO CONGÉNITO</b>								
Distrofia muscular congénita con deficiencia de merosina	En pacientes con deficiencia de merosina generalmente no se logra la deambulación independiente	Miembros superiores > miembros inferiores	–	Infrecuente	++	Lentamente progresivo	++	Cambios en la sustancia blanca en la RM cerebral
Distrofia muscular congénita y glicosilación anómala de distroglucano (síndrome de Walker-Warburg, enfermedad musculo-ójo-cerebro, distrofia muscular congénita tipo 1C, etc.)	Distrofia muscular congénita con síndrome de espina rígida tipo 1 (SEPN1)	Miembros superiores > miembros inferiores	–	Infrecuente	+	Lentamente progresivo	++	Cambios estructurales cerebrales frecuentes
Síndrome de Ullrich	Distrofia muscular	Deambulación lograda	Músculos axiales > extremidades	++ –	Insuficiencia respiratoria precoz	Progresión de síntomas respiratorios > signos motores	No +	Escoliosis
	Distrofia muscular	Deambulación lograda en ~50%, pero perdida hacia la mitad de la 2.ª década	Proximal y axial	++ –	Insuficiencia respiratoria precoz	Progresión de síntomas respiratorios y de signos motores	No +	Laxitud distal
<b>DISTROFIA MUSCULAR DE INICIO PRECOZ A INICIO INFANTIL</b>								
Distrofia muscular de Duchenne	Deambulación independiente lograda pero perdida antes de los 13 años	Proximal > distal (patrón A)	–	++	++	Progresión de signos motores, cardíacos y respiratorios	++	Retraso mental en el 30%
Distrofia muscular de Emery-Dreifuss con deficiencia de laminina AC (tipo 2)	Deambulación lograda en todos los casos excepto en casos raros de inicio congénito	Escapuloperoneal (patrón B)	++	+++	En la edad adulta en la forma típica, aunque también en la infancia (variantes congénitas)	Lentamente progresivo	+ (+)	Asociación frecuente con lipodistrofia tipo Dunningham
Distrofia muscular de cinturas con deficiencia de laminina AC (tipo 1B)	Deambulación independiente lograda, progresión variable	Proximal > distal (patrón A)	+	++	En la edad adulta	Progresión de signos cardíacos > signos motores	+ (+)	Ninguno
Distrofia muscular de cinturas con deficiencia de calpaína (tipo 2A)	Deambulación lograda	Proximal > distal (patrón A)	+	–	Infrecuente	Progresión lenta	++	Ninguno
<b>DISTROFIA MUSCULAR DE INICIO INFANTIL Y EN LA EDAD ADULTA</b>								
Distrofia muscular de Becker	Deambulación independiente lograda, progresión variable	Proximal > distal (patrón A)	–	++	Infrecuente	Progresivo con variabilidad sustancial	++	Ninguno
Distrofia muscular de cinturas con deficiencia de sarcoglucano (tipos 2C, 2D, 2E, 2F)	Deambulación independiente lograda, generalmente perdida en la 2.ª década	Proximal > distal (patrón A)	–	++	++	Progresión de signos motores, cardíacos y respiratorios	++	Ninguno

Distrofia muscular de cinturas con glicosilación anómala de distroglucano (tipos 2I, 2K, 2L, 2M, 2N, 2O)	Deambulación independiente lograda, progresión variable	Proximal > distal (patrón A)	–	++	+ (+)	Progresivo	++	Retraso mental señalado en algunos casos
Distrofia muscular de cinturas con deficiencia de disferilina (tipo 2B)	Deambulación independiente siempre lograda	Patrones A y E	–	–	–	Progresivo en la edad adulta	++	Ninguno
Distrofia muscular de cinturas con deficiencia de teletonina (tipo 2G)	Deambulación independiente lograda, generalmente perdida en la 4. <sup>a</sup> década	Proximal > distal (patrón A); en algunos patrón B	–	+	+	Progresivo en la edad adulta	+ (+)	Ninguno
Distrofia muscular de cinturas con deficiencia de titina (tipo 2J)	Deambulación independiente lograda	Proximal > distal (patrón A), aunque también patrón E	–	–	–	Aproximadamente la mitad pierden la deambulación en la edad adulta	++	Ninguno
Distrofia facioescapulohumeral	Deambulación independiente lograda, progresión variable	Patrón D	–	–	Raro y leve	Lentamente progresivo	No +	Sordera neurosensorial y degeneración retiniana
Distrofia muscular de Emery-Dreifuss con deficiencia de merina (tipo 1)	Deambulación independiente lograda, progresión variable	Escapuloperoneal (patrón B)	+	++	Infrecuente	Progresión de signos cardíacos > signos motores	+ (+)	Ninguno
<b>DISTROFIA MUSCULAR DE INICIO EN EL ADULTO</b>								
Distrofia muscular de cinturas con deficiencia de anoctamina (tipo 2L)	Inicio en la edad adulta, proporción varones:mujeres de 8:1	Principialmente extremidades inferiores patrón A, raramente patrón E	–	–	–	Lentamente progresivo en la edad adulta	++	Ninguno
Distrofia muscular de cinturas tipo 1A (motilina)	Deambulación independiente lograda	Proximal > distal (patrón A)	–	–	–	Disartria en algunos casos		
Distrofia muscular de cinturas con deficiencia de caveolina (tipo 1C)	Deambulación independiente lograda; puede verse ondulación antes de la debilidad	Proximal y distal	–	+	–	Calambres, ondulación, contracturas repetidas inducidas por la percusión		

– ausente; +, leve; ++, grave; +(+), variable; CK, creatina cinasa; N, normal.

De Mercuri E, Muntoni F: Muscular dystrophies, Lancet 381:845-853, 2013, Table 2.

**Tabla 626.3** Afectación cardiaca en las distrofias musculares

DISTROFIA MUSCULAR	INICIO Y PRIMEROS SIGNOS	PROGRESIÓN	MUERTE CARDIACA	VIGILANCIA
Distrofia muscular de Duchenne	Miocardiopatía dilatada con fracción de eyeción del ventrículo izquierdo reducida después de los 10 años de edad	Miocardiopatía dilatada en casi todos los pacientes hacia los 18 años. Arritmias ventriculares en pacientes más mayores	Insuficiencia cardiaca congestiva o muerte súbita en el 20% de los pacientes, aunque la contribución cardiaca en la muerte de pacientes ventilados está ahora bien establecida	Ecocardiografía cada 2 años en la 1. <sup>a</sup> década de vida y anualmente después de los 10 años (o más frecuentemente si se identifican anomalías)
Distrofia muscular de Becker	Miocardiopatía dilatada, generalmente después de los 10 años de edad	Presente en el 40% de los pacientes mayores de 18 años y en más del 80% de los mayores de 40 años. La mayoría de los pacientes desarrollan una miocardiopatía dilatada seguida de arritmias ventriculares	Se estima que hasta el 50% de los casos fallecen por insuficiencia cardiaca congestiva y arritmias. Comunicados trasplantes cardíacos	Ecocardiografía al menos cada 5 años
Distrofia miotónica	Pueden producirse alteraciones cardíacas tan pronto como en la 2. <sup>a</sup> década de vida	Se producen déficits de conducción en alrededor del 65% de los pacientes adultos	20-30% de los pacientes; media de 54 años. Muerte súbita producida principalmente por bloqueos de conducción, aunque las taquiarritmias ventriculares son también una causa posible de muerte	ECG anualmente. Monitorización Holter recomendada en pacientes con alteraciones ECG para detectar bloqueos de conducción y arritmias asintomáticas
<b>DISTROFIA MUSCULAR DE EMERY-DREIFUSS</b>				
Distrofia muscular de Emery-Dreifuss recesiva ligada al X (tipo 1)	Trastornos de la conducción generalmente en la 2. <sup>a</sup> década	Podría estar afectado el miocardio ventricular, lo que da lugar a una dilatación ventricular leve y a una función sistólica entre normal y baja	La muerte súbita es con diferencia la causa de muerte más frecuente y puede ser tremendamente impredecible	Están indicados ECG y la monitorización Holter anual. Debería considerarse la implantación de un marcapasos si se desarrolla enfermedad de nodo sinusal o de nodo auriculoventricular. Puede necesitarse un desfibrilador en algunos pacientes
Distrofia muscular de Emery-Dreifuss 2 y distrofia muscular de cinturas 1B	Patología de conducción e insuficiencia cardíaca	Arritmias (bradicardia sinusal, bloqueo de conducción auriculoventricular o arritmias auriculares) presentes en el 92% de pacientes mayores de 30 años	También se ha comunicado muerte súbita en pacientes con marcapasos. En raras ocasiones, también se ha comunicado muerte con desfibrilador. Insuficiencia cardíaca. Se han comunicado trasplantes cardíacos	Están indicados ECG y la monitorización Holter anual. Debería considerarse la implantación de un desfibrilador, ya que el marcapasos no tiene un efecto sustancial sobre la mortalidad
<b>DISTROFIA MUSCULAR DE CINTURAS</b>				
Sarcoglucomopatías	Alteraciones ECG y/o ecocardiográficas comunicadas en el 20-30% de los pacientes (especialmente las variantes $\beta$ y $\delta$ ; menos común en la variante $\alpha$ )	Puede aparecer miocardiopatía dilatada grave y arritmias ventriculares letales en pacientes con distrofia similar a la distrofia muscular de Duchenne	Normalmente por insuficiencia cardíaca. Se han comunicado trasplantes cardíacos	No existen cuidados estándar basados en la evidencia, aunque los expertos han dado recomendaciones
Distrofia muscular de cinturas tipo 2I	Se ha comunicado afectación cardíaca en el 29-62% de las distrofias musculares de cinturas tipo 2I. Puede comenzar una miocardiopatía dilatada en la adolescencia	Insuficiencia cardíaca sintomática a lo largo del tiempo, a una media de edad de 38 años (rango: 18-58 años)	Insuficiencia cardíaca. Se han comunicado trasplantes cardíacos	No existen cuidados estándar basados en la evidencia, aunque los expertos han dado recomendaciones
Distrofia muscular de cinturas tipo 1E	Miocardiopatías dilatada, restrictiva e hipertrófica y arritmias. En algunos pacientes, la afectación cardíaca puede preceder a la debilidad muscular	Signos cardíacos mayores, como bloqueo auriculoventricular, pueden ser el síntoma de presentación o suceder dentro de la década de inicio de la debilidad muscular	Complicaciones cardíacas que amenazan la vida en aproximadamente el 50% de los pacientes, a una media de edad de 40 años, incluidas muerte súbita, insuficiencia cardíaca terminal, bloqueo auriculoventricular y síncope	No existen cuidados estándar basados en la evidencia, aunque los expertos han dado recomendaciones

**Tabla 626.3** Afectación cardiaca en las distrofias musculares (cont.)

DISTROFIA MUSCULAR	INICIO Y PRIMEROS SIGNOS	PROGRESIÓN	MUERTE CARDIACA	VIGILANCIA
<b>DISTROFIA MUSCULAR CONGÉNITA</b>				
Distrofia muscular congénita tipo 1A	Comunicaciones ocasionales de una función sistólica ventricular izquierda reducida	No bien caracterizada	Rara por insuficiencia cardiaca	No existen cuidados estándar basados en la evidencia, aunque los expertos han dado recomendaciones
Distrofia muscular congénita de Fukuyama	Puede desarrollarse en la 2.ª década disfunción sistólica ventricular izquierda	Insuficiencia cardiaca sintomática a lo largo del tiempo	Puede producirse la muerte por insuficiencia cardiaca congestiva a la edad de 20 años	No existen cuidados estándar basados en la evidencia, aunque los expertos han dado recomendaciones
Distrofia muscular congénita tipo 1C	Miocardiopatía dilatada comunicada en niños pequeños	No bien caracterizada	No comunicada	No existen cuidados estándar basados en la evidencia, aunque los expertos han dado recomendaciones
Distrofia muscular facioescapulohumeral	Infrecuente	No bien caracterizada	No comunicada	No existen cuidados estándar basados en la evidencia, aunque los expertos han dado recomendaciones

ECG, electrocardiograma.

De Mercuri E, Muntoni F: Muscular dystrophies, *Lancet* 381:845-858, 2013, Table 3.**Tabla 626.4** Miopatías que desarrollan arritmias ventriculares o muerte súbita cardiaca

MIOPATÍAS	ARRITMIAS	MUERTE SÚBITA CARDIACA
DMD, XL-EDMD, MD1, MD2, canalopatía-RyR, MP mitocondrial, FAOD, VLCAD, enfermedad de Danon	TV	R
DMB	TV por reentrada	R
Laminopatías	TV, fibrilación ventricular	R
FSH, parálisis periódica hipopotasémica	TV	Nr
MFM	TV no sostenida	R
Desminopatía, MELAS	TV sostenida	R
NARP, PEO	TV no sostenida	Nr
KSS	Torsades de pointes	R
Déficit de CPT-II	Parada cardíaca	R
Síndrome de Barth	Arritmias ventriculares	R

CPT, carnitina palmitil transferasa; DMB, distrofia muscular de Becker; DMD, distrofia muscular de Duchenne; FSH, distrofia muscular facioescapulohumeral; MD1, MD2, distrofia miotónica; MELAS, encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y accidente cerebrovascular; MFM, miopatía miofibrilar; MP, miopatía; NARP, neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa; Nr, no informado; PEO, oftalmoplejía externa progresiva; R, informado; XL-EDMD, distrofia muscular de Emery-Dreifuss.

Modificada de Finsterer J, Stollberger C, Keller H: Arrhythmia-related workup in hereditary myopathies, *J Electrocardiol* 45: 376-384, 2012, Table 5.

ha publicado un caso de bloqueo AV completo sin miocardiopatía en un paciente con miopatía miotubular ligada al X confirmada. No se asocian anomalías congénitas del sistema nervioso central (SNC) ni de otros sistemas. Se ha publicado el caso de un único paciente con demencia progresiva que tenía una mutación que eliminaba la señal de inicio del exón 2. Ahora se conocen también pacientes con síntomas mucho más leves o de inicio a una edad mucho más tardía con mutaciones del mismo gen. Algunos de estos son portadores *manifestados*.

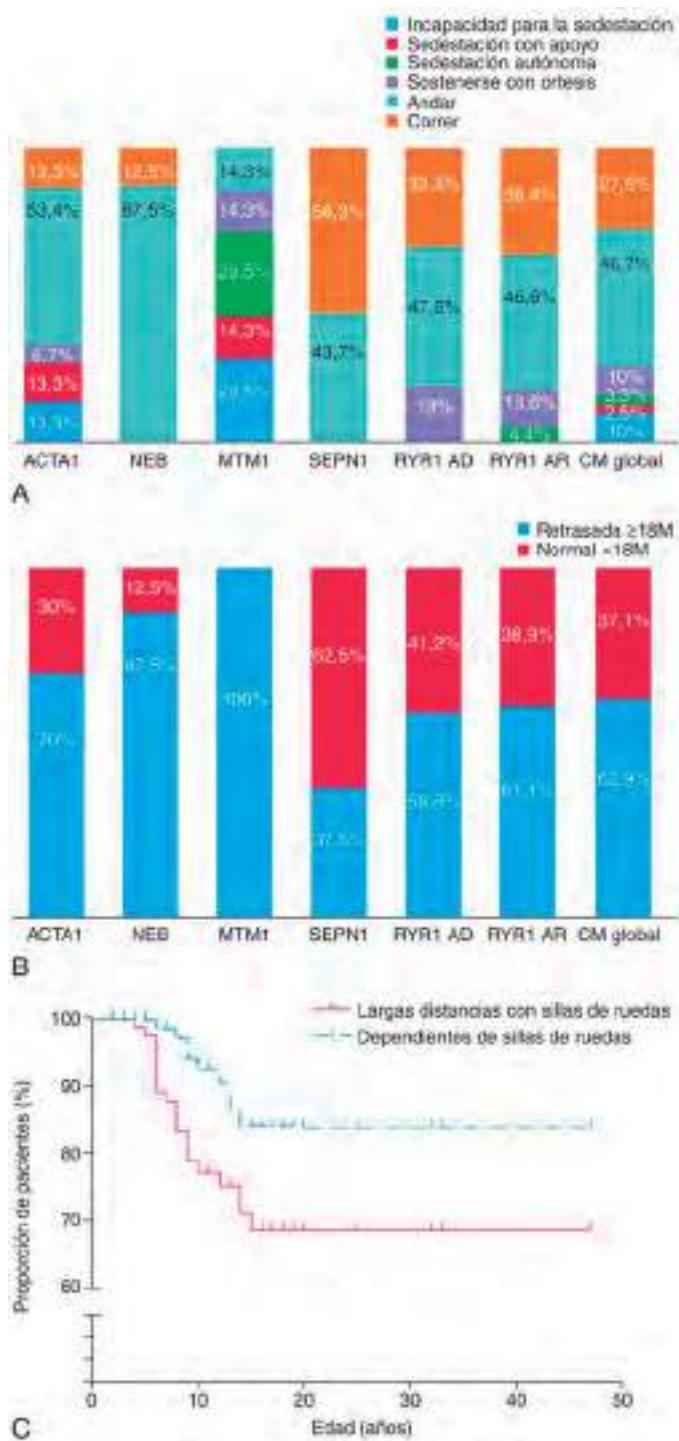
### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los niveles séricos de creatina cinasa (CK) son normales. El electromiograma no muestra signos de denervación; suele ser normal, pero puede mostrar mínimas alteraciones miopáticas inespecíficas en los primeros meses de vida. La velocidad de conducción nerviosa puede estar disminuida, pero habitualmente es normal. El electrocardiograma es normal. No se observa cardiomegalia en la radiografía de tórax; las costillas pueden ser delgadas.

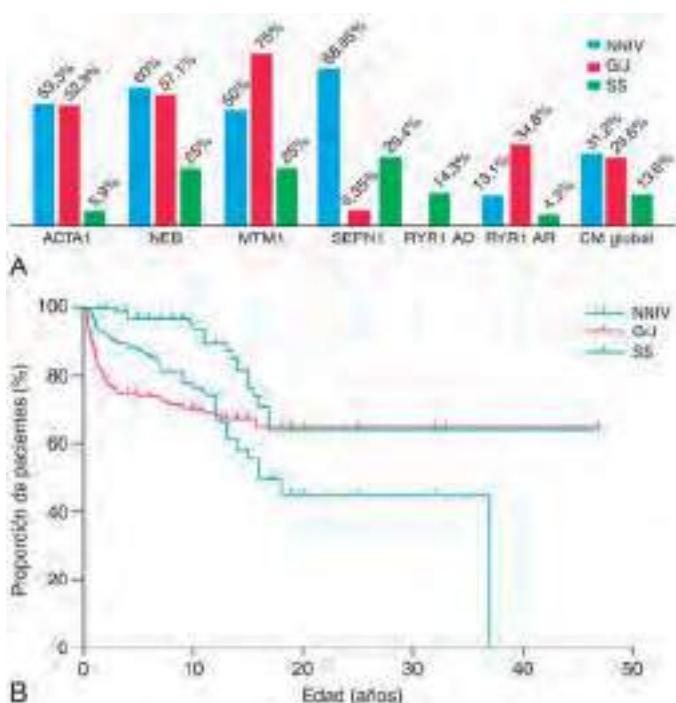
### DIAGNÓSTICO

Si hay una sospecha diagnóstica importante debido a la presentación clínica, especialmente si el diagnóstico se confirmó en un hermano, pueden realizarse estudios genéticos en el periodo neonatal. En la mayoría de los casos, el diagnóstico no es tan evidente, aunque los hallazgos de la biopsia muscular son diagnósticos desde el nacimiento, incluso en los prematuros. Más del 90% de las fibras musculares son pequeñas y tienen núcleos vesiculares grandes situados en una sola fila central. Los espacios entre los núcleos están ocupados por sarcoplasma que contiene mitocondrias. Las tinciones histoquímicas para la actividad enzimática oxidativa y el glucógeno revelan una distribución central, como en los miotúbulos fetales. El cilindro de miofibrillas muestra una diferenciación histoquímica madura con las tinciones de adenosina trifosfatasa. El tejido conjuntivo de los husos musculares, los vasos sanguíneos, los nervios intramusculares y las placas motoras terminales es maduro. Las características ultraestructurales de la miopatía miotubular neonatal, excepto las que definen la enfermedad, también son maduras. La microscopía electrónica muestra triadas desorganizadas y pérdida focal de miofilamentos. La vimentina y la desmina muestran una intensa inmunorreactividad en las fibras musculares en la miopatía miotubular, que no se observa en el músculo de un recién nacido normal a término. Varias miotubularinas están presentes en las plaquetas circulantes y pueden ser una simple prueba de detección no invasiva en pacientes con sospecha de esta enfermedad. Se dispone del marcador genético molecular en sangre, que es útil tanto para confirmar el diagnóstico como para realizar el diagnóstico prenatal si hay una fuerte sospecha debida a los antecedentes familiares.

El diagnóstico prenatal por amniocentesis es posible en aquellos fetos con alta sospecha. El diagnóstico diferencial con otras formas de miopatía congénita está recogido en la tabla 626.5.



**Fig. 626.1** Habilidades motoras. A, Capacidad motora máxima: todos los pacientes con mutaciones *SEPN1* y *NEB* caminaron de forma independiente, mientras que la capacidad motora fue más variable con otros antecedentes genéticos. B, Edad de deambulación: la mayoría de los pacientes ambulatorios caminaron tarde (39,3%) o en el límite superior de lo normal, a los 18 meses (23,6%). En el último seguimiento, el 3,2% eran menores de 18 meses. C, Curva de Kaplan-Meier que muestra el uso de sillas de ruedas en pacientes que alcanzaron deambulación independiente: 20 de 89 (22,5%) comenzaron con una silla de ruedas manual para largas distancias, mientras que se observó un mayor deterioro del rendimiento motor en 8 de 20, que se convirtieron en dependientes de sillas de ruedas. ACTA1, músculo esquelético  $\alpha$ -actina; AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; CM, miopatía congénita; MTM1, miotubularina; NEB, nebulina; RYR1, receptor de rianodina tipo 1; SEPN1, selenoproteína N. (De Colombo I, Scoto M, Manzur AY, et al: Congenital myopathies, Neurology 84:28-35, 2015. Fig. 3.)

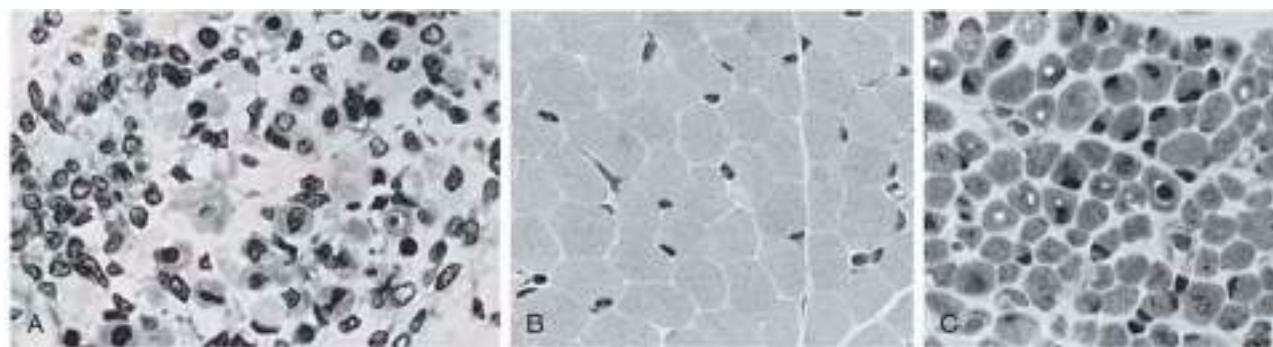


**Fig. 626.2** Procedimientos respiratorios, de alimentación y ortopédicos. A, Prevalencia de NNIV, G/J y SS según los antecedentes genéticos: en general, aproximadamente un tercio de los casos requirieron NNIV y G/J. Solo una minoría de los casos requirió cirugía de escoliosis. B, Curvas de Kaplan-Meier que muestran ventilación, G/J y pacientes sin SS: NNIV se inició a una edad media de 8,53 años, mientras que G/J se colocó antes, a una edad media de 2,74 años, generalmente dentro del primer año. SS se realizó a una edad media de 12,0 años. AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; CM, miopatía congénita; G/J, gastrostomía/yejunostomía; NNIV, ventilación nocturna no invasiva; SS, cirugía de escoliosis. (De Colombo I, Scoto M, Manzur AY, et al: Congenital myopathies, Neurology 84:28-35, 2015, Fig. 4.)

## GENÉTICA

Al menos hay cinco genes implicados en este trastorno y representan aproximadamente el 80% de los pacientes. Estos incluyen mutaciones de la miotubularina (*gen MTM1*) con manifestaciones graves ligadas al X; de la dinamina 2 (*DNM2*), de aparición autosómica dominante o esporádica; mutaciones de la anfifisina 2 (*BIN1*) y de la titina (*TTN*) con una herencia autosómica recesiva, y del receptor 1 de la rianodina (*RYR1*), de aparición autosómica recesiva o esporádica.

La *herencia recesiva ligada al cromosoma X* es el rasgo más común en esta enfermedad cuando afecta a varones. Las madres de los lactantes afectados están clínicamente asintomáticas, pero en su biopsia muscular se pueden encontrar mínimas alteraciones. Mediante ligamiento genético en el cromosoma X se ha localizado la enfermedad en el locus Xq28, un locus diferente al del gen Xp21 de las distrofias musculares de Duchenne y de Becker. Se ha identificado una delección en el gen responsable *MTM1*. Este codifica una proteína denominada miotubularina. Este gen pertenece a una familia de genes similares que codifican varios tipos de fosfatidilinositol-3-fosfatases, enzimáticamente activas e inactivas, que forman dímeros. *MTM1*, dinamina y anfifisina 2 se localizan en la pared del túbulo T en tríadas. Esta región crucial es donde el potencial de acción libera una señal al receptor de rianodina para liberar calcio. La patogenia se debe a alteraciones en la regulación de la actividad enzimática y en la unión a otras proteínas, inducida por interacciones de los dímeros. Aunque está implicado un único gen, cinco mutaciones puntuales diferentes y muchos alelos diferentes, así como duplicaciones extensas, pueden producir la misma enfermedad clínica. Las mutaciones de la proteína dinamina 2 producen una forma autosómica dominante de miopatía centronuclear y pueden representar más de la mitad de todos los pacientes con miopatía centronuclear, aunque estos casos habitualmente son leves y pueden no manifestarse clínicamente hasta la vida adulta como una debilidad lenta progresiva y una seudohipertrofia muscular generalizada.



**Fig. 626.3** Sección transversal del músculo de un feto humano de 14 semanas (**A**), un recién nacido a término normal (**B**) y un recién nacido a término con una miopatía miotubular recesiva ligada al cromosoma X (**C**). Las miofibras tienen un núcleo central grande en el feto y en la miopatía miotubular, y los núcleos se encuentran en la periferia de la fibra muscular tanto en el recién nacido a término como en el adulto (hematoxilina-eosina,  $\times 500$ ).

**Tabla 626.5** Miopatías congénitas específicas: signos clínicos distintivos

MIOPATÍA	HIPOTONÍA NEONATAL Y DEBILIDAD	FORMA GRAVE CON MUERTE NEONATAL	DEBILIDAD FACIAL	PTOSIS	DEBILIDAD MUSCULAR EXTRAOCULAR
Enfermedad con núcleos centrales	+	0	$\pm$	0	0
Miopatía nemalínica	+	+	+	0	0
Miopatía miotubular (miopatía centronuclear)	+	+	+	+	+
Desproporción congénita del tipo de fibras	+	$\pm$	$\pm$	0	+

+, signo frecuente;  $\pm$ , signo variable; 0, no característico.

De Volpe JJ: *Neurology of the newborn*, ed 5, Philadelphia, 2008, Elsevier Saunders, p. 820.

También se conocen otras formas de miopatía centronuclear menos frecuentes; algunas son autosómicas recesivas y afectan a ambos sexos, y otras, de carácter esporádico de causa genética desconocida. Las formas recesivas a veces se dividen en una forma de inicio precoz con o sin oftalmoplejía y una forma de inicio tardío sin oftalmoplejía.

## TRATAMIENTO

En la actualidad solo se dispone de tratamiento de soporte y paliativo. La escoliosis progresiva puede tratarse mediante una amplia fusión posterior. Los estudios genéticos y neuropatológicos de la miopatía centronuclear (miotubular) ligada al X han conducido a una terapia génica eficaz en ratones y en perros: los animales son más ambulantes y mejoran la debilidad, y la terapia génica da como resultado la expresión a largo plazo del transgén miotubular con un rendimiento muscular y función neurológica normal en ausencia de patología muscular. Se están realizando ensayos en humanos de la terapia génica para la miopatía centronuclear ligada al cromosoma X.

## PRONÓSTICO

Cerca del 75% de los neonatos con afectación grave de la enfermedad ligada al X fallecen en las primeras semanas o pocos meses de vida. Los que sobreviven no presentan una evolución progresiva, pero tienen incapacidades físicas, raras veces caminan y presentan hipotonía grave. Las formas de comienzo tardío y especialmente las autosómicas dominantes tienen un pronóstico mucho mejor, a menudo con una debilidad estática leve. El tratamiento mediante terapia génica puede cambiar drásticamente este pronóstico.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

asociada a diversos trastornos no relacionados, como la miopatía nemalínica y la enfermedad de Krabbe (leucodistrofia de células globoideas), que aparece en una fase temprana de la enfermedad antes de manifestarse la neuropatía, la distrofia muscular congénita con deficiencia de meroquina (ocasionalmente), la hipoplásia cerebelosa y otras malformaciones cerebrales, el síndrome alcohólico fetal, algunas glucogenosis, el déficit múltiple de sulfatasa, el síndrome de Lowe, la miopatía de espina rígida y algunos casos infantiles de distrofia miotónica congénita. Por tanto, la DCTFM debe considerarse un síndrome. Se han confirmado varias mutaciones genéticas específicas, incluidas *TPM2*, *TPM3*, *MYH7*, *ACTA1* y *LMNA*.

## PATOGENIA

La asociación de la DCTFM con hipoplásia cerebelosa sugiere que la patogenia puede deberse a una influencia suprasegmentaria anormal sobre la unidad motora en desarrollo durante la fase de diferenciación histoquímica del músculo entre las 20 y las 28 semanas de gestación. El tipo de fibras musculares y su crecimiento están determinados por la inervación y pueden mutar incluso en los adultos. Aunque la DCTFM realmente no se corresponde con ningún estadio normal del desarrollo, parece ser un trastorno embrionario de la diferenciación y el crecimiento del tipo de fibras.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Como proceso aislado, no asociado a otras enfermedades, la DCTFM es habitualmente un trastorno *no progresivo* que se manifiesta al nacer. Los pacientes presentan hipotonía y debilidad muscular generalizada, pero la debilidad generalmente no es grave. Un 25% de los pacientes pueden tener *contracturas* al nacimiento. Es habitual que el lactante tarde en conseguir el control cefálico y que presente un retraso del desarrollo motor. La marcha libre generalmente se consigue entre los 18 y los 24 meses. Debido a la hipotonía, puede producirse subluxación de las caderas. La masa muscular está disminuida. La atrofia muscular y la hipotonía son desproporcionadas en relación con la debilidad muscular y el niño puede tener más fuerza de la que se espera durante la exploración. La miocardiopatía es una complicación rara. La debilidad respiratoria generalmente es leve, pero puede demostrarse en el 30% de los recién nacidos y los lactantes pequeños. La disfagia es poco frecuente, excepto si la DCTFM es secundaria a distrofia miotónica, miopatía nemalínica o una enfermedad metabólica sistémica con encefalopatía añadida.

## 626.2 Desproporción congénita del tipo de fibras musculares

Harvey B. Sarnat

La desproporción congénita del tipo de fibras musculares (DCTFM) se presenta como una miopatía congénita aislada, aunque también se desarrolla

La facies de los niños con DCTFM con frecuencia hace sospechar el diagnóstico, sobre todo cuando el niño es derivado para valorar un retraso del desarrollo e hipotonía. El cráneo es dolicocefalo y existe debilidad muscular facial. El paladar generalmente es muy ojival. Los músculos del tronco y las extremidades son hipotróficos. El fenotipo es muy similar al de la miopatía nemalínica, que también puede asociar una DCTFM como parte del fenotipo clínico. Los pacientes no refieren mialgias. La evolución clínica generalmente no es progresiva o solo lentamente progresiva a menos que esté asociada con otras miopatías congénitas.

### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los resultados de la CK sérica, el electrocardiograma, el estudio electromiográfico y la velocidad de conducción nerviosa son normales en la DCTFM aislada. Cuando se asocian otras enfermedades, las pruebas de laboratorio mostrarán las características específicas de dichos trastornos. Los estudios genéticos específicos están indicados si hay antecedentes familiares.

### DIAGNÓSTICO

La DCTFM se diagnostica mediante una biopsia muscular que muestra una desproporción tanto en el tamaño como en el cociente relativo del tipo histoquímico de fibras: las fibras tipo I son uniformemente pequeñas y más numerosas que las fibras tipo II, que son hipertróficas. No se observa degeneración de las fibras musculares ni otras alteraciones miopáticas. La biopsia es diagnóstica al nacer. La tabla 626.5 enumera las características que distinguen la DCTFM de otras miopatías congénitas. La atrofia selectiva o incluso la hipoplasia de miofibras de tipo II no son DCTFM, aunque a veces se han etiquetado como *DCTFM inversa*.

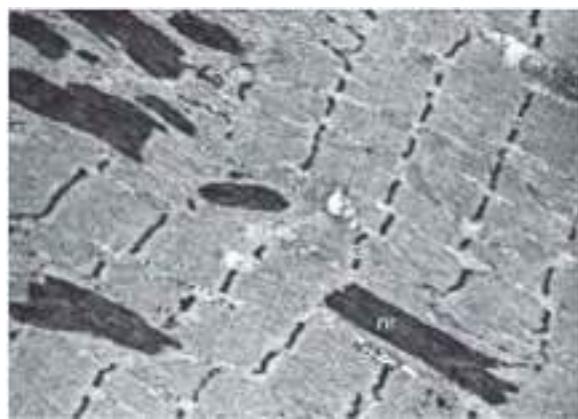
### GENÉTICA

Muchos casos de DCTFM simple son esporádicos, aunque en algunas familias está bien documentada una herencia autosómica recesiva y en otras se sospecha un rasgo autosómico dominante. Las formas hereditarias tienen una base genética heterogénea. Se ha documentado una mutación en el gen del receptor de la insulina en el locus 19p13.2. Se ha visto una translocación, t(10;17) en una familia. También se ha descrito transmisión ligada al cromosoma X en el locus Xp23.12-p11.4 y en el locus Xq13.1-q22.1. Las mutaciones del gen *LMNA* producen DCTFM familiar, claramente una mutación de la línea germinal con transmisión autosómica mendeliana. En tres familias diferentes con DCTFM se ha demostrado una mutación de cambio de sentido en heterocigosis en el gen de la  $\alpha$ -actina del músculo esquelético (*ACTA1*), pero es posible que este defecto genético ocurra en una minoría de casos; la alteración genética más frecuentemente encontrada son las mutaciones en *TPM3* o *TPM2*. Las duplicaciones extensas del gen *TPM3* pueden producir una DCTFM. Las mutaciones de novo en *MYH7* conducen a la omisión de exón. En la DCTFM asociada con hipoplasia cerebelosa, el efecto epigenético se produce sobre el desarrollo del cerebro, y la expresión muscular es secundaria.

### TRATAMIENTO

No se dispone de tratamiento farmacológico. La fisioterapia puede ser útil en algunos pacientes para reforzar los músculos que no se ejercitan lo suficiente con las actividades diarias. Las contracturas congénitas leves con frecuencia responden bien a ejercicios suaves que aumenten la amplitud de movimiento, y raramente requieren yesos o cirugía. La relativa rareza de las miopatías congénitas de inicio temprano, como la DCTFM, y la diversidad del genotipo dificultan las terapias genéticas específicas, pero la identificación de mecanismos moleculares específicos y nuevas estrategias de modificación genética son una base para la terapia futura.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*



**Fig. 626.4** Microfotografía electrónica de un músculo del paciente mostrado en la figura 626.6. Se observan los cuerpos nemalínicos (nr) en muchas miofibrillas. Son idénticos en composición a las bandas Z normales (z) ( $\times 6.000$ ).

por actina,  $\alpha$ -actinina, tropomiosina 3 y la proteína nebulina. La formación de los cuerpos nemalínicos puede constituir una reacción inusual de las fibras musculares a una lesión específica, porque estas estructuras en bastón raramente se han encontrado en otras enfermedades. Son muy abundantes en la miopatía congénita conocida como *enfermedad nemalínica*. La mayor parte de los bastones se encuentran en el interior de las miofibrillas, pero en ocasiones se observan bastones intranucleares mediante microscopía electrónica. Se observan bastones intranucleares fundamentalmente en neonatos con debilidad grave, normalmente indican mutaciones de *ACTA1* y pueden coexistir con los bastones citoplasmáticos más habituales. La miopatía nemalínica producida por mutaciones de *ACTA1* es una dentro del espectro de las actinopatías.

Las mutaciones en la tropomiosina 2 (*TPM2*) pueden producir una miopatía congénita *relacionada* con la miopatía nemalínica, denominada miopatía en casquete, en la cual se observan focalmente en la periferia de las fibras acúmulos de miofilamentos distorsionados. Pueden coexistir con cuerpos nemalínicos miofibrillares. Se demuestra un mosaicismo somático en la miopatía nemalínica relacionada con *TPM2* con estructuras en casquete.

Las mutaciones en los genes Kelch BTB específicos del músculo (*KBTBD13*, *KLHL40*, *KLHL41*) causan miopatía nemalínica con posibles características en la biopsia muscular. Las mutaciones autosómicas dominantes *KBTBD13* se identifican en familias con miopatía y núcleos de nemalina. Las mutaciones autosómicas recesivas *KLHL40* y *KLHL41* se describen en la miopatía nemalínica de inicio temprano grave con fenotipos de acinesia fetal y fracturas congénitas (v. cap. 626.10).

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se conocen formas prenatales, neonatales, infantiles, juveniles y de inicio en la edad adulta de la enfermedad. Hay un grado muy variable de debilidad muscular, que va desde presentaciones dentro del espectro de *acinesia fetal* hasta adultos levemente afectados. Todas las características definitorias de las miopatías congénitas pueden ocurrir en diferentes contextos; aunque no existe una correlación clara entre genotipo y fenotipo, puede haber indicios clínicos de mutaciones específicas. Las formas prenatales y neonatales son graves y generalmente fatales por fallo respiratorio desde el nacimiento. La forma infantil se caracteriza por hipotonía y debilidad generalizadas, puede cursar con afectación de la musculatura bulbar y respiratoria y las masas musculares son muy hipotróficas (fig. 626.5). El cráneo es dolicocefalo y el paladar muy ojival o incluso hendido. Los músculos de la mandíbula pueden estar demasiado débiles para mantener la boca cerrada (fig. 626.6). La madre puede referir disminución de movimientos fetales durante la gestación, y los neonatos pueden sufrir hipoxia y disfagia; en ocasiones presentan artrogrisis (v. cap. 626.10). Los niños con las formas neonatal grave e infantil de miopatía nemalínica tienen una facies y un fenotipo que pueden ser indistinguibles de los de la *distrofia miotónica neonatal*, pero sus madres no tienen alteraciones fenotípicas faciales.

En la miopatía nemalínica relacionada con *NEB*, que es la forma más común, los pacientes generalmente debutan en la infancia o la niñez, y hay una afectación axial y bulbar desproporcionada en comparación con la debilidad de las extremidades. A pesar de preservar la deambulación, la escoliosis y la afectación respiratoria son generalizadas. La afectación muscular distal puede ser una característica de presentación en algunos pacientes. La miopatía nemalínica relacionada con *ACTA1* suele ser grave, y

## 626.3 Miopatía nemalínica

Goknur Haliloglu

Los cuerpos nemalínicos (bastones; nemalínico deriva del griego *nema*, que significa «filamento») son estructuras anormales similares a inclusiones en forma de bastón en las fibras musculares. Son difíciles de demostrar en la histología con la tinción convencional de hematoxilina-eosina, pero se observan fácilmente con tinciones especiales. No son cuerpos de inclusión extraños, sino un exceso de material de las bandas Z, con una ultraestructura similar a la de estas bandas (fig. 626.4). Químicamente, los bastones están compuestos



**Fig. 626.5** Espalda de una niña de 13 años de edad con la forma juvenil de la miopatía nemalínica. Los músculos paraespinales están muy hipotróficos y la escápula alada es evidente. La masa muscular de las extremidades también está muy disminuida tanto proximal como distalmente.



**Fig. 626.6** Forma infantil de la miopatía nemalínica en un niño de 6 años de edad. La debilidad facial y la atrofia muscular generalizada son graves. La cabeza es dolicocéfala. La boca generalmente está abierta debido a que los maseteros son tan débiles que solo pueden mantener la mandíbula elevada contra la gravedad unos segundos.

los fenotipos adicionales incluyen: 1) debilidad escapuloperoneal y distal progresiva en una única familia grande con herencia autosómica dominante, lo que demuestra atrofia muscular sin cuerpos nemalínicos; 2) una presentación congénita grave con características miofibrilares en la biopsia muscular; 3) fenotipo LGMD; 4) distrofia muscular congénita autosómica recesiva con una columna rígida, y 5) miopatía de cuerpos de cebra. La miocardiopatía no es una característica de la miopatía nemalínica relacionada con *NEB*; sin embargo, se ha informado en alguna rara ocasión en pacientes con mutaciones *ACTA1*.

La forma juvenil es la más leve y no se asocia con fallo respiratorio, pero el fenotipo, incluida la afectación facial, es similar. Las presentaciones de inicio en edad adulta son en forma de debilidad proximal lentamente progresiva con afectación axial y, aunque no son sintomáticas en la infancia y la adolescencia, estos pacientes informan retrospectivamente de dificultades con actividades deportivas en la infancia.

### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El nivel sérico de CK es normal o discretamente elevado. La biopsia muscular es diagnóstica. Además de los cuerpos nemalínicos característicos, también muestra una DCTFM o al menos un predominio de las fibras tipo I. En algunos pacientes se observan uniformemente fibras tipo I con pocas o ninguna fibra tipo II. En algún caso grave con síntomas progresivos se ha encontrado degeneración miofibrilar focal y un incremento de las enzimas lisosómicas. La presencia de cuerpos nemalínicos intranucleares, demostrables mediante microscopía electrónica, se correlaciona con manifestaciones clínicas más graves. Las características distintivas patológicas potenciales de las mutaciones de *KLHL40* son los cuerpos miliares y las mutaciones de leiomodina 3 (*LMOD3*); estos últimos son una franja de filamentos delgados que irradian de los cuerpos de nemalina y cuerpos de nemalina emparejados interconectados por filamentos delgados. Dado que se pueden encontrar cuerpos nemalínicos en otras miopatías, su presencia en la biopsia muscular no es patognomónica en ausencia de manifestaciones clínicas que apoyen el diagnóstico. La miopatía nemalínica esporádica de inicio tardío (MNEIT) se puede asociar con una gammaglobulina monoclonal, infección por VIH y varios trastornos autoinmunes, y debe diferenciarse de las causas genéticas porque es una condición potencialmente tratable.

### GENÉTICA

Pueden darse formas autosómicas dominantes, autosómicas recesivas y dominantes ligadas al X en mujeres. La miopatía nemalínica puede ser producida por mutaciones en al menos 10 genes, incluidos *ACTA1* ( $\alpha$ -actina del músculo esquelético), *NEB* (nebulina), *TPM3* ( $\alpha$ -tropomiosina de las fibras lentes), *TPM2* ( $\beta$ -tropomiosina), *CFL2* (cofilina del músculo esquelético), *LMOD3* (leiomodina 3), *KBTBD13* (repeticiones Kelch y dominio BTB contenido 13), *KLML40* y *KLML41* (miembros de la familia similar a Kelch). Todos estos genes implicados en la miopatía nemalínica codifican las proteínas que constituyen los filamentos de las miofibrillas o regulan los filamentos finos, organizando y dando estabilidad. En general, las mutaciones recesivas en *NEB* y las mutaciones dominantes de novo en *ACTA1* son más comunes y representan aproximadamente el 50% y el 25% de los casos, respectivamente. La miopatía de nemalina *TNNT1*, conocida por ser específica para las poblaciones de amish, también se identifica en otras poblaciones. Las mutaciones en las proteínas Kelch específicas del músculo son cada vez más reconocidas. La miopatía nemalínica *KBTBD13* se caracteriza por tener una herencia autosómica dominante y variabilidad fenotípica. Las miopatías nemalínicas *KLHL40* y *KLHL41* representan el extremo más grave del espectro clínico, con presentación en el útero, acinesia fetal, artritis, fracturas congénitas y características específicas en las muestras de biopsia muscular (v. cap. 626.10). Las proteínas Kelch-BTB actúan como E3-ubiquitina ligasas y median el recambio proteico. En estudios en animales y en cultivos de células se demostró que *KLHL40* estabiliza la leiomodina 3 (*Lmod3*) y que la ausencia de *KLHL40* reduce *Lmod3* y *Neb*, lo que se confirmó posteriormente en muestras de biopsias musculares de algunos pacientes con *KLHL40*. Esto condujo a la identificación de mutaciones en el gen que codifica para la leiomodina 3, una proteína especialmente presente en el extremo de los filamentos finos musculares. La miopatía nemalínica *LMD3* se caracteriza por un fenotipo grave con, nuevamente, posibles características distintivas en las biopsias musculares.

### TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

No existe cura, y el manejo es principalmente de soporte y sintomático. Los niños que sobreviven generalmente terminan dependiendo de una silla de ruedas y son incapaces de realizar movimientos contra la gravedad. Están afectados los músculos tanto proximales como distales. Puede presentarse artritis congénita y pueden ocurrir fracturas, lo cual conlleva un peor pronóstico. Puede ser necesario realizar una gastrostomía por la disfagia crónica. Es importante prestar especial atención a la función respiratoria en pacientes con escoliosis y afectación axial para reconocer los signos y síntomas tempranos del síndrome de hipoventilación nocturna. En la forma juvenil, los pacientes son capaces de deambular y de realizar la mayor parte de las actividades de la vida diaria. La debilidad muscular generalmente no es progresiva, pero algunos pacientes tienen más dificultades con el tiempo o pueden entrar en una fase de debilidad progresiva. La miocardiopatía es

una complicación infrecuente. La muerte suele sobrevenir por insuficiencia respiratoria, con o sin neumonía asociada.

A partir de datos preclínicos en un modelo de ratón con miopatía por nemalina relacionada con *ACTA1* se han probado una variedad de compuestos y suplementos farmacológicos, incluida la L-tirosina, en cinco pacientes con miopatía con nemalina: se ha sugerido un efecto beneficioso, con fatiga reducida y mejoría del baba. Los tratamientos dirigidos a la unión neuromuscular son otra opción; un solo paciente con miopatía nemalínica relacionada con *KLHL40* tuvo una respuesta beneficiosa sostenida a la piridostigmina inhibidora de la acetilcolinesterasa, un resultado que corresponde a experiencias en otras miopatías congénitas, principalmente miopatías centronucleares. Los medicamentos dirigidos a los filamentos finos y sus interacciones, los inhibidores de miostatina para promover el crecimiento muscular y la regulación positiva de la  $\alpha$ -actina cardiaca en la miopatía nemalínica relacionada con *ACTA1* se están investigando en modelos animales.

Al margen de los recientes avances en el conocimiento de los conceptos fisiopatológicos y en el tratamiento, en familias con un paciente índice y un diagnóstico genético preciso deben plantearse el consejo genético y el diagnóstico prenatal.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*



**Fig. 626.7** Miopatía de núcleos centrales. Fotografía de gemelos, uno de los cuales tiene la enfermedad. Tenga en cuenta la debilidad de las extremidades superiores proximales. (De Cohen ME, Duffner PK, Heffner R: Central core disease in one of identical twins, J Neurol Neurosurg Psychiatry 41:659-663, 1978.)

## 626.4 Miopatías nucleares

Goknur Haliloglu

Las miopatías nucleares son las formas más comunes de miopatías congénitas: *miopatía centronuclear* (MCN), *miopatía multimini-nuclear* (MmN) y *miopatía central atípica* (MCA). Los núcleos son regiones dentro de las fibras musculares en las que solo se encuentra citoplasma granular amorfo, con ausencia de miofibrillas y orgánulos. Los núcleos carecen de mitocondrias que contienen proteínas sarcoméricas desordenadas. La histoquímica muestra una falta de actividad enzimática de todos los tipos dentro de estos núcleos, así como una ausencia de proteínas contráctiles (actina y miosina) que forman los miofilamentos finos y gruesos. Las áreas longitudinalmente extensas en el área central de miofibra, desprovistas de actividad enzimática oxidativa, representan núcleos centrales, y múltiples áreas más pequeñas de actividad reducida que afectan a segmentos más cortos de miofibra son características de multinúcleos y mininúcleos. En la microscopía electrónica, los núcleos se caracterizan por una estructura sarcomérica anormal, que incluye transmisión en banda Z, desorganización miofibrilar completa y acumulación de material en la banda Z. Aunque en algunas familias se han descrito variantes de núcleos centrales, llamados mininúcleos y multinúcleos, se cree que representan el mismo proceso básico de la enfermedad. Las características patológicas pueden evolucionar, con cambios y alteraciones que se hacen más evidentes con el tiempo.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro fenotípico de las miopatías centrales varía de leve a grave. La hipotonía, la laxitud articular, el retraso del desarrollo motor, la debilidad de la cintura escapular o la muscular axial, las complicaciones ortopédicas, como las luxaciones recurrentes de hombro o rotuliana, la luxación o displasia congénita de cadera o las deformidades del pie pueden ser características de su presentación. En niños mayores, la MCN es un diagnóstico diferencial importante de escoliosis toracolumbar progresiva. También hay variabilidad intrafamiliar, con algunos individuos que se presentan solo con rigidez muscular, mialgia por esfuerzo o rabdomiólisis.

La resolución genética de las miopatías centrales ha llevado a presentaciones clínicas específicas de mutaciones y correlaciones fenotipo-genotipo.

### Miopatía centronuclear

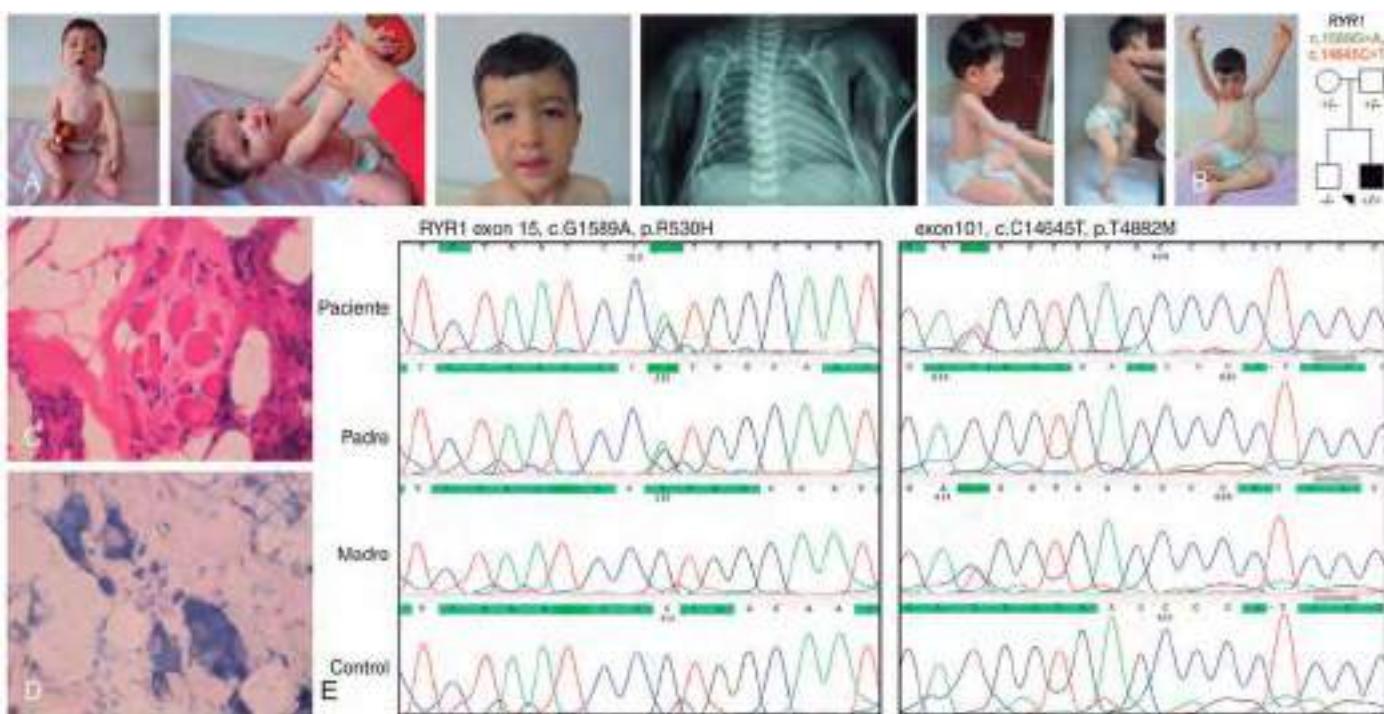
La miopatía centronuclear (MCN) se asocia más comúnmente con mutaciones del gen de rianodina 1 (*RYR1*), que ha sido descrito como la causa genética predominante de los trastornos neuromusculares no distróficos. Estos trastornos varían desde MCN con herencia autosómica dominante y subgrupos de enfermedad multimini-nuclear heredada recesivamente (MmN), miopatía centronuclear (MCN) (v. cap. 626.1) y DCTFM (v. cap. 626.2) hasta el rasgo de susceptibilidad a la **hipertermia maligna** (HTM). HTM es un rasgo alélico heredado de forma dominante, descrito como una predisposición farmacogenética a una reacción grave y potencialmente mortal en respuesta a agentes anestésicos halogenados y

relajantes musculares despolarizantes. Se sospecha HTM en un individuo con miopatía congénita cuando 1) hay antecedentes familiares positivos de HTM; 2) ha habido dificultades previas con la anestesia, y 3) el paciente tiene una mutación *RYR1* documentada.

La MCN relacionada con la herencia dominante asociada a *RYR1* se caracteriza por debilidad muscular de leve a moderada que se presenta desde la infancia hasta la niñez (fig. 626.7). El espectro clínico varía desde la secuencia de deformación de la acinesia fetal hasta formas adultas más leves. La distribución de la debilidad es típicamente proximal, afectación más marcada en cintura escapular y de musculatura axial. La luxación congénita de la cadera, la escoliosis y la laxitud articular generalizada son comunes. A diferencia de las formas recesivas con un fenotipo clínico más grave, no hay afectación muscular extraocular. La afectación bulbar, respiratoria y cardiaca es poco frecuente. La mialgia puede ser prominente. A excepción de los pacientes con un inicio neonatal grave, la mayoría de los pacientes con MCN logran una deambulación independiente. La MCN tiende a ser estable durante largos períodos, con un posible curso progresivo lento en la edad adulta. La HTM relacionada con *RYR1* es alélica al MCN, y algunos pacientes con MCN también pueden ser susceptibles a la hipertermia maligna. La fig. 626.8 muestra una familia con una mutación recesiva *RYR1* en el paciente índice y su padre asintomático, que porta un gen dominante *RYR1-HTM*. Las características y los fenotipos recientemente identificados debidos a mutaciones *RYR1* se resumen en la tabla 626.6.

Las mutaciones de *RYR1* relacionadas con HTM también se han descrito como una causa común de fenotipos inducidos y episódicos, como la rabdomiólisis por esfuerzo, que representan hasta el 30% de las presentaciones en individuos sanos durante toda la vida (v. cap. 625). Las presentaciones de inicio tardío en la edad adulta resaltan la relevancia de las miopatías congénitas para la práctica neuromuscular en adultos. Se debe considerar un antecedente genético predisponente si los episodios son familiares, recurrentes, fuera de contexto respecto al ejercicio realizado o precedidos por otros síntomas, como calambres, mialgia y debilidad. La rabdomiólisis relacionada con *RYR1* puede ocurrir hasta 72 horas después del ejercicio y puede simular una miositis viral; a diferencia de otras miopatías metabólicas, el ayuno no parece ser un factor desencadenante.

Debido a la expresión de receptores de rianodina diferentes a los del músculo esquelético estriado, se reconocen las *presentaciones musculares no esqueléticas de miopatías relacionadas con RYR1*. Se describen *anomalías hemorrágicas leves* en pacientes con hipertermia maligna que portan mutaciones *RYR1* de ganancia de función al alterar la función de las células del músculo liso vascular. Un defecto hemorrágico en un modelo animal y en un paciente se revirtió mediante tratamiento con el antagonista de RyR1 dantroleno, lo que sugiere un papel terapéutico para los trastornos hemorrágicos relacionados con *RYR1* y, potencialmente, para otros trastornos hemorrágicos, también. Otro fenotipo observado es la grave afectación del SNC en un adolescente que sufrió un episodio de



**Fig. 626.8** Paciente índice que presenta retraso del desarrollo e hipotonía a la edad de 19 meses. Tenga en cuenta las fracturas bilaterales del húmero al nacer. Tenía un diagnóstico previo de osteogénesis imperfecta. Tiene debilidad facial, una cara miopática y afectación de los músculos flexores del cuello con caída de la cabeza; su capacidad motora máxima es sentarse sin apoyo. **A**, No puede sostenerse sobre sus pies. **B**, A los 4 años de edad, el paciente no puede caminar. Biopsia muscular a la edad de 19 meses, que demuestra cambios miopáticos con mayor infiltración de tejido graso y fibroso (HE) (**C**) y núcleos centrales (NADH) (**D**). El paciente índice es portador de una mutación recesiva en *RYR1*, y su padre es portador de una mutación dominante de susceptibilidad a la hipertermia maligna *RYR1* (**E**).

**Tabla 626.6** Características y fenotipos clínicos relacionados con la miopatía de núcleos centrales (MCN) relacionada con la mutación de la rianodina 1 (*RYR1*)

FENOTIPOS RELACIONADOS CON <i>RYR1</i> DE INICIO TEMPRANO	FENOTIPOS RELACIONADOS CON <i>RYR1</i> DE INICIO TARDÍO
Las mutaciones dominantes generalmente se presentan con hipotonía congénita, debilidad y luxación de cadera al nacer. Los hitos motores se retrasan; finalmente se logra una deambulación independiente. La debilidad tiende a afectar a la cintura escapular y los cuádriceps con preservación de los músculos faciales y extraoculares	Susceptibilidad a hipertermia maligna (HTM)
Las mutaciones recesivas tienen una tendencia de presentación más temprana y más grave en comparación con la mayoría de los pacientes con mutaciones dominantes; sin embargo, también están asociadas con una amplia gama de fenotipos clínicos y características patológicas	Síndrome de King-Denborough
Los fenotipos recesivos pueden ser agrupados como grupos clínicos con y sin oftalmoparesia	Rabdomiolisis inducida por el ejercicio
Se describen mutaciones dominantes y recesivas con una presentación neonatal grave que conduce a la muerte	Parálisis periódica
La miopatía centronuclear (MCN) relacionada con <i>RYR1</i> se presenta con un grado variable de oftalmoparesia externa, frecuentemente asociada con debilidad facial	Miopatía axial de inicio tardío
Las características histopatológicas pueden parecerse a la distrofia muscular congénita (DMC) de desproporción del tipo de fibras congénitas (DCTFM)	

hipertermia maligna. Las sorprendentes similitudes en términos de afectación cerebelosa observadas entre este paciente y las víctimas de un golpe de calor indicaron un posible vínculo entre la rabdomiolisis por esfuerzo relacionada con *RYR1* y el síndrome neuroléptico maligno. Algunos de los fármacos psicofarmacológicos, como la olanzapina, deben considerarse como agentes desencadenantes en pacientes con mutaciones *RYR1* y rabdomiolisis por esfuerzo. Una pregunta emergente es la *afección cardiaca* en las miopatías relacionadas con *RYR1*. Se ha descrito muerte súbita inexplicada, miocardiopatía dilatada presumiblemente debida a una infección viral, válvula aórtica bicúspide y bradicardia sinusal; se debe considerar la evaluación cardiológica para definir un fenotipo cardíaco asociado con miopatías relacionadas con *RYR1*.

### Miopatía multiminuclear

La miopatía multiminuclear (MmN) generalmente se hereda de forma recesiva, y el fenotipo clínico depende del fondo genético subyacente. Las presentaciones pueden variar y superponerse entre la forma clásica más común y reconocible, una forma neonatal grave, una forma con oftalmoplejía externa y una forma moderada con afectación de la mano. El *fenotipo clásico* debido a mutaciones recesivas de selenoproteína N1 (*SEPN1*) puede resumirse como debilidad axial, rigidez espinal temprana, escoliosis y deterioro respiratorio (fig. 626.9). El inicio es temprano, con afectación predominante de los músculos del cuello. Los bebés que no pueden levantar la cabeza, a pesar de poder caminar de forma independiente, pueden presentar *miopatía aislada del cuello* o *síndrome de cabeza caída*. Una cara miopática, paladar



**Fig. 626.9** Pacientes con un fenotipo típico de enfermedad multimininuclear relacionada con *SEPN1* (DMm) a las edades de 10 años (A), 12 años (B), 7 años (C) y 8 años (D). Obsérvese el fenotipo asténico, atrófico, con síndrome de la columna rígida, debilidad en los músculos flexores del cuello y diversos grados de escoliosis.

hendido u ojival, voz aguda, dificultades para alimentarse y falta de crecimiento pueden ser características acompañantes. Estos pacientes pueden ser muy similares entre sí, con un fenotipo de músculo asténico y atrófico y retraso en el crecimiento, y son estudiados y remitidos principalmente con un diagnóstico preliminar de enfermedad celíaca. Los músculos proximales de la cintura escapular y la parte interna del muslo se ven más afectados. La debilidad axial se reemplaza con contracturas de los músculos extensores de la columna en el tiempo, lo que conduce a una *deformidad de la columna rígida*. Por lo general, en la segunda década de vida hay una escoliosis progresiva, desviación lateral del tronco y deterioro respiratorio que en general es desproporcionado respecto a la debilidad del músculo esquelético. La MmN debe considerarse en el diagnóstico diferencial de enfermedades que se presentan con *insuficiencia respiratoria crónica neuromuscular temprana* (p. ej., debilidad muscular respiratoria de inicio crónico mientras el paciente aún está ambulante). La afectación respiratoria puede conducir a insuficiencia cardíaca secundaria. La oftalmoplejía no es una característica de esta forma clásica, pero se ha reconocido excepcionalmente en las últimas etapas de la enfermedad en pacientes con un curso severo.

Los fenotipos MmN debidos a *mutaciones recesivas de RYR1* se caracterizan por un deterioro respiratorio leve pero uno bulbar prominente en comparación con aquellos con la forma clásica. La oftalmoplejía externa, los episodios recurrentes de parálisis periódica, la debilidad distal y el desgaste que afecta principalmente las manos, la artrrogiposis, la criptorquidia y las características dismórficas también se han descrito en el espectro de la MmN relacionada con *RYR1*. La miocardiopatía hipertrófica asociada a la deficiencia de acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena corta y las miocardiopatías primarias debidas a mutaciones en los genes de la cadena pesada de miosina 7 (*MYH7*) o titina (*TTN*) se han descrito en la MmN. Aunque no se ha reportado en la MmN relacionada con *SEPN1*, existe un riesgo potencial de HTM en la MmN relacionada con *RYR1*.

## PRUEBAS DE LABORATORIO

El diagnóstico de las miopatías centrales puede ser un desafío y requiere la combinación de una evaluación e interpretación clínicas (reconocimiento de fenotipos) y de laboratorio (histopatológica, imagen muscular, genética) detallada. El valor de CK en suero es normal, excepto durante las crisis de hipertermia maligna, que pueden ocasionar rabdomiolisis o necrosis aguda de miofibra extensa (v. cap. 629.2). Las imágenes musculares (eco-

grafía y resonancia magnética) pueden servir como una herramienta no invasiva para describir la afectación muscular selectiva característica. El reconocimiento de estos patrones puede ayudar a distinguir las formas típicas de MCN heredadas de forma dominante y la MmN relacionada con *SEPN1* de una variedad de enfermedades neuromusculares. El diagnóstico de una miopatía central basada en hallazgos patológicos puede ser sencillo; sin embargo, la imagen típica puede evolucionar con el tiempo, con biopsias musculares tempranas que no muestran casi ningún cambio o cambios mínimos. La formación del núcleo es un hallazgo inespecífico y puede observarse en el proceso de denervación, tenotomía, condiciones metabólicas o incluso probando saludables después del ejercicio excéntrico. Las fibras musculares «comidas por polillas» descritas en las distrofias musculares pueden parecerse a los mininúcleos en la MmN. La presencia de núcleos sin debilidad asociada, como se ha reportado en algunas personas con HTM, no es suficiente para dar un diagnóstico de miopatía central. Los núcleos y otras anomalías estructurales específicas para otras miopatías estructurales, como los cuerpos nemalínicos o los núcleos centralizados, pueden coexistir. Las distrofias musculares debidas a mutaciones de lamina A/C (*LMNA*), miopatías relacionadas con el colágeno VI, miopatías metabólicas (enfermedad de Pompe), miopatías miofibrilares en pacientes con miocardiopatía y síndromes miasténicos congénitos pueden simular miopatías centrales basadas en características clínicas y/o patológicas y deben considerarse en el diagnóstico diferencial.

Debido a las extremas superposiciones clínicas y patológicas entre las enfermedades musculares de inicio temprano, ha habido un cambio en las vías de diagnóstico tradicionales. Teniendo en cuenta todos estos problemas, el diagnóstico de miopatías centrales, como otras miopatías congénitas, requiere un esfuerzo combinado por parte del médico, el patólogo y el genetista molecular.

## GENÉTICA

Las miopatías con núcleos centrales se transmiten con carácter autosómico dominante o autosómico recesivo, o mutaciones dominantes *de novo*. Están causadas por alteraciones del mismo gen en el locus 19q13.1. Este gen codifica el receptor de la rianodina (*RYR1*), un receptor tetramérico de un canal de calcio no dependiente de voltaje en el retículo; es prevalente en el retículo sarcoplásmico y sobre todo en la unión del túbulito T con las cisternas del retículo sarcoplásmico. Contiene el canal mediante el cual el

calcio es liberado entre los miofilamentos. Las mutaciones del gen *RYR1* también son la causa de la **hipertermia maligna (HTM)**. En las miopatías centronucleares se sabe que las mutaciones autosómicas recesivas de *RYR1* son una causa frecuente y, recientemente, también se ha descrito a un paciente con una mutación dominante de novo de *RYR1* (v. cap. 629.2). Los pacientes que presentan miopatía congénita, ptosis, oftalmoplejía externa y núcleos internos prominentes, además de otros hallazgos estructurales, son candidatos con mucha probabilidad para mutaciones *RYR1*. Cabe destacar que la enfermedad central recesiva puede estar asociada con la inactivación del alelo normal en un tejido específico, un fenómeno epigenético. Ciertas mutaciones de cambio de sentido se pueden asociar con HTM autosómica dominante, y el tratamiento del portador asintomático del alelo que produce susceptibilidad a HTM debe tratarse en consecuencia.

Las mutaciones en el gen de la β-miosina lenta (*MYH7*), las mutaciones de titina (*TTN*) autosómica recesiva y las mutaciones recesivas del gen de la célula satélite (*MEGFI10*) son otras causas identificadas de miopatía central. Este último se caracteriza por *miopatía de inicio temprano, arreflexia, dificultad respiratoria y disfagia* (EMARRD). Se ha descrito un solo paciente que presentaba miopatía congénita grave y oftalmoplejía y variantes recesivas en el gen que codifica la subunidad α-1 del receptor de dihidropiridina (*CACNA1S*), un gen en el que se sabe que las mutaciones dominantes están asociadas con **parálisis periódica hipopotasémica** y HTM. Se requieren estudios funcionales para vincular las mutaciones de *CACNA1S* con las miopatías congénitas.

La miopatía MmN está causada principalmente por mutaciones recesivas en *SEPN1* y *RYR1*. La selenoproteína N es una proteína de membrana integral localizada en el retículo endoplásmico y que se expresa en varios tejidos, incluidos el músculo esquelético, el corazón, los pulmones y la placenta. También tiene una expresión elevada en el diafragma; esto podría explicar el hallazgo de insuficiencia respiratoria restrictiva temprana en algunos pacientes. Las mutaciones en *SEPN1* también causan DCTFM (v. cap. 626.2) y distrofia muscular de la columna rígida (v. cap. 627).

## TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento para las miopatías centrales es sintomático y debe ser, en general, paralelo a las pautas de atención estándar consensuadas en las miopatías congénitas. Las complicaciones ortopédicas, la rehabilitación y los problemas de alimentación deben manejarse en consecuencia. La escoliosis y otras deformidades esqueléticas requieren atención especial porque pueden desarrollarse rápidamente y progresar con una gravedad desproporcionada respecto a la debilidad de las extremidades. En comparación con otras miopatías congénitas, el tratamiento de la luxación congénita de cadera y la displasia en el MCN tiene un mayor número de fracasos.

La MCN se asocia constantemente con **hipertermia maligna (HTM)**, que puede preceder al diagnóstico de MCN. Todos los pacientes y portadores asintomáticos deben recibir asesoramiento sobre una reacción adversa potencialmente fatal a los anestésicos volátiles y a los relajantes musculares. Se debe considerar la **consulta anestésica preoperatoria** en pacientes que se sabe que estarán sujetos a anestesia general. Se recomienda usar un **brazalete de alerta médica** en caso de emergencia. El tratamiento de HTM requiere dantroleno y medidas adicionales de atención de apoyo. Es de destacar que el dantroleno profiláctico no se recomienda antes de la anestesia, incluso en los casos en que se ha establecido MHS.

Puede haber un inicio insidioso de afectación muscular respiratoria, particularmente en pacientes con mutaciones MmC y *SEPN1*. Los pacientes pueden tener síntomas después de una enfermedad intercurrente o de anestesia, o incluso de sedación en el momento de un procedimiento de biopsia muscular. La atención multidisciplinaria requiere evaluación por parte de los neumólogos. Se debe preguntar sobre los signos y síntomas de los **trastornos respiratorios del sueño, el síndrome de hipoventilación nocturna**. Las pruebas de función respiratoria en posición sentada y supina y la polisomnografía son necesarias para introducir ventilación no invasiva con presión positiva de manera más oportuna. Los pacientes con enfermedad grave de inicio temprano pueden requerir ventilación mecánica invasiva. Las complicaciones cardíacas son poco frecuentes en el MCN, pero los estudios de electrocardiografía y ecocardiografía basales son apropiados en la mayoría de los casos. La disfunción ventricular derecha secundaria y la insuficiencia cardíaca pueden complicar la situación en pacientes con insuficiencia respiratoria.

Se ha reportado una mejora subjetiva de la fuerza muscular y de los resultados de las pruebas funcionales en pacientes con MCN que están tomando agonistas β-2 (salbutamol, albuterol). Los enfoques terapéuticos actuales y futuros incluyen: 1) modificación de la función *RYR1*, 2) corrección de anomalías oxidativas asociadas, 3) uso de compuestos farmacológicos que mejoren la contractilidad muscular y/o la transmisión neuromuscular,

y 4) corrección de un defecto genético específico. La N-acetilcisteína (NAC), como antioxidante, puede servir como una opción de tratamiento potencial para las miopatías relacionadas con *RYR1* y *SEPN1*, y los primeros ensayos clínicos en humanos están actualmente en curso.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 626.5 Miopatías miofibrilares

Goknur Haliloglu y Harvey B. Sarnat

Las miopatías miofibrilares (MFM) son trastornos neuromusculares *progresivos*, raros, hereditarios o esporádicos, diagnosticados en función de características morfológicas distintas. Existe una amplia gama de heterogeneidad clínica y genética dentro de las MFM, que también se subagrupan como *miopatías con agregados de proteínas*. Se describe una variedad de presentaciones fenotípicas debido a la afectación cardiaca, esquelética y del músculo liso. Los hallazgos histopatológicos centrales pueden definirse como la desintegración focal de miofibrillas predominantemente a nivel del disco Z, la acumulación de productos de degradación miofibrilar y la expresión ectópica de una gran cantidad de proteínas. La disolución de miofibrillas comienza en el disco Z, y algunos sarcómeros de miofibra presentan desorganización o disolución de miofibrillas adyacentes a otras áreas de sarcómeros normales dentro de la misma fibra. Las agregaciones anormales de proteínas, la congofilia intensa de muchas estructuras hialinas, los núcleos internalizados, la división de fibras, las vacuolas, las lesiones similares al núcleo, un aumento de leve a severo en el colágeno endomisial y el aumento de la variabilidad del tamaño de la fibra, que va desde fibras muy hipotróficas hasta fibras hipertróficas, se encuentran entre las características comunes. Estas zonas están asociadas con la transmisión de los discos Z, y existe una expresión de una gran cantidad de proteínas en los agregados, incluyendo distrofina, sarcoglucanos, ubiquitina, filamentos intermedios de desmina, αβ-crystalina y varias proteínas del disco Z, como miotilina y filamina C. La *disfunción mitocondrial* en forma de distribución mitocondrial anormal es un hallazgo frecuente. Aunque se requiere un estudio inmunocitoquímico y ultraestructural detallado del tejido de la biopsia muscular para el diagnóstico, y puede proporcionar pistas sobre el gen causal subyacente, el diagnóstico final del subtipo MFM depende de las pruebas genéticas moleculares. La sobreexpresión o regulación positiva de proteínas normales, como la desmina o la αβ-crystalina en miofibra, puede ser una característica adicional en muchas otras afecciones neuromusculares, por lo que la MFM debe usarse cuando estas acumulaciones se deben a la mutación en la respectiva proteína. Los subtipos de MFM se clasifican, según la proteína afectada, como desminopatía, αβ-crystalinopatía o miopatía BAG3.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y SUBTIPOS DE MFM SEGÚN SU SUSTRATO GENÉTICO

La mayoría de las MFM no son sintomáticas en la infancia, pero, ocasionalmente, los niños mayores y los adolescentes muestran síntomas tempranos de debilidad no específica proximal y distal. Las MFM generalmente se presentan a mediados de la edad adulta, con una debilidad lentamente progresiva que afecta los músculos proximales y distales. La presentación distal suele ser más pronunciada que la debilidad proximal. Los síntomas sensoriales, la rigidez muscular, el dolor y los calambres pueden ser síntomas adicionales. Las personas afectadas pueden mostrar signos de *neuropatía periférica* y *miocardiopatía*. Las formas autosómicas recesivas se presentan con un curso temprano y más grave en comparación con las formas autosómicas dominantes. También existe una gran variabilidad interfamiliar e intrafamiliar en la expresión clínica de la enfermedad. El grado de implicación y el patrón de progresión varían entre los individuos afectados.

Los subtipos de MFM con características clínicas principales se resumen en la **tabla 626.7**. La afectación cardíaca a veces puede ser el síntoma inicial y único, especialmente en desminopatías. Episodios sincopales, defectos de conducción (bloqueo auriculoventricular completo, bloqueo de rama derecha, hemibloqueo anterior izquierdo), problemas de ritmo (arritmia ventricular), miocardiopatía (dilatada, restrictiva, hipertrófica), ductus arterioso persistente e insuficiencia cardíaca congestiva se encuentran entre las presentaciones cardíacas. La afectación de los músculos faciales, axiales y del cuello, los signos bulbares, las dificultades para tragar y comer, la deformidad de la columna rígida, la insuficiencia respiratoria temprana y las cataratas de inicio temprano pueden ser pistas adicionales para el diagnóstico. La afectación del músculo liso puede presentarse en forma de malabsorción intestinal y seudoobstrucción.

Tabla 626.7 Subtipos de miopatías miofibrilares (MFM)

GEN/PROTEÍNA	ENFERMEDAD	PATRÓN DE HERENCIA	EDAD DE INICIO	PRINCIPALES MANIFESTACIONES CLÍNICAS
DES/desmina	Desminopatía Desminopatía	Dominante, de novo Recesivo	Edad adulta temprana/ media Infancia/Niñez	Debilidad distal > proximal, cardiopatía, insuficiencia respiratoria
CRYAB/αβ-cristalina	αβ-cristalinopatía αβ-cristalinopatía	Dominante Recesivo	Edad adulta media Infancia	Debilidad distal > proximal, cardiopatía, insuficiencia respiratoria, cataratas Rigidez y debilidad axial y de extremidades, fallo respiratorio
MYOT/miotilina	Miotilinopatía Miotilinopatía	Dominante Recesivo	Edad adulta media/tardía Edad adulta temprana/media	Debilidad distal y proximal, cardiopatía, e insuficiencia respiratoria en una minoría de pacientes Debilidad distal y proximal, arritmia
ZASP/ZASP	ZASPopatía	Dominante	Edad adulta temprana/media	Debilidad distal > proximal, cardiopatía, y neuropatía en una minoría de pacientes
FLNC/filamina C	MFM-filaminopatía	Dominante	Edad adulta media	Debilidad proximal > distal, insuficiencia respiratoria, y cardiopatía en un subconjunto de pacientes
BAG3/BAG3	Miopatía BAG3	De novo	Infancia	Debilidad proximal y distal, insuficiencia respiratoria, miocardiopatía hipertrófica, neuropatía periférica
FHL1/FHL1	Miopatía de cuerpos reductores, miopatía FHL1	Ligada al X	Infancia, edad adulta (raro)	Retraso en la adquisición de hitos motores, debilidad proximal > distal, escoliosis, contracturas, pérdida rápida de la deambulación, insuficiencia respiratoria; curso más leve en pacientes adultos
TTN/titina	Miopatía hereditaria con desarrollo precoz de insuficiencia respiratoria (HMERF)	Dominante	Edad adulta temprana-tardía	Debilidad distal, proximal y del cuello, insuficiencia respiratoria precoz
PLEC/plectina	Epidermólisis ampollosa simple con distrofia muscular (EBS-MD)	Recesiva	Ampollas en la piel desde el nacimiento, miopatía en la infancia, edad adulta.	Debilidad proximal y distal, miocardiopatía, cataratas, epidermólisis, anomalías de uñas y dientes, anomalías cerebrales
ACTA1/α-actin	MFM-actinopatía	De novo	Infancia	Debilidad de miembros superiores > debilidad de miembros inferiores, insuficiencia respiratoria, contracturas
HSPB8/HSPB8	Miopatía HSPB8	Dominante	Edad adulta temprana/media	Debilidad distal > proximal, neuropatía motora periférica
DNAJB6/DNAJB6	Distrofia muscular de la cintura escapular 1D	Dominante	Edad adulta media	Debilidad distal y proximal
PYROXD1/PYROXD1*	Miopatía PYROXD1	Recesiva	Infancia/primera infancia	Debilidad simétrica proximal y distal lentamente progresiva, reducción generalizada del volumen muscular, debilidad del cuello, escapula alada, debilidad facial de leve a moderada, ptosis leve, paladar ojival, habla nasal, dificultades para tragar, enfermedad pulmonar restrictiva leve, neuropatía axonal leve dependiente de la longitud y evidencia de compromiso cardíaco en la 3. <sup>a</sup> década

\*PYROXD1 es una oxidoreductasa nuclear citoplasmática que se localiza en el núcleo y en los componentes sarcoméricos estriados.

Adaptada de Kley RA, Olive M, Schroder R: New aspects of myofibrillar myopathies, *Curr Opin Neurol* 29:628-634, 2016.

Algunos subtipos de MFM pueden estar asociados con el inicio infantil temprano. Un ejemplo de ello es que se ha descrito una miopatía autosómica recesiva exclusiva de los niños nativos de la tribu Cree, que se caracteriza por una hipertonia muscular grave generalizada que no revierte con bloqueantes neuromusculares, por lo que es de origen miopático. La mayoría de los pacientes fallecen en la infancia a causa de insuficiencia respiratoria, debida a la afectación del diafragma. Los hallazgos de la biopsia muscular son similares a los de otras MFM (fig. 626.10); la causa es una nueva mutación del gen de la αβ-cristalina. También puede observarse un inicio temprano de la enfermedad en la desminopatía, la miopatía BAG3, la epidermólisis ampollosa simple autosómica recesiva con distrofia muscular (EBS-MD) dentro del grupo de *plectinopatías*, la miopatía hereditaria con insuficiencia respiratoria precoz (HMERF) dentro del grupo de *titinopatías*, las MFM relacionadas con actina y la miopatía PYROXD1.

Los genes de las MFM codifican proteínas que son componentes estructurales y funcionales del sarcómero, el citoesqueleto extrasarcómero o los sistemas de control de calidad de proteínas. PYROXD1 se clasifica como una clase I de piridina nucleótido disulfuro oxidoreductasa, que pertenece a una antigua familia de enzimas que regulan el estado redox de otras proteínas. Se describe una miopatía PYROXD1 de inicio temprano, caracterizada histológicamente por múltiples núcleos internalizados, grandes zonas de desorganización sarcomérica, acumulación de filamentos delgados, bandas Z engrosadas e inclusiones desmina positivas. Existe una histopatología distintiva que combina características de la enfermedad central y mininuclear, y las miopatías centronucleares, miofibrilares y nemalinas en pacientes descritos hasta ahora, lo que indica claramente la superposición entre las miopatías congénitas y las MFM.

En aproximadamente la mitad de las personas afectadas con MFM, el defecto genético sigue siendo desconocido.



**Fig. 626.10** Microfotografía electrónica de la biopsia del músculo cuádriceps femoral de una niña nativa de 1 mes de edad con miopatía miofibrilar de los Cree. Dentro de la misma miofibra, algunos sarcómeros están bien formados y otros muestran desorganización de los miofilamentos gruesos y finos y fragmentación de las bandas Z. Las mitocondrias parecen normales ( $\times 21.400$ ).

### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El diagnóstico de MFM se basa en las características morfológicas comunes observadas en los estudios histológicos musculares. Los estudios inmunocitoquímicos y la microscopia electrónica de músculo pueden proporcionar pistas sobre el gen causante. Se han descrito brevemente los hallazgos patológicos del nervio periférico y del miocardio en un pequeño número de pacientes con MFM; las pruebas no se realizan rutinariamente por motivos clínicos. El nivel de CK en suero puede ser normal o levemente elevado. La electromiografía revela características miopáticas o mióticas y neuropáticas, estudios de conducción nerviosa anormal e irritabilidad eléctrica (potenciales de fibrilación, ondas agudas positivas, descargas repetitivas complejas y descargas miotónicas). La resonancia magnética muscular puede demostrar diferentes patrones de participación según los subtipos de MFM. El diagnóstico final se basa en la combinación de características clínicas, características de biopsia muscular y resultados de pruebas genéticas moleculares.

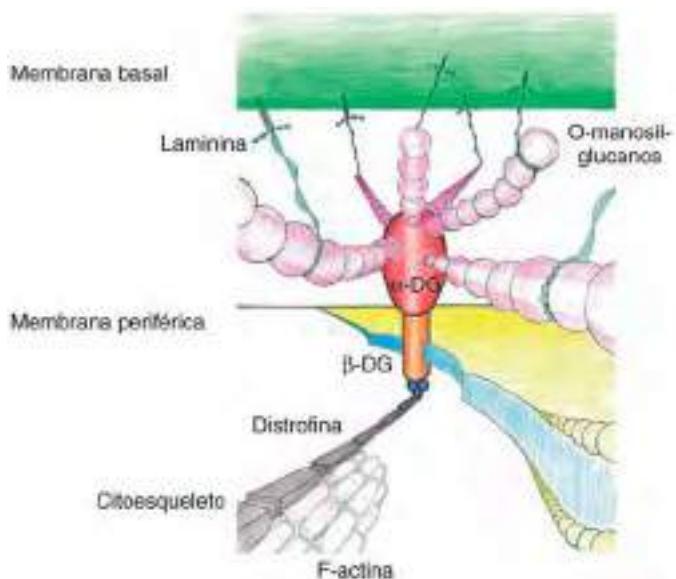
El análisis proteómico de los agregados de proteínas tiene rentabilidad para la identificación de biomarcadores de diagnóstico en diferentes subtipos de MFM. La relación de filamina C a miotilina en agregados se describe como un marcador de diagnóstico altamente sensible y específico para la miotilinopatía. La combinación de estudios de inmunofluorescencia con hallazgos proteómicos facilitará aún más la identificación de varias proteínas involucradas en el control de la calidad de las proteínas y su degradación, que también pueden actuar como objetivos terapéuticos.

El diagnóstico diferencial incluye miopatías congénitas, distrofia miotónica, enfermedades mitocondriales y neuropatías periféricas en la infancia.

### TRATAMIENTO

No hay tratamiento curativo disponible para las MFM. El tratamiento es de soporte o sintomático. La evaluación cardíaca (electrocardiografía, ecocardiografía y monitorización con Holter de 24 horas) debe realizarse al menos una vez al año. En el caso de anomalías cardíacas o en pacientes con desminopatías se recomienda un seguimiento de cardiología pediátrica dos veces al año. Un marcapasos y un desfibrilador cardioversor implantable (DCI), trasplante cardíaco, soporte respiratorio, fisioterapia de rango de movimiento y dispositivos asistidos se pueden utilizar en consecuencia. Se debe considerar el examen con lámpara de hendidura para la detección de opacidades oculares. No se conoce un mayor riesgo de hipertermia maligna; sin embargo, esta posibilidad aún no puede ser completamente excluida. Se debe ofrecer asesoramiento genético y diagnóstico prenatal de acuerdo con el patrón de herencia y el defecto genético subyacente.

La generación de modelos celulares y animales que imitan al paciente proporciona una base para la evaluación preclínica y clínica de nuevas estrategias terapéuticas. Los estudios iniciales en animales se basan en evitar el ejercicio extenuante, el tratamiento con un antioxidante-N-acetil-L-cisteína, la modulación de la actividad autófágica y el uso de fármacos antiagregantes como la doxiciclina y el 4-fenilbutirato (una chaperona química aprobada para los trastornos del ciclo de la urea).



**Fig. 626.11** Dibujo esquemático del complejo distrofina-glicoproteína (DGC) y  $\alpha$ -distroglicano glicosilado (DG). La  $\alpha$ -DG une componentes extracelulares como la laminina, y la  $\beta$ -DG, una glicoproteína transmembrana. A través de la distrofina se une al citoesqueleto de actina. La  $\alpha$ -DG está muy glicosilada y sus glucanos juegan un papel en la unión a la laminina. (De Taniguchi-Ikeda M, Morioka I, Iijima K, Toda T: Mechanistic aspects of the formation of  $\alpha$ -dystroglycan and therapeutic research for the treatment of  $\alpha$ -dystroglycanopathy: a review, Mol Aspects Med 51:115-124, 2016.)

## 626.6 Malformaciones cerebrales y desarrollo muscular

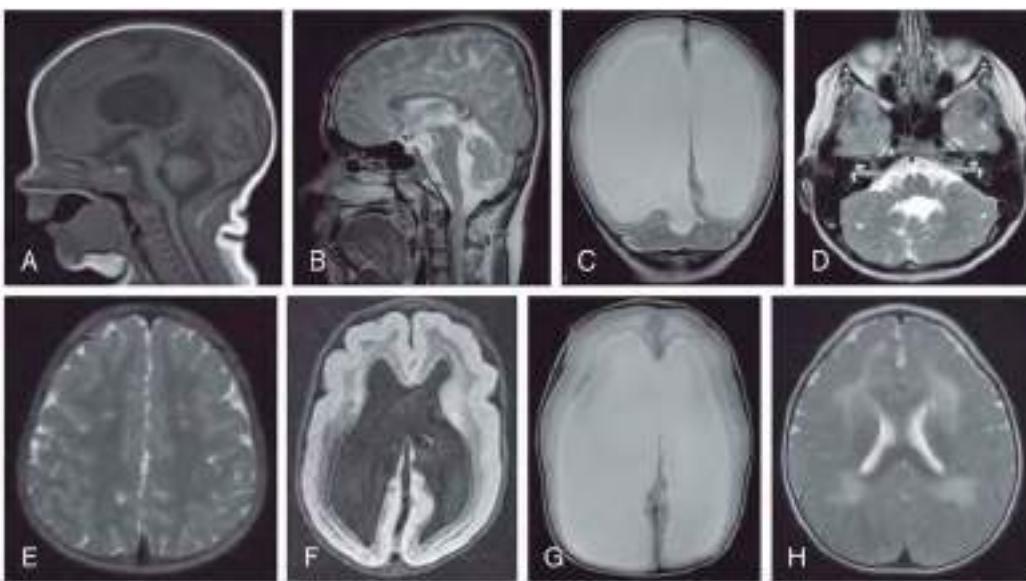
Goknur Haliloglu y Harvey B. Sarnat

Los lactantes con **hipoplásia cerebelosa** presentan hipotonía y retraso del desarrollo, especialmente en habilidades motoras gruesas. En ocasiones es necesario realizar una biopsia muscular para excluir una miopatía congénita. La muestra de biopsia puede mostrar un retraso de la maduración del músculo, el predominio de un tipo de fibras o una DCTFM. Otras malformaciones del cerebro también pueden asociarse a patrones histoquímicos anormales, pero es menos probable que las lesiones supratentoriales alteren el desarrollo muscular que las lesiones del tronco del encéfalo o del cerebro. Es probable que los impulsos descendentes anormales a lo largo de las vías bulbomedulares alteren los patrones de descarga de las neuronas motoras inferiores que determinan la diferenciación histoquímica del músculo a las 20-28 semanas de gestación. El haz corticoespinal no participa porque todavía no es funcional durante este período de la vida fetal.

Existen una variedad de distrofias musculares asociadas a los fenotipos cerebral y ocular, lo que sugiere la existencia de mecanismos comunes que afectan al desarrollo muscular, cerebral y ocular. Es evidente que, en algunos de estos casos, la proteína anormal implicada en la patogenia se expresa en estos tejidos y es clave para la estabilización del músculo, la migración de las neuronas centrales y el correcto desarrollo tisular del ojo.

Las **distrofias relacionadas con el  $\alpha$ -distroglicano ( $\alpha$ DG-RD)** son un grupo de enfermedades musculares con un amplio espectro fenotípico y genético, que incluyen varias distrofias musculares congénitas (v. cap. 627.6), con grave afectación cerebral en forma de lisencefalía en empedrado (síndrome de Walker-Warburg, enfermedad de Fukuyama y enfermedad muscular-ocular-cerebral de Santavuori) en el espectro de distrofia muscular de la cintura y extremidades (LGMD) (v. cap. 627.4).

El complejo distrofina-glicoproteína forma un vínculo crítico entre la matriz extracelular y el citoesqueleto y en el tejido muscular estabiliza la membrana muscular. El distroglicano simplemente interactúa con las proteínas en la matriz extracelular y el citoesqueleto a través de la distrofina (fig. 626.11). La  $\alpha$ DG es una glicoproteína transmembrana, y se requiere una glicosilación postraduccional extensa (manosilación ligada a O) para su correcto funcionamiento, para mediar la unión a las proteínas de la membrana basal (cadena  $\alpha$ -2 de laminina, perlecano, agrina), neurexina en el



**Fig. 626.12** La imagen sagital T1W muestra el tronco encefálico hipoplásico y «retorcido» y la hipoplasia cerebelosa (POMGnt1) (A). Imagen sagital T2W que revela el aplanamiento pontino dorsal (B) (POMK). La imagen coronal T2W muestra una gran ventriculomegalia, hipoplasia cerebelosa y lisencefalía cortical en empedrados (ISPD) (C). Imagen axial T2W que muestra microquistes cerebelosos (FKRP) (D). La imagen axial T2W revela polimicrogiria frontal bilateral (E). La imagen axial FLAIR muestra lisencefalía (POMGnt1) (F). La imagen axial T2W revela lisencefalía en empedrado (G). La imagen axial T2W muestra lesiones cerebrales periventriculares de la sustancia blanca (H).

cerebro, pikachurina en el ojo y hendidura (por interacción con dominios globulares [G] de laminina).

Los defectos de la O-glicosilación de  $\alpha$ DG se consideran fundamentales para la patogénesis de  $\alpha$ DG-RD. La eliminación de distroglucano o sus glicosiltransferasas da como resultado defectos de migración en forma de lisencefalía en empedrado tipo II y una variedad de malformaciones oculares que afectan tanto la retina como la cámara anterior, como son el glaucoma y las cataratas.

Los estudios en animales muestran que el distroglucano glicosilado es necesario para la orientación y el desarrollo adecuados de varios tractos axonales. El distroglucano se requiere no solo para la integridad de las membranas basales a lo largo de las cuales se extienden las vías axonales en desarrollo, sino también porque se une directamente al dominio laminina G de Slit, y organiza la distribución de Slit in vivo. Mantiene un entorno de crecimiento y funciona como un andamio extracelular que controla los eventos de guía del axón al organizar la disponibilidad de señales de crecimiento y guía axonales en objetivos intermedios críticos. La mala regulación de la señalización de Slit-Robo implicada en la orientación axonal y la conectividad neuronal se refleja en pacientes con  $\alpha$ DG-RD.

En términos clínicos, la clasificación es difícil porque hay pacientes con alteraciones más leves, como microcefalia, hipoplasia cerebelosa con o sin quistes, dificultades de aprendizaje con características normales de neuroimagen y fenotipo CMD o LGMD, y con función cognitiva normal. Las características de la neuroimagen en la resonancia magnética cerebral se pueden resumir como complejo en empedrado (de lisencefalía en empedrado tipo II a paquigiria focal o polimicrogiria), hipoplasia del mesencéfalo, tectum relativamente grueso, colículos fusionados, hendidura pontina ventral, hendidura pontomesencefálica, anomalías de la foliación cerebelosa, quistes cerebelosos, quistes hidrocefalia, quistes hidrocefalia, quistes hidrocefalia, quistes hidrocefalia, quistes hidrocefálicos, encefalocele occipital y afectación irregular y confluyente de la materia blanca con una alta intensidad de señal en imágenes T2 y FLAIR (fig. 626.12). Un **alto nivel de CK en plasma** en presencia de las características de imagen mencionadas anteriormente simplemente diferencia un trastorno muscular de otras causas genéticas de malformaciones corticales del desarrollo. Una reducción o ausencia del marcado con anticuerpos que reconocen los epitopos glicosilados de  $\alpha$ DG en la biopsia muscular es una característica patológica de  $\alpha$ DG-RD.

Hay una lista cada vez mayor de genes involucrados en las  $\alpha$ DG-RD. Hasta la fecha se ha encontrado que están involucradas en la glicosilación de  $\alpha$ DG mutaciones en hasta 19 glicosiltransferasas y proteínas accesorias (DAG1, POMT1, POMT2, POMGnt1, POMGnt2, LARGE, FKRP, FKTN, ISPD, GTDC2, B3GNT1, B3GALP2, B3GALN2, TMEM5, SGK196, DPM1, DPM2, DPM3, DOLK). La disponibilidad de paneles de genes específicos y

las técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS) aumentarán aún más el rendimiento diagnóstico en este espectro.

Los **trastornos congénitos de la glicosilación**, tanto la N- como la O-glicosilación (mutaciones en DPM1, DPM2 y DPM3), se superponen con los de las  $\alpha$ DG-RD y pueden presentarse con niveles séricos altos de CK, déficit cognitivo, microcefalia, dificultades en la alimentación, epilepsia mioclónica e hipoplasia cerebelosa.

Otro ejemplo es una forma de **CMD que se superpone con el síndrome de Marinesco-Sjögren (MSS)** y con la **distroglucanopatía** debido a mutaciones de INPP5K en pacientes con talla baja, discapacidad intelectual y cataratas, descrita como un continuo de  $\alpha$ DG-RD. INPP5K codifica el polifosfato-5-fosfatasa K de inositol, que se ha demostrado que regula la diferenciación de mioblastos y el procesamiento de proteínas a través de su interacción con las chaperonas del retículo endoplásmico.

Los genes identificados hasta ahora, que funcionan en el retículo endoplásmico y/o el aparato de Golgi, apuntan a un mecanismo común que implica una interacción entre las células y la matriz extracelular circundante en malformaciones cerebrales y en el desarrollo muscular.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 626.7 Amioplastia

Harvey B. Sarnat

La ausencia congénita de algún músculo aislado es frecuente y a menudo asimétrica. Una aplasia frecuente es la del **músculo palmar menor** en el compartimento anterior del antebrazo, que falta en el 30% de los sujetos normales y se compensa completamente con los otros flexores de la muñeca. La ausencia unilateral del **músculo esternocleidomastoideo** es causa de torticolis congénita. La ausencia de un **músculo pectoral mayor** forma parte de la **anomalía de Poland**.

Cuando no se desarrolla la inervación, como ocurre en los miembros inferiores en los casos graves de **mielomeningocele**, puede producirse una falta de desarrollo de los músculos. En la **agenesia sacra**, las somitas anormales que no consiguen formar los cuerpos vertebrales también pueden originar un fracaso de la formación de los músculos de la misma placa mesodérmica defectiva, un trastorno de inducción que da lugar a una amioplastia segmentaria. Los músculos esqueléticos de las extremidades no pueden diferenciarse a partir de los miómeros embrionarios cuando no se forman los huesos

largos. La ausencia de un hueso largo, como el radio, se asocia a una aplasia o hipoplasia variable de los músculos asociados, como el *palmar mayor*. La atrofia neurógena del músculo en fase terminal en ocasiones también se denomina **amioplastia**, pero este término es semánticamente incorrecto.

La **amioplastia generalizada** suele dar lugar a la muerte fetal, y los niños que nacen raramente sobreviven. A partir de estudios genéticos en ratones se sospecha que este proceso se debe a una mutación en uno de los genes miógenos, pero esto no ha sido probado en seres humanos. Se estima que 400 diagnósticos distintos pueden conducir a artrogriposis congénita. Las dos categorías más grandes son la amioplastia y la artrogriposis distal, que combinadas constituyen el 50-65% de todos los diagnósticos dentro del subconjunto de artrogrirosis. La amioplastia, la más común, no es claramente un síndrome genético hereditario de contracturas características de las extremidades superiores e inferiores. Las artrogriposis distales, por el contrario, tienen una anomalía genética subyacente, que en muchos casos parece apuntar a los músculos de contracción rápida del feto en desarrollo.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 626.8 Disgenesia muscular (síndrome miopático de Proteus)

Harvey B. Sarnat

El **síndrome de Proteus** es un trastorno del crecimiento celular que afecta a los tejidos ectodérmicos y mesodérmicos, lo que representa un mosaicismo celular. El defecto genético es una mutación del gen *AKT1*, de la misma familia genética que *AKT3*, el cual produce hemimegalencefalía; de hecho, muchos niños con síndrome de Proteus también presentan hemimegalencefalía como otro crecimiento excesivo de tejido, no una asociación separada. Estos genes participan en la diana de la vía de la rapamicina (mTOR) en los mamíferos. El síndrome de Proteus también se caracteriza por un crecimiento asimétrico de las extremidades, lesiones cutáneas verrugosas, angiomas de diferentes tipos, engrosamiento de los huesos y crecimiento excesivo de los músculos, sin debilidad. Puede manifestarse mediante crisis epilépticas refractarias en el periodo neonatal, en raras ocasiones. En el examen histológico se observa una *disgenesia muscular* única. Hay zonas de músculo anómalo adyacentes a las zonas de músculo normal y no siguen los límites anatómicos.

El síndrome de Proteus se reconoce como una variedad fenotípica del *síndrome de nevus epidérmico*, junto con el nevus sebáceo lineal de Jadassohn, el síndrome de CLOVES y otros, como un mosaicismo somático poscigótico.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 626.9 Hipotonía congénita benigna

Harvey B. Sarnat

La hipotonía congénita benigna no es una enfermedad, sino un término que describe a los lactantes o niños con hipotonía no progresiva de origen desconocido. La hipotonía no se asocia generalmente a debilidad muscular ni a retraso del desarrollo, aunque algunos niños adquieren las habilidades motoras groseras más lentamente de lo normal. Los reflejos de estiramiento muscular son normales o hipoactivos. No existen anomalías de los pares craneales y la inteligencia es normal.

El **diagnóstico** es de exclusión (v. tabla 625.2) tras demostrar que no hay alteraciones en los estudios de laboratorio y que la biopsia muscular y las pruebas de imagen cerebral, con especial atención al cerebro, son normales. En algunos casos leves, la biopsia muscular es aplazada al seguir la evolución clínica a lo largo del tiempo, aunque el diagnóstico en estos lactantes es más provisional. No se ha identificado una base genética molecular conocida para este síndrome en la mayoría de los casos, pero se reconoce una forma rara con una mutación *RYR1* e hipertermia maligna. El diagnóstico diferencial se recoge en la tabla 625.3.

El **pronóstico** generalmente es bueno; no requiere tratamiento específico. No se desarrollan contracturas. La fisioterapia puede ayudar a alcanzar los hitos motores (marcha independiente) antes de lo esperado. La hipotonía persiste durante la vida adulta. El trastorno no siempre es tan «benigno» como indica su nombre, porque una complicación frecuente es la luxación

recurrente de las articulaciones, sobre todo de los hombros. La movilidad excesiva de la columna puede dar lugar a lesiones por distensión, compresión o compromiso vascular de las raíces nerviosas o de la médula espinal. Esto constituye un riesgo especial en los pacientes que hacen gimnasia o que se convierten en artistas de circo gracias a la flexibilidad de las articulaciones sin sufrir debilidad muscular o dolor.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 626.10 Artrogrirosis

Goknur Haliloglu

Véase también el capítulo 702.

Artrogrirosis (arthro, articulación; gryp, curva), artrogrirosis multiplex congénita (multiplex, múltiple; congénita, presente al nacer) y contracturas congénitas múltiples son términos descriptivos utilizados indistintamente para definir contracturas en dos o más partes diferentes del cuerpo. La artrogrirosis es un signo más que un diagnóstico; cualquier cosa que interfiera o limite el movimiento fetal normal puede conducir a contracturas congénitas. Las contracturas generalmente 1) involucran las extremidades, pero también pueden incluir la mandíbula, el cuello y la columna vertebral; 2) son de naturaleza no progresiva, y 3) mejoran con el tiempo con fisioterapia temprana e intervenciones ortopédicas.

Aunque cada tipo específico es raro, la incidencia de artrogrirosis es de 1 caso cada 3.000-5.000 nacimientos vivos, de acuerdo con estudios basados en la población.

### MOVIMIENTO FETAL Y RELACIÓN CON LA ARTROGRIPOSIS

El principal factor subyacente en todas las formas de artrogrirosis es la disminución o la falta de movimiento fetal (*acinesia/hipocinesia fetal*), y la gravedad clínica está directamente relacionada con el inicio. Un inicio temprano y una larga duración de la disminución de los movimientos conducen a un fenotipo más grave al nacer. El primer trimestre es un periodo crítico en términos de desarrollo motor progresivo. Hay una evolución del patrón de movimiento; se cree que la actividad fetal temprana es generada por redes de patrones centrales en la médula espinal y es mediada por la retroalimentación de las fibras musculares inmaduras de los miotomas, y cambia a un patrón más específico debido al desarrollo de las partes supraespinales del cerebro. El desarrollo de articulaciones, espacios articulares y movimientos comienza a las 5½, 7 y 8 semanas de edad embrionaria, respectivamente. Por tanto, la disminución del movimiento fetal más allá de las 10 semanas es un signo de mal desarrollo y/o disfunción del sistema nervioso central o periférico fetal temprano. Los movimientos generales con una inclinación lateral relativamente simple y estereotípica de la cabeza y el tronco se pueden notar ya a las 7 semanas de embarazo (embrionario, 5 semanas). Se desarrollan en una dirección craneocaudal y de proximal a distal, con una propagación desde los hombros y las caderas primero, hasta las extremidades superiores, y luego las inferiores (7-9 semanas). En ese momento, también comienza la apertura de la mandíbula. Los movimientos aislados de brazos y piernas pueden verse a las 8-9 semanas y a las 10 semanas, respectivamente. A las 11 semanas de embarazo se desarrolla una gama completa de movimientos de las extremidades (extensión, flexión, rotación, abducción y aducción de cada extremidad). En el desarrollo, la succión y deglución fetal se describen a principios del segundo trimestre. Los movimientos de respiración fetal comienzan alrededor de las 12-14 semanas, y a las 20 semanas se vuelven más regulares. Los movimientos faciales se reconocen a finales del segundo trimestre, y entre 24 y 35 semanas muestran una progresión del desarrollo desde movimientos faciales sin aparente relación hacia una «gestalt» facial fetal.

Los modelos animales demostraron el vínculo del movimiento embrionario y de la contracción muscular con la formación de la articulación. La contracción de la musculatura tiene un papel principal en el mantenimiento de las células progenitoras articulares comprometidas con su destino y para la correcta cavitación y formación de las articulaciones. Un modulador clave de la formación articular, la  $\beta$ -catenina, se activa de manera dependiente de la contracción. Además, un fenotipo muscular reducido también tiene un efecto diferencial en los centros de osificación, con disminuciones significativas en la formación de hueso. El desarrollo muscular, la contracción espontánea temprana, la inervación y la formación de articulaciones y huesos parecen ser procesos de desarrollo interdependientes complejos que finalmente permiten el movimiento y mantenimiento normal de las extremidades. Aunque no

se ha investigado en detalle, la respiración y/o deglución fetal normal y la maduración pulmonar y gastrointestinal pueden verse afectadas por los mismos procesos de desarrollo.

La disminución del movimiento se asocia con una respuesta compensatoria del tejido conectivo, la *colagenosis* (un aumento del tejido conectivo alrededor de las articulaciones), que limita los movimientos articulares y aumenta las contracturas. Cualquier esfuerzo por movilizar las articulaciones puede conducir a fracturas menores de superficies articulares anormales. La disfunción muscular diafragmática e intercostal resulta en la pérdida de movimientos torácicos ritmicos y conduce a una caja torácica pequeña y al fallo de la maduración de los alveolos y el surfactante, lo que lleva a hipoplasia pulmonar. A las 15 semanas de gestación, el desarrollo del pulmón se detiene en la fase canalicular, que también es un punto crítico para el desarrollo conjunto. La falta de tensión producida por los músculos en los sitios de fijación normal puede conducir a anomalías craneofaciales, con debilidad facial que conduce a una apariencia de carpa en el labio superior.

Los trastornos patológicos con inicio durante el desarrollo intrauterino se limitan a alteraciones primarias en células del asta anterior, raíces, nervios periféricos, placas motoras o músculos. En lactantes con formas neurogénicas de artrogriposis se ha descrito la afectación de la médula espinal con histología anormal y distribución irregular de las neuronas motoras  $\alpha$  en las astas anteriores.

## CATEGORÍAS BÁSICAS, ETIOLOGÍAS Y CLASIFICACIONES

La disminución o la falta de movimientos en el útero se reflejan en las características clínicas de las **formas letales de las enfermedades de la neurona motora inferior y la secuencia de deformación de la acinesia/hipocinesia fetal (FADS)**, el **fenotipo Pena-Shokeir**, que representa el extremo severo del espectro de artrogriposis. Este fenotipo puede describirse como restricción del crecimiento intrauterino, contracturas articulares múltiples, extremidades acortadas, cambios craneofaciales (micrognatia, paladar hendido, raíz nasal alta, hipertelorismo ocular), hipoplasia pulmonar, polihidramnios, disminución de la motilidad intestinal, intestino acortado, cordón umbilical corto, cambios en la piel y extremidades cortas. Las fracturas iatrogénicas debidas a osteoporosis de huesos largos en el período prenatal pueden ser una característica adicional. Pueden aislarse o asociarse con anomalías adicionales del sistema orgánico.

Las **enfermedades de la neurona motora inferior**, caracterizadas por la degeneración de las células del asta anterior de la médula espinal y los tractos descendentes, pueden superponerse con artrogriposis y FADS. El prototipo en la infancia es la **atrofia muscular espinal (AME)** (v. caps. 630.2 y 630.3).

El **síndrome de contractura congénita letal (LCCS)** y la **artrogriposis letal con enfermedad de las células del asta anterior (LAAHD)** son dos subtipos independientes de artrogriposis neurogénica, con una notable superposición fenotípica y una heterogeneidad en constante expansión a nivel genético fenotípico y molecular.

La **amioplastia** y la **artrogriposis distal (DA)** son las dos categorías más comunes de afecciones, que representan hasta el 50-65% de los pacientes que presentan artrogriposis.

El tipo más común es la amioplastia (a, no; myo, músculo, y plasia, crecimiento), también se llama artrogriposis clásica. Es una condición esporádica en la cual el tejido muscular de las extremidades es reemplazado por tejido graso. A pesar de los extensos estudios genéticos, hasta la fecha no se ha identificado una etiología cromosómica o de un solo gen. La amioplastia es un diagnóstico de exclusión, por lo que debe distinguirse de otras formas genéticas de artrogriposis que se presentan con una masa muscular disminuida o ausente. El curso natural, el manejo y el asesoramiento genético dependen de un diagnóstico correcto. La incidencia de la amioplastia es de 1/10.000 nacidos vivos. Se describe una discordancia entre gemelos monocigóticos, es decir, al menos el 6,6% de los individuos afectados tienen un gemelo monocigótico no afectado.

El diagnóstico debe considerarse en presencia de contracturas congénitas simétricas y rígidas con una posición característica de las extremidades en el período neonatal (rotación interna de los hombros, extensión fija de los codos, pronación del antebrazo, flexión de la muñeca, camptodactilia y deformidad equinovara grave de los pies (fig. 626.13), acompañada de hipoplasia de las extremidades afectadas, una marcada disminución de la masa muscular de las extremidades, falta de pliegues de flexión en las extremidades, dedos y manos, retraso leve del crecimiento intrauterino, hoyuelos que recubren las articulaciones afectadas, tórax pequeño, nevus flammeus sobre la línea media craneofacial; fracturas de hueso, osteopo-



**Fig. 626.13** Apariencia típica de un paciente con amniplasia con rotación interna de los hombros, extensión fija de los codos, muñeca apretada (**A**), displasia de cadera y deformidad del equinovara (**B**).

rosis de los huesos largos, función normal del SNC y sin antecedentes familiares. Puede haber afectación espinal. Los defectos musculares en la pared abdominal, las hernias inguinales, la atresia intestinal, la ausencia de músculos del tronco, el compromiso de los dedos o las bandas de constrictión de las extremidades o dedos pueden acompañar el cuadro clínico debido al compromiso vascular. Existe un rango de afectación desde afectación muy leve a grave, y casi el 15% de los pacientes presentan una afectación pura, aislada, de la extremidad superior o inferior. El diagnóstico de estas formas requiere experiencia y un amplio diagnóstico diferencial. Las contracturas generalmente mejoran con el tiempo con fisioterapia temprana y atención ortopédica (v. cap. 702). Casi el 85% de las personas afectadas son ambulantes a los 5 años, y dos tercios pueden vivir siendo independientes.

La **artrogriposis distal (DA)** es un grupo heterogéneo con una amplia variabilidad fenotípica, que afecta principalmente a las manos y los pies, con preservación de las articulaciones proximales. La prevalencia no se conoce. A menudo se asocia con facies anormales y herencia autosómica dominante, pero también se describen pacientes con patrón de herencia autosómico recesivo y casos esporádicos. Los pacientes generalmente se presentan en un entorno ortopédico. Existe una clasificación ampliada con 11 síndromes diferentes (v. cap. 702, tabla 702.2). Las anomalías de los músculos de contracción rápida se identifican en la mayoría de los pacientes con DA. Las mutaciones en las proteínas musculares sarcoméricas (troponina, tropomiosina y miosina) pueden causar DA o miopatías congénitas. Aparte de esta superposición clínica debida a una mutación genética particular, un fenotipo particular puede estar asociado con mutaciones en diferentes genes. Algunas de las formas de DA demuestran que la expresión embrionaria de algunos de los genes durante la vida fetal, como la cadena pesada de miosina (*MYH3*), afecta las proteínas sarcoméricas y la generación de fuerza en las células musculares. Las mutaciones genéticas dominantes y recesivas relacionadas con la mecanotransducción se identifican en el grupo DA.

Entre más de 400 afecciones descritas dentro de esta categoría compleja (incluidas mutaciones genéticas, anomalías cromosómicas, delecciones y duplicaciones), se han implicado más de 320 genes y se ha identificado un gen responsable en más de 150 de las afecciones. Teniendo en cuenta esta extrema heterogeneidad clínica y genética, se sugiere que las clasificaciones se pueden realizar a diferentes niveles, dependiendo del **área de afectación**, la causa general de la **acinesia/hipocinesia fetal** y el proceso etiológico subyacente a la disfunción del desarrollo, o teniendo en cuenta las características cardinales, como en el caso de la amioplastia y la DA (tabla 626.8). Con la utilidad de las tecnologías de secuenciación de nueva generación y los avances recientes en el diagnóstico molecular, el campo de la artrogriposis se está moviendo hacia sistemas de clasificación basados en genes y en la agrupación de acuerdo con los productos genéticos afectados o asociados y las vías de desarrollo involucradas.

La etiología puede basarse en alteraciones del SNC, nervio, músculo y tejido conectivo, falta de espacio, enfermedad materna, agentes ambientales o compromiso vascular. Todo ello puede provocar una disminución de los

**Tabla 626.8** Causas principales de artrogrípesis múltiple congénita

LUGAR DE LOS PRINCIPALES HALLAZGOS PATOLÓGICOS	ENFERMEDAD
Cerebro - tallo cerebral	Microcefalia; trastornos migratorios: lisencefalia-paquigiria (p. ej., síndrome de Zellweger), esquizencefalia, polimicrogiria, agenesia del cuerpo calloso; síndrome alcohólico fetal; infección por citomegalovirus; hipoplasia pontocerebelosa (tipo I); displasia dentato-olivar; angiomas leptomeníngea; procesos encefaloclásticos: destrucción neuronal, porencefalías, hidrancefalia, encefalomalacia multiquistica; hidrocefalia
Células del asta anterior	Agenesia del desarrollo – hipoplasia – disgenesia (amioplastia congénita); trastornos destructivos (eventos isquémicos intrauterinos aparentes); trastornos degenerativos (enfermedad de Werdnig-Hoffmann grave [AME tipo 0 o IA], síndrome de contractura congénita letal, atrofia muscular espinal con hipoplasia pontocerebelosa, atrofia muscular espinal con dificultad respiratoria, atrofia muscular espinal infantil ligada al cromosoma X, columna vertebral no-5q con atrofia muscular de inicio temprano); síndrome de Möbius; atrofia espinal cervical; atrofia espinal lumbar; meningocele lumbosacro; agenesia sacra; otras
Nervio periférico o raíz	Polineuropatía hipomielinativa; polineuropatía axonal; neurofibromatosis
Unión neuromuscular	Niño de madre miasténica; síndromes miasténicos congénitos; síndrome de pterigión múltiple (tipo Escobar); bebé de madre con esclerosis múltiple (?)
Músculo	Distrofia muscular congénita (merosina positiva y merosina negativa); distrofia miotónica congénita; miopatía miotubular; miopatía centronuclear; miopatía nemalínica; miopatía congénita debida a la mutación del canal de sodio; polimiositis congénita; desproporción congénita del tipo de fibras; miopatía por almacenamiento de glucógeno (deficiencia de fosforilasa muscular, deficiencia de fosfofructocinasa); miopatía mitocondrial; síndrome de Freeman-Sheldon
Trastorno primario del tejido conjuntivo o conectivo	Síndrome de Marfan; aracnodactilia contractual; otros trastornos del tejido conectivo; inflamación periarticular intrauterina
Obstrucción mecánica intrauterina	Anormalidad uterina; bandas amnióticas; oligohidramnios; embarazo gemelar; embarazo extrauterino

De Ghosh PS, Volpe JJ: Arthrogryposis multiplex congenita. En Volpe JJ, editor: *Volpe's neurology of the newborn*, ed 6, Philadelphia, 2018, Elsevier, Table 31-3.

movimientos intrauterinos. Como enfoque alternativo, se pueden utilizar antecedentes genéticos, esporádicos (amioplastia) y ambientales o categorías neurogénicas, miopáticas, sindrómicas y metabólicas para revisar posibles etiologías.

Para fines prácticos, la clasificación clínica a menudo se basa en la presencia y ausencia de anomalías o malformaciones adicionales de otros órganos o sistemas y en la presencia o ausencia de afectación del SNC, incluida la discapacidad intelectual y la letalidad. De los niños con artrogrípesis, el ~30% tendrá principalmente afectación de extremidades, el ~30% tendrá extremidades afectadas y otras áreas del cuerpo, pero función cognitiva normal, y el ~30% tendrá disfunción del SNC.

## ENFOQUE DIAGNÓSTICO Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En un grupo tan diverso de trastornos con heterogeneidad extrema a niveles etiológico, fenotípico y genético molecular es importante establecer un diagnóstico específico. La historia natural, la evolución, el pronóstico, las intervenciones terapéuticas y el asesoramiento genético/diagnóstico prenatal dependen de un diagnóstico preciso.

El primer paso en el enfoque de diagnóstico es la toma detallada de la historia clínica, incluida la información sobre el embarazo, el parto y los antecedentes familiares, con un análisis del árbol genealógico de al menos tres generaciones (tabla 626.9). Debe revisarse la percepción materna de los movimientos intrauterinos, cualquier diferencia en comparación con embarazos previos, polihidramnios, oligohidramnios, infecciones intrauterinas, exposiciones tóxicas, enfermedades maternas, edad materna y paterna, presentación de nalgas, tipo de parto y cualquier evento que complique el parto. Los recién nacidos con artrogrípesis son propensos a sufrir accidentes hipoxico-isquémicos.

No existe un conjunto estándar de pruebas de laboratorio que pueda servir como herramienta de diagnóstico (tabla 626.10). Las pruebas radiológicas (radiografías, resonancias magnéticas cerebrales y musculares), pruebas electrofisiológicas (electromiografía, velocidades de conducción nerviosa), biopsia muscular, análisis de micromatrices (*microarrays*) cromosómicos (hbridación genómica comparativa de matriz [CGH]) y las pruebas gené-

ticas moleculares deben individualizarse para cada paciente. La aportación de un genetista clínico y un equipo multidisciplinario experimentado tiene gran valor. La documentación del rango de movimiento, la distribución de las contracturas, el tono muscular y la fuerza, y la participación facial con fotografías en serie y/o videos deben ser parte de las visitas de seguimiento. No existe ninguna prueba de laboratorio que pueda sustituir a la experiencia en la toma de decisiones clínicas.

En el caso de un fenotipo reconocido, las pruebas moleculares pueden dirigirse hacia el diagnóstico de trabajo. Dependiendo de la disponibilidad de tecnologías de secuenciación de nueva generación, la tendencia diagnóstica tradicional se ha desplazado a un diagnóstico mediante secuenciación genética. Los paneles de genes específicos para enfermedades pueden servir para un propósito de diagnóstico, porque, además de diversas enfermedades musculares de inicio temprano, también están cubiertas las enfermedades mitocondriales y metabólicas. En una gran cohorte de pacientes que se presentan con acinesia/hipocinesia fetal, artrogrípesis o miopatías congénitas graves, el uso de secuenciación de nueva generación proporcionó un diagnóstico concluyente en 18 de las 38 familias (47%). Los rendimientos de diagnóstico oscilan entre el 20 y el 60%, dependiendo de la homogeneidad de la población de pacientes; sin embargo, a pesar de todos los esfuerzos, casi el 50% de los pacientes con artrogrípesis de origen genético no tienen un diagnóstico molecular preciso.

La evaluación de la autopsia es extremadamente valiosa. Debe incluir un extenso estudio para anomalías viscerales, malformaciones del desarrollo cortical y del número de células del asta anterior y su tamaño en la médula espinal, con especial atención a la afectación irregular y a la presencia o ausencia de tractos en varios niveles de la columna vertebral. También es necesaria la evaluación del nervio periférico, los ojos y el tejido muscular de diferentes grupos musculares y el diafragma. Los ligamentos tendinosos, las bandas fibrosas que reemplazan el músculo y las fusiones cartilaginosas u óseas se pueden evaluar, además de la presencia de otras malformaciones, deformaciones o interrupciones. También es posible el análisis de microarrays de diferentes tejidos, la extracción de ADN y las pruebas moleculares.

**Tabla 626.9** Evaluación clínica de la artrogriposis: pistas para una historia clínica detallada

Embarazo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedad materna, aguda o crónica (diabetes, miastenia gravis, distrofia miotónica, etc.)</li> <li>Infecciones (rubéola, virus zika, virus coxsackie, enterovirus, virus Akabane, etc.)</li> <li>Fiebre (<math>&gt;39^{\circ}\text{C}</math>, determinar el momento de la gestación)</li> <li>Náuseas (encefalitis viral, posición del bebé, etc.)</li> <li>Drogas (curare, robaxina, alcohol, fenitoína, drogas adictivas, misoprostol, etc.)</li> <li>Movimiento fetal (polihidramnios, patadas fetales en un lugar, disminución de la rodadura)</li> <li>Oligohidramnios, fuga crónica de líquido amniótico</li> <li>Polihidramnios, anasarca</li> <li>Trauma durante el embarazo (golpe en el abdomen, intento de interrupción, accidente automovilístico, etc.)</li> <li>Otras complicaciones durante el embarazo, como sangrado, amenaza de aborto</li> <li>Diagnóstico prenatal (amniocentesis temprana, estudios de ecografía, etc.)</li> </ul>
Historia del parto	<ul style="list-style-type: none"> <li>Presentación (podálica, transversa, etc.)</li> <li>Duración de la gestación</li> <li>Parto traumático (extremidad, SNC, fractura, etc.)</li> <li>Masa intrauterina (gemelos, fibromas, etc.)</li> <li>Estructura o forma uterina anormal</li> <li>Placenta, membranas o longitud o posición anormales del cordón</li> <li>Época del año, ubicación geográfica</li> </ul>
Historia familiar	<ul style="list-style-type: none"> <li>Variabilidad marcada dentro de la familia</li> <li>Cambio con el tiempo (degeneración vs. mejora)</li> <li>Aumento de la incidencia de contracturas congénitas en familiares de los grados 2.<sup>o</sup> y 3.<sup>o</sup></li> <li>Hiperextensibilidad o hipotonía presente en un miembro de la familia</li> <li>Descartar distrofia miotónica, miastenia gravis en los padres (particularmente madre)</li> <li>Consanguinidad</li> <li>Edad avanzada de los padres (madre o padre)</li> <li>Aumento de muertes fetales o abortos espontáneos</li> <li>Si más de un niño afectado consecutivamente, considere los anticuerpos maternos para el neurotransmisor fetal</li> </ul>
Evaluación del recién nacido	<p>Descripción de las contracturas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Qué extremidades y articulaciones</li> <li>Proximal vs. distal</li> <li>Flexión vs. extensión</li> <li>Cantidad de limitación (movimiento fijo vs. pasivo vs. activo)</li> <li>Posición característica en reposo</li> <li>Gravedad</li> <li>Fusión completa o anquilosis vs. contractura de tejidos blandos</li> </ul> <p>Otras anomalías (las contracturas son más obvias, busque otras anomalías)</p> <p>Deformidades</p> <p>Genitales (criptorquidia, falta de labios, micropene, etc.)</p> <p>Extremidades (pterigión, acortamiento, membranas, envoltura del cordón, rótula ausente, cabezas radiales dislocadas, hoyuelos, etc.)</p> <p>Mandíbula (micrognatia, trismo, etc.)</p> <p>Facies (asimetría, puente plano de la nariz, hemangioma, movimiento, etc.)</p> <p>Escoliosis y cifosis (fija o flexible)</p> <p>Hoyuelo (sobre articulaciones o huesos específicos)</p> <p>Piel (hemangioma, defectos, hirsutismo)</p> <p>Dermatoglifos</p> <p>Hernias, inguinal y umbilical, defecto de la pared abdominal</p> <p>Otras características de la secuencia de la acinesia fetal</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Restricción del crecimiento intrauterino</li> <li>Hipoplasia pulmonar</li> <li>Anomalías craneofaciales (hipertelorismo, paladar hendido, punta de la nariz deprimida, puente nasal alto)</li> <li>Intestino corto funcional con problemas de alimentación</li> <li>Cordón umbilical corto</li> </ul>
Malformaciones	<p>Ojos (pequeños, opacidades corneales, malformados, ptosis, estrabismo, etc.)</p> <p>SNC (malformación estructural, convulsiones, DI, etc.)</p> <p>Paladar (ojival, hendido, submucoso, etc.)</p> <p>Extremidades (anomalías de deleción, sinostosis radioulnar, etc.)</p> <p>GU (anomalías estructurales de riñones, uréteres y vejiga)</p> <p>Cráneo (craneosinostosis, asimetría, microcefalia, etc.)</p> <p>Corazón (anomalías estructurales congénitas vs. miocardiopatía)</p> <p>Pulmones (hipoplasia vs. debilidad muscular o diafragma hipoplásico)</p> <p>Hendiduras traqueales y laringeas y estenosis</p> <p>Cambios en la vasculatura (hemangiomas, cutis marmorata, extremidades distales frías y azules, etc.)</p> <p>Otras anomalías viscerales</p>

**Tabla 626.9** Evaluación clínica de la artrogriposis: pistas para una historia clínica detallada (cont.)

Otras características clínicas	Examen neurológico (detallado) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vigoroso vs. letárgico</li> <li>• Reflejos tendinosos profundos (presente vs. ausente, lento vs. rápido)</li> <li>• Sensorial intacto o no</li> </ul> Músculo <ul style="list-style-type: none"> <li>• Masa (normal o disminuida)</li> <li>• Textura (suave vs. firme)</li> <li>• Bandas fibrosas</li> <li>• Fijaciones normales del tendón o no</li> <li>• Cambios con el tiempo</li> </ul>
Curso clínico	<b>Cambios con el tiempo</b> Hitos del desarrollo (motor vs. social y lenguaje) Crecimiento de las extremidades afectadas Progresión de contracturas Letal vs. daño en SNC vs. estable vs. mejoría Asimetría Cambios de tronco vs. extremidades Habilidades intelectuales Socialización Problemas de alimentación <b>Respuesta al tratamiento</b> Mejora espontánea Respuesta a la fisioterapia Respuesta a la corrección de las deformidades Qué cirugía y en qué momento Desarrollo de la fuerza motora proporcional al tamaño de la extremidad Reacción anormal a las drogas

DI, discapacidad intelectual; GU, genitourinario; SNC, sistema nervioso central.

De Hall JG: Arthrogryposis (multiple congenital contractures): Diagnostic approach to etiology, classification, genetics, and general principles, *Eur J Med Genet* 57:464-472, 2014.**Tabla 626.10** Pruebas complementarias

Documentación de rango de movimiento y posición con fotografías Radiografías si:	• Anomalías óseas (gráciles, fusiones, carpos y tarsos adicionales o faltantes, etc.) • Desproporciones • Escoliosis • Anquilosis • Luxación (caderas, cabeza radial, rótula, etc.)	Vídeo de movimiento, incluyendo facial, rango de movimiento, repetición de fuerza a intervalos regulares Cultivo viral como anticuerpos apropiados y específicos o niveles de IgM en recién nacidos Biopsia muscular en áreas normales y afectadas en el momento de la cirugía para distinguir las formas miopáticas de las formas neuropáticas (realice estudios de histopatología especial y microscopía electrónica). Si la creatina cinasa está elevada o se da una respuesta muscular inusual, considere la biopsia muscular antes, examine las mitocondrias
RM para evaluar el SNC (cerebro y médula espinal) y la masa muscular oscurecida por contracturas		EMG en área normal y afectada
Evaluación ecográfica del SNC (cerebro y médula espinal) u otras anomalías, y para establecer el tejido muscular potencial		Conducción nerviosa en el área normal y afectada
Estudios cromosómicos/matriz CGH si:		Creatina cinasa si: • Debilidad generalizada • Masa muscular disminuida o pastosa • Curso progresivo
• Participación de múltiples sistemas • Anomalías del SNC (ojo, microcefalia, DI, letargo, curso degenerativo) • Alteraciones segmentarias • Considere realizar estudios de fibroblastos si los linfocitos son normales y el paciente tiene DI sin diagnóstico • Pruebas de genes de ADN si la afección se ajusta a un trastorno conocido para el que hay pruebas genéticas • Considere las tecnologías de secuenciación de nueva generación (paneles de genes específicos, secuenciación de exoma completo, secuenciación de genoma completo) si la familia está disponible		Examen ocular (opacidades, degeneración retiniana, etc.) Anticuerpos maternos contra neurotransmisores, si miastenia gravis o embarazos afectados recurrentes sin diagnóstico Prueba de ADN de atrofia muscular espinal (AME), según características clínicas Análisis de ADN mitocondrial Cribado metabólico

CGH, hibridación genómica comparativa; DI, discapacidad intelectual; EMG, electromiografía; IgM, inmunoglobulina M; RM, resonancia magnética; SNC, sistema nervioso central.

De Hall JG: Arthrogryposis (multiple congenital contractures): diagnostic approach to etiology, classification, genetics, and general principles, *Eur J Med Genet* 57:464-472, 2014.



**Fig. 626.14** Un niño de 3 meses de edad, nacido con artrogríposis (**A**), tortícolis congénita (**B**), contracturas proximales de la rodilla (**C**) y laxitud distal (**D-F**), un fenotipo clínico compatible con la distrofia muscular congénita de Ullrich.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Hay una lista cada vez mayor de trastornos que se presentan con artrogríposis. Casi el 50% de las presentaciones de acinesia/hipocinesia fetal son de origen neuromuscular, e involucran todos los puntos a lo largo del eje neuromuscular (neuronas motoras, nervios periféricos, uniones neuromusculares y el aparato regulador y contráctil del músculo esquelético). Los canales iónicos mecanosensibles son otra área de interés.

Respecto a la clínica, desde un punto de vista neuromuscular se pueden reconocer atrofias musculares espinales graves (AME tipo 0), formas de AME atípicas con artrogríposis y fracturas óseas (v. cap. 630.2), enfermedades de la neurona motora inferior (v. cap. 630.3), distrofias musculares congénitas (CMD) con intentos específicos de reconocer formas escleróticas tempranas del fenotipo Ullrich CMD (fig. 626.14) (v. cap. 627.6) y CMD con afectación del SNC, CMD relacionada con el  $\alpha$ -distroglucano (fig. 626.15; v. cap. 626.6). En cualquier bebé con contracturas y/o debilidad facial con un labio superior en carpa, el examen de la madre debe realizarse de manera rutinaria para detectar reacciones miotónicas, como primer paso para la CMD (fig. 626.16, video 626.1 y v. cap. 627.3). Con la misma presentación clínica, si la reacción miotónica de la madre es negativa, las miopatías congénitas (fig. 626.17, video 626.2 y v. cap. 626.03) deben incluirse en el diagnóstico diferencial. El síndrome de inactivación del receptor de acetilcolina fetal tiene características clínicas que van desde miopatía leve facial y bulbar hasta artrogríposis, y el *tratamiento materno* puede mejorar el resultado (v. cap. 630.1). Algunos síndromes de pterigión pueden responder al *tratamiento con acetilcolina*.

La prevención o el tratamiento de trastornos metabólicos (acidosis metabólica) o el tratamiento de una enfermedad metabólica hereditaria también pueden tener un impacto positivo en el resultado. El síndrome de glicoproteína deficiente en carbohidratos (CDG), las formas letales perinatales de la enfermedad de Gaucher, la enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipos IV y VII (deficiencia de fosfofructocinasa), el espectro del síndrome de Zellweger, la deficiencia de adenilosuccinato liasa y ARC (artrogríposis, disfunción renal, colestasis) se encuentran entre las enfermedades de este grupo con una herencia autosómica recesiva.

## CONSEJO GENÉTICO Y DIAGNÓSTICO PRENATAL

Se requiere establecer un diagnóstico molecular en un paciente índice con una forma genética de artrogríposis para el asesoramiento genético apropiado y el diagnóstico prenatal. A pesar de la atención materna y de la disponibilidad de la ecografía prenatal, que puede confirmar movimientos anormales y hallazgos posturales desde las 11 semanas, se informó que el 75% de las personas afectadas con artrogríposis no fueron diagnosticadas antes del nacimiento. La ecografía en tiempo real puede visualizar contracturas, la calidad de los movimientos dentro del útero,



**Fig. 626.15** Una niña de 3 meses de edad con diagnóstico intrauterino de hidrocefalia y artrogríposis. Reemplazo de derivación ventriculoperitoneal al nacer. Tenga en cuenta las características faciales dismórficas, megalocornea (**A**), falta de crecimiento, disminución de la masa muscular y debilidad generalizada (**B**). Un nivel alto de CK en suero con malformación del SNC en la RM cerebral condujo al diagnóstico del síndrome de Walker-Warburg con mutación POMT1.

la posición de las articulaciones, la hipoplasia pulmonar, el edema nucal, la masa muscular y el crecimiento óseo al principio del primer trimestre. Los hallazgos prenatales o posnatales de RM se pueden usar como un complemento a la ecografía prenatal, especialmente para la evaluación de malformaciones de CNA acompañantes. La percepción materna de movimientos intrauterinos disminuidos y embarazos de alto riesgo debe evaluarse cuidadosamente. En un esfuerzo por mejorar la tasa de detección y guiar la estrategia para el diagnóstico, se puede aplicar un algoritmo ya desde la primera ecografía prenatal a las 12 semanas, en el primer trimestre (fig. 626.18).

El reconocimiento precoz conduce a una mayor realización de técnicas para descubrir la etiología y el diagnóstico y manejo del embarazo, y ofrece un tiempo para la toma de elecciones informadas, estimulación en el útero o parto temprano de acuerdo con el grado de maduración pulmonar. En caso de detección de contracturas en un estudio prenatal en la ecografía prenatal, los médicos involucrados en el cuidado de la mujer embarazada deben examinarla para descartar distrofia miotónica, a fin de prevenir com-



**Fig. 626.16** Artrogrirosis por distrofia miotónica congénita en el periodo neonatal (**A**), a los 3 meses (**B**) y al año (**C**). Obsérvese la hiperextensión grave de las extremidades al nacer (**A**) y la debilidad facial caracterizada por el labio superior con carpa (**B** y **C**), signos que deberían conducir al examen físico de la madre. Ver también el video 626.1.

plicaciones graves. Debido a las altas tasas de infertilidad, antes de introducir técnicas de reproducción artificial debe considerarse la distrofia miotónica. Como resultado de la anticipación genética, el diagnóstico de la madre puede retrasarse hasta el momento de dar a luz a un bebé gravemente afectado con artrogrirosis (v. cap. 627.3). La artrogrirosis con antecedentes de miasenia gravis en la madre debe evaluarse en consecuencia, porque el aborto espontáneo, la muerte fetal o la muerte neonatal pueden complicar el cuadro (v. cap. 630.1).

Se han descrito anomalías cromosómicas y patrones de herencia autosómica recesiva, autosómica dominante, ligada al cromosoma X y mitocondrial en los trastornos relacionados con la artrogrirosis, y se debe proporcionar asesoramiento genético en consecuencia. Si no se realiza un diagnóstico específico, el riesgo de recurrencia empírico se define como del 3% y es ligeramente mayor (7%) para las artrogriosis que además tienen afectación del SNC.

### MANEJO

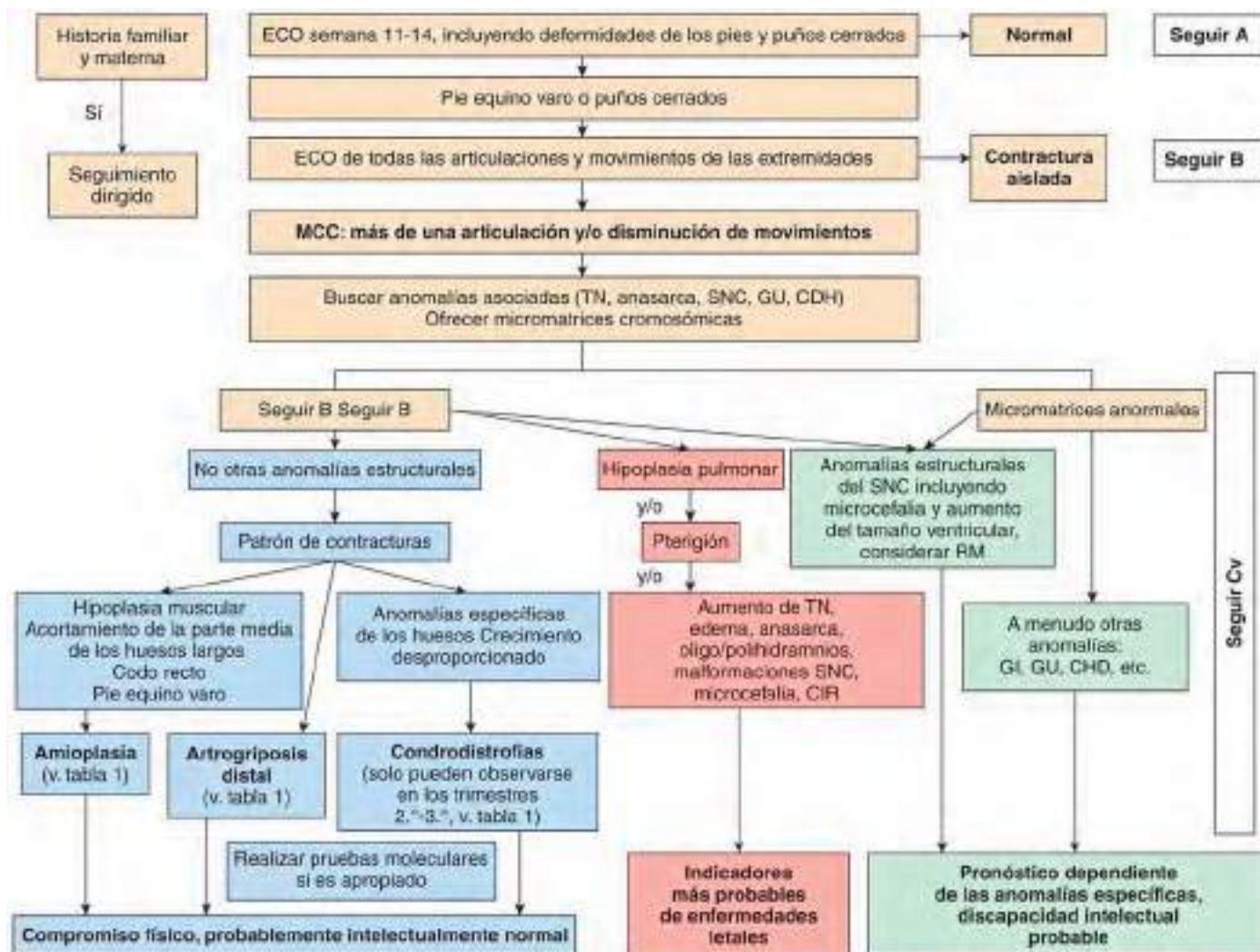
Cada individuo afectado con artrogrirosis es único, y el curso natural de la enfermedad depende de la etiología y el manejo subyacentes. Un abordaje de equipo multidisciplinario (pediatras, especialistas en ortopedia pediátrica, cirujanos plásticos, médicos de rehabilitación, terapeutas ocupacionales, fisioterapeutas, genetistas, neurólogos) es esencial en la atención estándar (v. cap. 702). El manejo está cambiando a un abordaje clínico multidisciplinario que brinda atención integral centrada en el paciente de manera coordinada.

En términos de amioplasia se requiere un seguimiento para identificar los resultados del tratamiento, como el desarrollo de artritis degenerativa, la necesidad de ortesis para deambular o la posibilidad de tener sobrepeso en la edad adulta. Se sugiere que las citocinas y otros factores liberados en respuesta a intervenciones terapéuticas tempranas facilitan el alargamiento de los tejidos blandos periartriculares patológicos y aumentan el movimiento articular. El objetivo principal de la gestión en DA es preservar la función muscular. Las complicaciones relacionadas con la anestesia debido a la apertura limitada de la mandíbula, la función pulmonar restrictiva y el riesgo de hipertermia maligna deben considerarse en el contexto de múltiples cirugías.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).



**Fig. 626.17** Artrogrirosis, insuficiencia respiratoria y fracturas al nacer (**A-C**), con antecedentes familiares de consanguinidad y lactante afectado de forma similar a la edad de 3 meses con rasgos dismórficos, compromiso facial grave (labio superior en carpa), protuberancia frontal, epicanto (**D**), deformidad del pectus excavatum y debilidad generalizada severa (**E**). La biopsia muscular reveló cuerpos nemalínicos intracitoplasmáticos (**F**), lo que condujo a un diagnóstico de miopatía KHL40-nemalínica. Ver también el video 626.2.



## Capítulo 627

# Distrofias musculares

Diana X. Bharucha-Goebel

El término *distrofia* significa crecimiento anormal y deriva del griego *trophe*, que significa nutrición. Una distrofia muscular se distingue de otras enfermedades neuromusculares por cuatro criterios obligatorios: *es una miopatía primaria; tiene una base genética; la evolución es progresiva, y, en algún momento de la enfermedad, las fibras musculares degeneran y mueren*. Esta definición excluye trastornos neurogénicos como la atrofia muscular espinal, miopatías no hereditarias como la dermatomiositis, miopatías congénitas no progresivas ni necrosantes como la desproporción congénita del tipo de fibras musculares y miopatías metabólicas hereditarias no progresivas.

Algunas miopatías metabólicas pueden cumplir la definición de distrofia muscular progresiva, pero tradicionalmente no se clasifican dentro de las distrofias (deficiencia de carnitina en músculo).

Es posible que muchas de las distrofias musculares puedan reclasificarse posteriormente como miopatías metabólicas una vez se conozcan mejor los defectos bioquímicos. Las distrofias musculares son un grupo de trastornos no relacionados que se transmiten mediante rasgos genéticos diferentes y difieren en su expresión y evolución clínicas. Las mutaciones identificables en algunos genes pueden conducir a un espectro de fenotipos clínicos, que varían en edad de inicio, gravedad y presencia de comorbilidades. Algunas distrofias musculares son más graves y/o pueden manifestarse desde el nacimiento o poco después del nacimiento, típicamente se definen como *distrofias musculares congénitas*, mientras que otras pueden aparecer en la infancia o incluso en la edad adulta. Existe un rango de gravedad que va desde la muerte precoz en el periodo neonatal hasta aquellas que progresan gradualmente durante décadas, generalmente con una esperanza de vida normal. Algunas categorías de distrofias, como las distrofias musculares de cinturas (LGMD), no son una enfermedad homogénea, sino síndromes que engloban diferentes entidades clínicas y un número putativo de genes.

## 627.1 Distrofias musculares de Duchenne y de Becker

Diana X. Bharucha-Goebel

La **distrofia muscular de Duchenne** (DMD) es la enfermedad neuromuscular hereditaria más frecuente y afecta a todas las razas y grupos étnicos. Clínicamente se caracteriza por debilidad progresiva, afectación cognitiva e hipertrofia de pantorrillas con proliferación del tejido conjuntivo y fibrosis progresiva en el músculo. Su incidencia es de 1:3.600 varones nacidos vivos. Esta enfermedad se hereda con carácter recesivo ligado al cromosoma X. El gen anormal se encuentra en el locus Xp21 de dicho cromosoma y es uno de los genes más grandes. La **distrofia muscular de Becker** (DMB) es fundamentalmente la misma enfermedad que la DMD, con un defecto genético en el mismo locus, pero las manifestaciones clínicas son más leves y la evolución más prolongada.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Es raro que los lactantes con DMD tengan síntomas al nacer o en los primeros meses de vida, aunque algunos pueden tener una hipotonía leve. Las habilidades motoras, como darse la vuelta, sentarse y ponerse de pie, generalmente se alcanzan a las edades adecuadas, pero puede haber un ligero retraso. No tienen una facies característica porque la debilidad muscular facial es un fenómeno tardío; puede observarse una sonrisa «transversal» u horizontal. La marcha generalmente se consigue a una edad normal, alrededor de los 12 meses, pero puede observarse de forma sutil una debilidad muscular de la cintura pélvica desde los 2 años de edad. Los niños que comienzan a andar pueden adoptar una postura lordótica cuando permanecen de pie para compensar la debilidad glútea. El signo de Gowers puede verse a los 3 años, pero casi siempre es evidente hacia los 5-6 años (v. fig. 608.5). La marcha en Trendelenburg (balanceo) aparece en este momento también. Las manifestaciones más frecuentes en la infancia pueden ser el retraso de la adquisición de la marcha independiente, caídas, marcha de puntillas, dificultad para correr o subir escaleras, retraso del desarrollo y, con menor frecuencia, hipertermia maligna después de una anestesia.

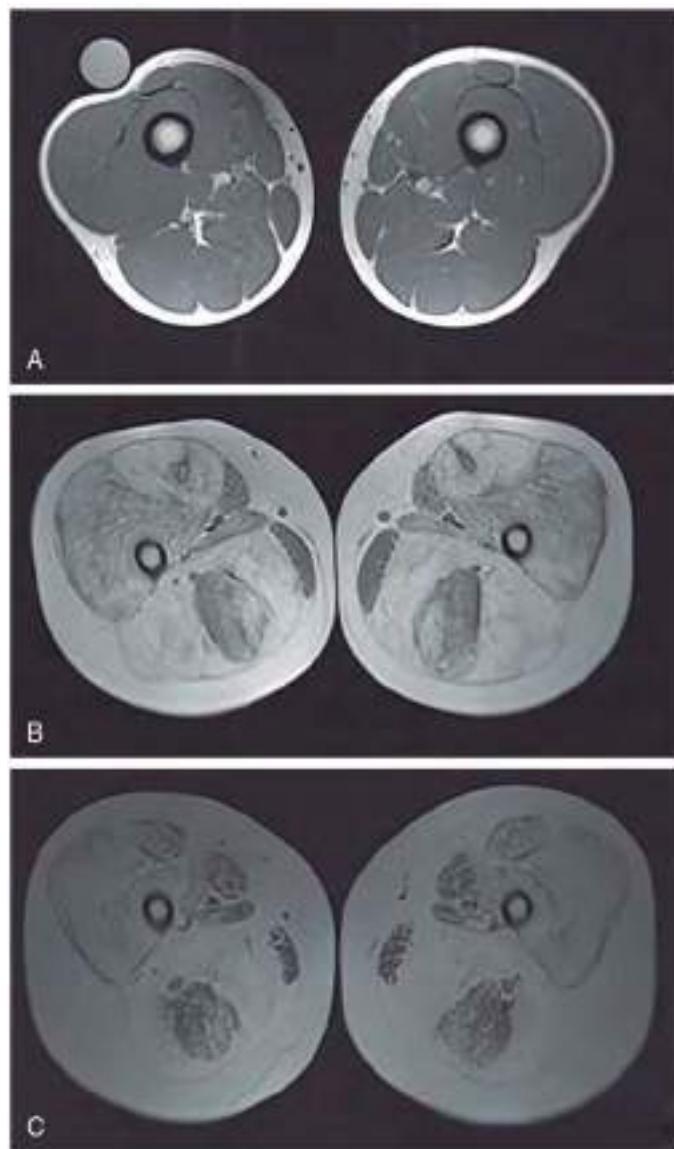
El periodo de tiempo durante el cual el paciente con DMD permanece con deambulación autónoma varía mucho. Los pacientes pueden mostrar mayores dificultades con la deambulación, debido a la debilidad proximal de las extremidades inferiores, y verse aún más afectados por contracturas progresivas del tobillo y la marcha de puntillas. Habitualmente, la edad de la pérdida completa de la deambulación varía de los 10 a los 14 años. La edad a la que se produce la pérdida de la deambulación independiente ha aumentado con el tiempo con la llegada de las pautas de atención clínica que recomiendan el uso de corticoesteroides (p. ej., prednisona o deflazacort) en niños con DMD (consulte la sección sobre el tratamiento a continuación). Con correcciones ortésicas, fisioterapia y, en ocasiones, cirugía menor (alargamiento del tendón de Aquiles), la mayoría de ellos son capaces de caminar hasta los 12 años de edad. El mantenimiento de la deambulación no solo es importante para la preservación de la autonomía en las actividades de la vida diaria (que tiene beneficios psicosociales para el paciente y su familia), sino que también proporciona beneficios adicionales para retrasar la progresión de la escoliosis (que generalmente empeora después de la pérdida de la deambulación) y el mantenimiento de la salud pulmonar.

La progresión inexorable de la debilidad muscular continúa durante la segunda década. La función de los músculos distales suele estar bien preservada y permite a los niños utilizar los cubiertos, escribir o usar el teclado de un ordenador. A medida que la enfermedad progresa en la adolescencia, la fuerza de las extremidades superiores disminuye aún más y los pacientes pueden tener mayores dificultades para llevar las manos a la boca de forma independiente, fatiga con la escritura y empeoramiento de las contracturas, incluso en las manos y los dedos. La afectación muscular respiratoria se manifiesta con frecuencia por debilidad e ineficacia de la tos, infecciones pulmonares frecuentes y disminución de la reserva respiratoria. Los primeros síntomas pulmonares a menudo incluyen ronquidos y apnea del sueño. Los padres o pacientes pueden informar de un aumento de la frecuencia de dolores de cabeza, dificultad para despertarse por las mañanas y un aumento de la fatiga durante el día como signos de trastornos del sueño. La debilidad faríngea puede provocar episodios de aspiración, regurgitación nasal de los líquidos y una voz de tipo nasal. La función de los músculos extraoculares no se ve alterada. La incontinencia por debilidad del esfínter anal y uretral es un fenómeno infrecuente y muy tardío.

Las **contracturas** afectan más a menudo a los tobillos, las rodillas, las caderas y los codos. A medida que progresa la debilidad de las extremidades superiores, también se observan contracturas en la rotación lateral del cuello, los hombros y los dedos. La **escoliosis** es frecuente en pacientes

con DMD. La deformidad torácica más adelante compromete la capacidad pulmonar y comprime el corazón. También puede provocar más molestias y, si es lo suficientemente grave, presenta riesgo de luxación de cadera. La escoliosis progresa más rápidamente después de que el niño pierda la marcha. Sin embargo, en la era del uso de los corticoesteroides puede haber un efecto protector adicional sobre el desarrollo y la tasa de progresión de la escoliosis. El aumento de tamaño de las pantorrillas (seudohipertrofia) y la atrofia de los músculos de los muslos son signos clásicos. El aumento de volumen muscular está causado por hipertrofia de algunas fibras musculares, infiltración del músculo por grasa y proliferación del colágeno. Después de las pantorrillas, la localización más frecuente de la hipertrofia muscular es la lengua, seguida por los músculos del antebrazo. Las anomalías del músculo se demuestran utilizando técnicas de resonancia magnética muscular para evaluar la señal, el contenido de agua, las fracciones de grasa e incluso los perfiles de espectroscopía RM (fig. 627.1). No existen fasciculaciones en la lengua. La musculatura esfínteriana voluntaria raramente se ve afectada.

Si las contracturas en el tobillo no son intensas, los reflejos aquileos están conservados hasta fases terminales. Los reflejos rotulianos pueden estar presentes hasta los 6 años de edad, pero son menos vivos que los aquileos y finalmente desaparecen con la progresión de la debilidad. En las



**Fig. 627.1** Imágenes de resonancia magnética axial T1 del muslo en un varón sano de 14 años (**A**), un varón ambulante de 9 años con DMD (**B**) y un varón ambulante de 14 años con DMD (**C**), que muestra el aumento de la infiltración grasa y la atrofia muscular en los pacientes con DMD. (Por cortesía del Dr. Ami Mankodi, Neurogenetics Branch, NINDS/NIH.)

extremidades superiores, el reflejo braquiorradial suele ser más vivo que el reflejo bicipital o tricipital.

La **miocardiopatía**, incluyendo taquicardia persistente y fibrosis miocárdica, ocurre en la mayoría de los pacientes con DMD. La gravedad de la afectación cardiaca no se relaciona necesariamente con el grado de debilidad muscular esquelética. En pacientes con DMD, la progresión de la miocardiopatía ocurre típicamente después de la pérdida de la deambulación independiente. Sin embargo, los pacientes con DMB pueden desarrollar un empeoramiento de la miocardiopatía e incluso desarrollar insuficiencia cardíaca grave a pesar de seguir siendo ambulantes. Puede haber disfunción del músculo liso, particularmente del tracto gastrointestinal, aunque es un síntoma menor, con frecuencia no valorado de forma adecuada.

La mayoría de los pacientes tienen **afectación cognitiva**, aunque solo un 20-30% tienen un CI menor de 70. Existe un rango de afectación de la discapacidad intelectual con algunos pacientes que requieren educación especializada y tienen dificultades con la lectura y la escritura, y otros menos afectados que solo pueden requerir alguna tutoría o asistencia adicional. El grado de gravedad de la discapacidad intelectual no parece correlacionarse con la gravedad de la miopatía, pero puede estar relacionado con la ubicación de las mutaciones en el gen de la distrofina. La epilepsia es ligeramente más frecuente que en la población pediátrica general, aunque no es una característica destacada de la DMD. Puede desarrollarse un comportamiento de tipo autista en algunos pacientes. La distrofina se expresa en el cerebro y en la retina, al igual que en el músculo estriado o en el músculo cardíaco, pero el nivel es menor en el cerebro que en el músculo. Esta distribución puede explicar algunas de las manifestaciones del sistema nervioso central. Se han detectado neuropatológicamente anomalías en la arquitectura cortical y en la arborización dendrítica; mediante RM se ha demostrado atrofia cortical en fases tardías de la enfermedad. Los pacientes con DMD y DMB ocasionalmente pueden presentar mialgias que a menudo son inducidas por el ejercicio o el esfuerzo. La calcinosis del músculo es rara.

El fallecimiento de los pacientes con DMD ocurre al final de la veintena. Las causas de la muerte pueden ser insuficiencia respiratoria durante el sueño, insuficiencia cardíaca intractable, neumonía o, en ocasiones, aspiración y obstrucción de la vía respiratoria.

En la **DMB**, el inicio suele ser después de los 5 o 7 años de edad, y los niños son capaces de caminar hasta el final de la adolescencia o incluso bien entrada la edad adulta. La seudohipertrofia de las pantorrillas, la miocardiopatía y la elevación de los niveles séricos de creatina cinasa (CK) son similares a los de los pacientes con DMD. Dado el aumento del nivel de actividad en pacientes con DMB, las manifestaciones cardíacas, que incluyen taquicardia, dificultad para respirar o fatiga, pueden ser evidentes antes en ellos e incluso cuando todavía tienen una deambulación independiente. Los problemas de aprendizaje son menos frecuentes. El inicio de la debilidad muscular es más tardío en la DMB que en la DMD. La esperanza de vida en pacientes con DMB es típicamente de 40 a 50 años, con complicaciones cardíacas y pulmonares que con frecuencia conducen a la morbilidad.

### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

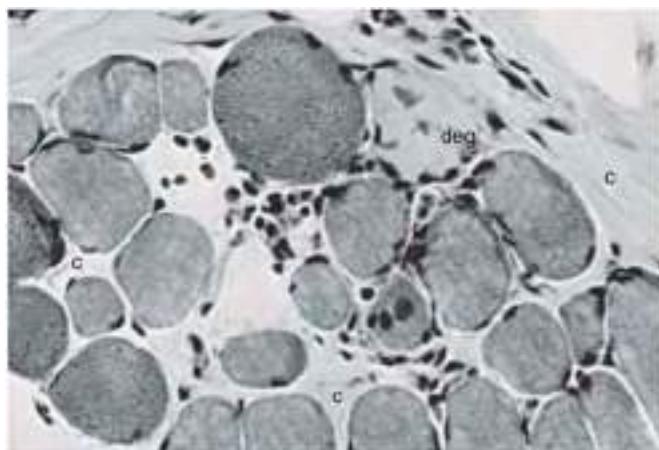
El nivel sérico de CK está siempre elevado en la DMD, incluso en las fases presintomáticas y al nacer. La concentración sérica habitual es de 15.000-35.000 UI/l (normal: <160 UI/l). Un nivel sérico de CK normal es incompatible con el diagnóstico de DMD, aunque, en las fases terminales de la enfermedad, el valor de la CK sérica puede ser considerablemente más bajo de lo que era en los años previos, porque existe menos músculo susceptible de degeneración. Otras enzimas lisosómicas del músculo, como la aldolasa y la aspartato aminotransferasa, también están elevadas, pero son menos específicas.

La valoración cardíaca mediante ecocardiografía y electrocardiograma (ECG) es esencial y debe monitorizarse. La recomendación de valoración cardiológica es cada dos años a partir del momento del diagnóstico y luego anualmente cuando el niño muestra manifestaciones cardíacas o alcanza la edad de 10 años. Despues de establecer el diagnóstico de DMB, los pacientes deben ser derivados a un cardiólogo pediátrico que esté familiarizado con el manejo de pacientes con DMD para el seguimiento cardiológico a largo plazo. La resonancia magnética cardíaca puede detectar cambios como la fibrosis muscular en el corazón incluso antes que los cambios que se observan en la ecocardiografía.

El electromiograma (EMG) muestra hallazgos miopáticos característicos, pero no es específico de la DMD. No se encuentran signos de denervación. Las velocidades de conducción motora y sensitiva son normales.

### DIAGNÓSTICO

La evaluación genética para DMD generalmente comienza con el análisis de la delección/duplicación del gen de la distrofina, utilizando análisis de dosis. Si es negativo, se realiza la secuenciación del gen de la distrofina mediante



**Fig. 627.2** Biopsia muscular de un niño de 4 años con distrofia muscular de Duchenne. Se observan fibras musculares tanto atróficas como hipertróficas y algunas fibras degeneradas (deg). Hay aumento del tejido conjuntivo (c) situado entre las fibras musculares (hematoxilina-eosina, ×400).

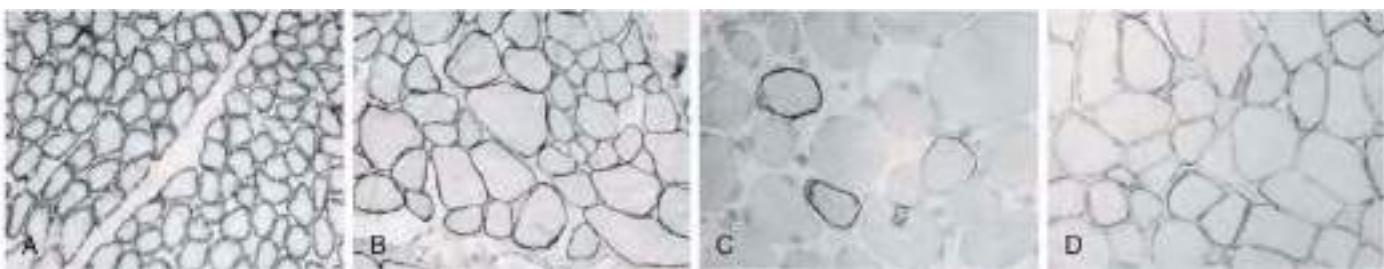
la secuenciación de nueva generación. Si el análisis genético sigue siendo negativo para una mutación en el gen de la distrofina, pero la sospecha es alta por las características clínicas y los niveles de CK en suero, entonces, la biopsia muscular con inmunohistoquímica de distrofina puede ser útil. Mediante técnicas inmunohistoquímicas sobre las preparaciones de músculo congelado se pueden detectar diferencias de la gran molécula de distrofina entre el dominio del bastón carboxilo-terminal (que se fija al sarcolema) y el dominio N terminal o amino-terminal (que se fija al miofilamento de actina), y se puede orientar el pronóstico del curso clínico como enfermedad de Duchenne o de Becker. Se producen formas clínicas más graves cuando la molécula de distrofina se trunca a nivel del carboxilo-terminal que cuando se trunca en el amino-terminal. También puede determinarse la cantidad de distroglicanos y de otras proteínas regionales sarcolémicas, como la merosina y los sarcoglicanos, que pueden estar disminuidos de forma secundaria. Se podrían realizar más pruebas genéticas, que pueden incluir la secuenciación de ARN del músculo para intentar identificar una mutación que altere el splicing (p. ej., una que pueda no identificarse en la secuenciación de nueva generación).

La **biopsia muscular** es diagnóstica y muestra cambios característicos (figs. 627.2 y 627.3). Entre los cambios miopáticos se incluyen proliferación del tejido conjuntivo endomisial, fibras musculares con degeneración y regeneración diseminadas, focos de infiltrados de células inflamatorias mononucleares como reacción a la necrosis de las fibras musculares, cambios leves de la arquitectura en fibras musculares todavía funcionales y muchas fibras densas. Estas fibras hipercontraídas probablemente derivan de la necrosis segmentaria a otro nivel, lo que permite la entrada de calcio por el lugar de ruptura de la membrana sarcolémica y desencadena una contracción de toda la longitud de la fibra muscular. Las calcificaciones en las fibras musculares se correlacionan con un déficit secundario de β-distroglucano.

La decisión de realizar la biopsia muscular para establecer el diagnóstico en ocasiones presenta problemas. Cuando existen antecedentes familiares de la enfermedad, particularmente en el caso de un hermano afectado cuyo diagnóstico ha sido confirmado, un paciente con características clínicas típicas de DMD y altas concentraciones de CK sérica probablemente no necesita ser sometido a biopsia. El resultado de las pruebas genéticas (análisis de la delección/duplicación del gen de la distrofina y secuenciación) también puede influir en la decisión de realizar la biopsia muscular. Cuando se trata del primer caso en una familia, incluso cuando las características clínicas son típicas, se requiere confirmación diagnóstica para asegurarse de que no existe otra miopatía que simule una DMD. Los músculos más frecuentemente biopsiados son el vasto lateral y el gastrocnemio.

### ETIOLOGÍA GENÉTICA Y PATOGENIA

A pesar de la herencia recesiva ligada al cromosoma X, en la DMD, aproximadamente el 30% de los casos presentan nuevas mutaciones o de novo, y la madre no es portadora. El estado de portadora en la mujer generalmente no se manifiesta por debilidad muscular, pero debido a la inactivación sesgada del cromosoma X, alrededor del 8% de las mujeres portadoras *manifiestan* cierta debilidad, aunque típicamente es más leve de la que se observa en varones. Estas mujeres sintomáticas se explican por la hipótesis de Lyon,



**Fig. 627.3** Demostración de distrofina mediante técnicas inmunohistoquímicas en las biopsias musculares de un varón recién nacido a término sano (**A**), un niño de 10 años con distrofia muscular de cinturas (**B**), un niño de 6 años con distrofia muscular de Duchenne (**C**) y un niño de 10 años con distrofia muscular de Becker (**D**). En condiciones normales, y también en las distrofias musculares no ligadas al cromosoma X en las que no está afectada la distrofina, la membrana sarcolémica de cada fibra se tiñe intensamente, incluyendo la de las fibras atroféricas e hipertróficas. En la distrofia de Duchenne, la mayoría de las fibras musculares no expresan distrofina detectable, pero algunas fibras aisladas conocidas como fibras recuperadas muestran una inmunotinción casi normal. En la distrofia muscular de Becker, la molécula de distrofina anormal se expresa como una tinción más débil del sarcolema, cuya reactividad varía no solo entre las fibras musculares, sino también a lo largo de la circunferencia de cada fibra ( $\times 250$ ).

según la cual el cromosoma X normal se inactiva y el que presenta la delección del gen se encuentra activo (v. cap. 97). El cuadro clínico completo de DMD se ha observado en varias mujeres con síndrome de Turner, en las que el único cromosoma X debe portar la delección del gen Xp21.

El estado de portadora asintomática de DMD se asocia a valores séricos elevados de CK en el 50% de los casos. El incremento generalmente se encuentra en el nivel de cientos o unos pocos miles de unidades, pero no alcanza los valores extremos observados en los varones afectados. Las mujeres prepúberales que son portadoras de DMD también tienen valores séricos elevados de CK, con niveles más altos a los 8-12 años de edad. Si la madre de un varón afectado tiene niveles normales de CK, es improbable que su hija pueda ser identificada como portadora mediante la determinación de la CK. La biopsia muscular de las mujeres portadoras sospechosas puede detectar un 10% adicional en el que la CK sérica no está elevada; el diagnóstico genético específico utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en sangre periférica es definitivo. Cerca del 40% de las mujeres portadoras pueden presentar miocardiopatía o fibrosis (como se ha observado en las pruebas de imagen cardíacas de estas mujeres), incluso en ausencia de debilidad del músculo esquelético.

El gen ubicado en el locus Xp21.2 codifica una proteína citoesquelética de 427 kDa conocida como *dystrophin*. Este gen contiene 79 exones de secuencia codificante y 2,5 Mb de ADN. Esta proteína subsarcolémica se fija a la membrana sarcolémica sobre las bandas A y M de las miofibrillas y consta de cuatro regiones o dominios diferentes: el dominio amino-terminal contiene 250 aminoácidos y se relaciona con el lugar de unión de la N-actina a la  $\alpha$ -actinina; el segundo dominio es el más grande, con 2.800 aminoácidos, y contiene muchas repeticiones que le dan una forma característica de bastón; un tercer dominio rico en cisteína se relaciona con la terminación carboxilo de la  $\alpha$ -actinina; y el último dominio carboxilo-terminal de 400 aminoácidos es específico de la *dystrophin* y de una proteína relacionada con la *dystrophin* codificada por el cromosoma 6. La ausencia de *dystrophin* en el sarcolema altera el citoesqueleto de la membrana y produce de forma secundaria la pérdida de otros componentes del citoesqueleto.

Los defectos moleculares en las distrofinopatías son de varios tipos: delecciones intragénicas, duplicaciones o mutaciones puntuales de nucleótidos. Cerca del 65% de los pacientes tienen delecciones; en torno al 10% muestran duplicaciones, y otro 10% aproximadamente presentan mutaciones puntuales o reajustes más pequeños. En menos del 1% de los casos, una mutación intrónica profunda puede conducir a una alteración del splicing y, por tanto, puede afectar el marco de lectura. La localización o el tamaño de la anomalía intragénica no siempre se correlaciona bien con la gravedad fenotípica; tanto en la forma de Duchenne como en la de Becker, las mutaciones se encuentran principalmente cerca de la mitad del gen, lo que implica delecciones en las regiones de los exones comprendidos entre 45 y 55. Las variaciones fenotípicas o clínicas se explican por la alteración del código de lectura de la transcripción del ARNm, que da lugar a moléculas de *dystrophin* inestables y truncadas y a la forma clásica grave de DMD; las mutaciones que preservan el código de lectura permiten la traducción de secuencias de codificación que producen una *dystrophin* semifuncional, lo que se expresa clínicamente como una DMB. Una forma incluso más leve de comienzo en el adulto, anteriormente conocida como **miopatía del cuádriceps**, también está causada por una molécula anormal de *dystrophin*. El espectro clínico de las distrofinopatías no solo incluye las formas clásicas de Duchenne y de

Becker, sino que varía desde una distrofia muscular neonatal grave hasta niños asintomáticos con una elevación persistente de los niveles séricos de CK superior a 1.000 UI/l.

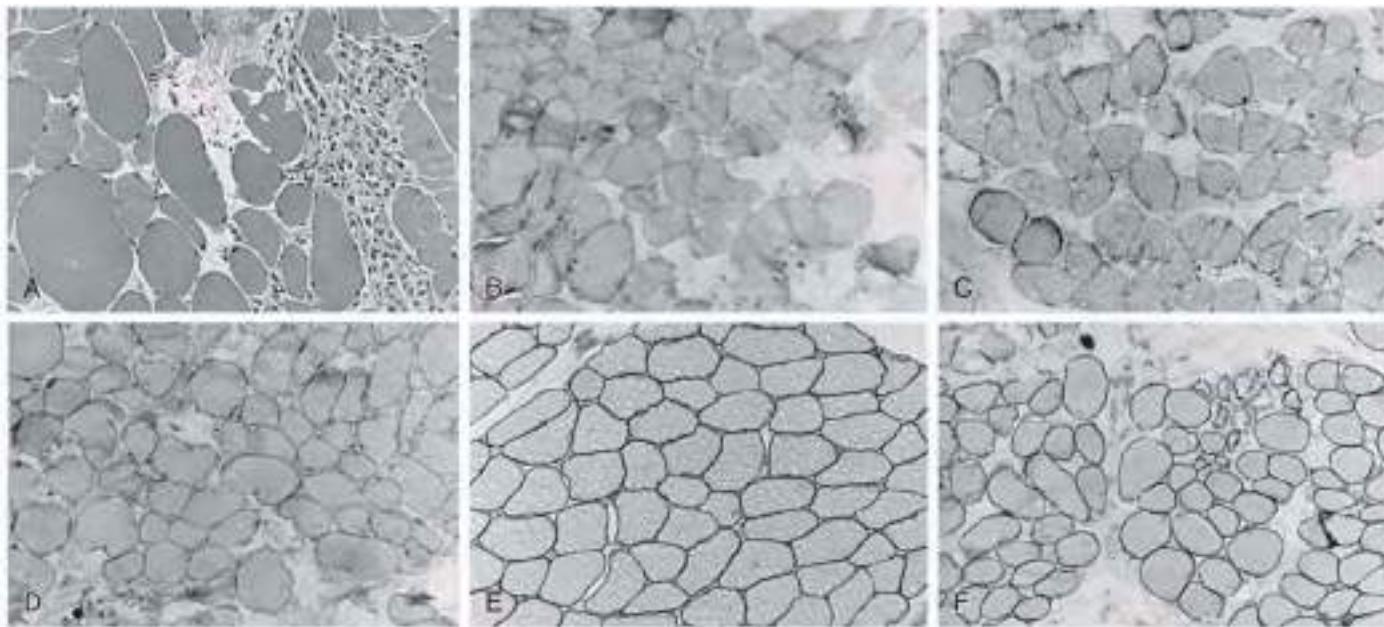
El análisis de la proteína *dystrophin* requiere una biopsia muscular y se muestra mediante la prueba Western blot o en preparaciones tisulares mediante métodos inmunohistoquímicos con sueros antidistrofina, utilizando la fluorescencia o la microscopía óptica (v. fig. 627.3). En la DMD clásica se encuentran niveles <3% del valor normal; en la distrofia muscular de Becker, el peso muscular de la *dystrophin* está reducido un 20-90% respecto al normal en el 80% de los pacientes; en el 15% de ellos, la *dystrophin* tiene un tamaño normal, aunque está reducida en cantidad, y el 5% tienen una proteína anormalmente grande debido a la presencia de excesivas duplicaciones o repeticiones de codones. La inmunorreactividad selectiva de las diferentes partes de la molécula de *dystrophin* en las secciones del material de biopsia muscular distingue las formas de Duchenne y de Becker (fig. 627.4). La visualización de estas delecciones y duplicaciones también puede hacerse a partir de muestras de sangre mediante la prueba rápida de PCR, que identifica hasta un 98% de las delecciones mediante la amplificación de 18 exones, aunque no puede detectar las duplicaciones. El diagnóstico puede, por tanto, confirmarse a nivel molecular en el material de la biopsia muscular o en sangre periférica, aunque un tercio de los varones con distrofia de Duchenne o de Becker pueden tener una prueba de PCR falsamente negativa en sangre; todos los casos de distrofinopatía pueden detectarse mediante biopsia muscular.

Los mismos métodos de análisis del ADN en las muestras sanguíneas pueden aplicarse para la detección de portadoras en las mujeres de riesgo en la familia, como hermanas y primas, y para determinar si la madre es portadora o si se produjo una nueva mutación en el embrión. El diagnóstico prenatal es posible desde la semana 12 de gestación a partir de muestras de las vellosidades coriónicas para el análisis del ADN mediante Southern blot o PCR; en casos de fetos con DMD abortados, el músculo muestra una tinción anormal de *dystrophin* por inmunohistoquímica.

## TRATAMIENTO

Actualmente no existe tratamiento curativo para esta enfermedad. Hasta el momento, la base del manejo de la DMD ha sido el tratamiento de soporte y la atención preventiva. Puede hacerse mucho para tratar las complicaciones y mejorar la calidad de vida de los niños afectados.

Se ha demostrado que los glucocorticoides (prednisona o deflazacort) disminuyen la pérdida de la fuerza muscular y aumentan el tiempo que el paciente mantiene una deambulación independiente, y pueden tener beneficios adicionales en la progresión de la escoliosis. El inicio de los esteroides está indicado cuando un niño alcanza una meseta en el desarrollo y/o una regresión en el desarrollo motor en comparación con sus compañeros. Esto generalmente ocurre entre los 4 y 6 años de edad. Las dosis recomendadas son 0,75 mg/kg/día de prednisona o 0,9 mg/kg/día de deflazacort. Los protocolos alternativos para la administración de esteroides incluyen la dosificación solo durante el fin de semana, regímenes de días alternos o regímenes de 10 días de tratamiento y 10 días de descanso; el régimen diario ha sido el régimen preferido, sobre la base de estudios comparativos. Las complicaciones a largo plazo incluyen aumento de peso, osteoporosis, retraso de la pubertad, retraso del crecimiento, acné, intolerancia a la glucosa



**Fig. 627.4** Biopsia del músculo cuádriceps femoral de un niño de 4 años con distrofia muscular de Becker. **A**, Las fibras musculares varían considerablemente de tamaño; se observan tanto fibras atróficas como hipertróficas. A la derecha existe una zona de degeneración y necrosis con infiltración de macrófagos, similar a la distrofia muscular de Duchenne (hematoxilina-eosina,  $\times 250$ ). La inmunorreactividad con anticuerpos dirigidos contra la molécula de distrofina en el dominio del bastón (**B**), carboxilo-terminal (**C**) y amino-terminal (**D**) muestra en todos los casos una expresión deficitaria de distrofina, pero no totalmente ausente; la mayoría de las fibras conservan algo de distrofina en todas las zonas del sarcólema, pero no alrededor de toda su circunferencia en la sección transversal. Otra posibilidad es que haya una tinción más débil de distrofina comparada con el músculo control incubado simultáneamente de otro niño sano de edad similar (**E**). **F**, La expresión de merosina es normal en este paciente con distrofia de Becker, tanto en las fibras musculares grandes como pequeñas, y está ausente solo en las fibras con necrosis intensa. Compárese con la distrofia muscular de Duchenne clásica ilustrada en las figuras 627.3C y 627.8.

y cataratas. Dadas las mejoras con los esteroides en las habilidades motoras, así como potencialmente en la salud pulmonar, ortopédica y cardiaca, se recomiendan para niños con DMD.

Exondys51 (eteplirsen) es un oligonucleótido antisentido que omite el exón 51 que se une al ARN y salta sobre el exón defectuoso, restaura el marco de lectura y produce, así, una proteína distrofina más corta pero potencialmente funcional. Esto solo se aplica a pacientes con mutaciones susceptibles de esta reparación (~13% de los pacientes). Se administra como una infusión intravenosa semanal. El ataluren permite la lectura de codones de parada prematuros (10-15% de los pacientes) de una mutación sin sentido, lo que resulta en la producción de una distrofina funcional. Puede tener beneficios en pacientes con cierto nivel de progresión de la enfermedad. La omisión de exones adicionales y estrategias de reemplazo de genes se encuentran actualmente en ensayos clínicos.

El **manejo cardíaco** inicialmente incluye inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina o betabloqueantes. Otros agentes utilizados son los antagonistas de la aldosterona (p. ej., aldactona o eplerenona). El momento óptimo para el inicio de los medicamentos cardíacos está bajo revisión continua; aunque la mayoría inician el tratamiento cardíaco de manera clásica cuando se produce una caída en la fracción de eyeción del ventrículo izquierdo a <55%, algunos centros abogan por el inicio del tratamiento antes de que se detecten las alteraciones del ecocardiograma. Esto se basa en datos más recientes que muestran en la RM cambios en el corazón que preceden a las alteraciones del ecocardiograma y un efecto potencialmente cardioprotector con agentes como los inhibidores de la ECA. Debido a los riesgos potenciales de reacciones de hipertermia hiperpotasémica o maligna a la anestesia, se recomienda evitar agentes como anestésicos inhalados o relajantes musculares.

Las **infecciones pulmonares** deben tratarse inmediatamente. Los pacientes deben evitar el contacto con niños que tienen infecciones respiratorias u otras enfermedades contagiosas. Se deben administrar las vacunas habituales y la vacuna frente al virus de la gripe. Cuando se sospechan trastornos respiratorios del sueño, los pacientes deben someterse a estudios de sueño y se debe considerar el uso de BiPAP. Los dispositivos adicionales, como un dispositivo de asistencia para la tos, la succión y las terapias nebulizadas pueden ayudar en la limpieza de las vías aéreas a medida que se desarrolla debilidad al toser.

Es importante mantener un buen **estado nutricional**. La DMD no es una enfermedad por déficit vitamínico y deben evitarse las dosis excesivas

de vitaminas. La ingesta adecuada de calcio es importante para minimizar la osteoporosis en los niños confinados a una silla de ruedas. Sin embargo, debido al uso crónico de corticoesteroides combinado con la pérdida de la deambulación, los niños con DMD tienen un mayor riesgo de osteopenia y osteoporosis, lo que los pone en mayor riesgo de fracturas, incluso con lesiones o caídas menores. Las exploraciones de DEXA deben realizarse en pacientes con DMD y los niveles de vitamina D deben optimizarse. Algunos pacientes con baja densidad ósea pueden requerir terapias adicionales como el pamidronato. Debido a la disminución del gasto calórico en niños no ambulantes y al uso de corticoesteroides, estos pacientes tienden a comer excesivamente y a aumentar de peso. La obesidad disminuye la capacidad funcional del paciente con miopatía, porque parte de la limitada reserva de fuerza muscular se consume en movilizar el peso del exceso de tejido adiposo subcutáneo. Puede ser necesario instaurar restricciones dietéticas bajo supervisión.

La **fisioterapia** retrasa pero no siempre previene las contracturas. En ocasiones, las contracturas pueden ser útiles para la rehabilitación funcional. Por ejemplo, si las contracturas evitan la extensión del codo más allá de 90 grados y los músculos del miembro superior no tienen fuerza suficiente para superar la gravedad, las contracturas del codo son funcionalmente beneficiosas para fijar el brazo elevado y permitir al paciente comer y escribir. La corrección quirúrgica de la contractura del codo puede ser técnicamente factible, pero el resultado puede ser contraproducente. Los métodos de estiramiento y fortalecimiento pueden ser útiles según la ubicación de la contractura y su nivel de gravedad. Las intervenciones quirúrgicas deben considerarse con precaución y con el visto bueno del neurólogo, fisioterapeuta y/o especialistas en medicina física y rehabilitación involucrados en el cuidado del niño. La fisioterapia contribuye poco a reforzar los músculos porque los pacientes generalmente ya están utilizando toda su reserva para la función diaria y el ejercicio no puede fortalecer más los músculos afectados. En realidad, el ejercicio excesivo puede acelerar el proceso de degeneración de las fibras musculares.

Debería mantenerse una vigilancia especial en la observación de una escoliosis progresiva, la cual debería ser tratada pronto por ortopedas utilizando fijadores externos o corsés, y, en alguna ocasión, por cirujanos. La escoliosis progresiva una vez el paciente pierde la deambulación independiente.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 627.2 Distrofia muscular de Emery-Dreifuss/laminopatías

Diana X. Bharucha-Goebel

La distrofia muscular de Emery-Dreifuss es una forma de distrofia muscular causada por mutaciones que afectan a proteínas de envoltura nuclear. Primero se describió como un raro trastorno recesivo ligado al X causado por mutaciones en el gen *EMD* que codifica la emerina. El locus habitual de su alteración genética asociada se encuentra en el brazo largo de la gran región Xq28, que incluye otras mutaciones que causan la miopatía miotubular, la adrenoleucodistrofia neonatal y la forma Bloch-Sulzberger de la incontinencia pigmenti; se encuentra alejado del gen de la DMD en el brazo corto del cromosoma X. Posteriormente se encontraron *mutaciones dominantes* en el gen *LMNA* ubicado en el cromosoma 1q21 que codifica la proteína de envoltura nuclear A/C en pacientes afectados de ambos性. Esta forma puede manifestarse tanto como una distrofia muscular congénita o como una con un inicio posterior en la adolescencia o en la edad adulta, y representa un amplio espectro fenotípico. Además de las manifestaciones motoras, que son variables, también existe el riesgo de muerte súbita por fibrilación ventricular, que en algunos casos puede ocurrir incluso en la infancia.

Las manifestaciones clínicas varían desde una distrofia muscular congénita con debilidad grave, insuficiencia respiratoria y contracturas desde la infancia, o niños con debilidad y un *síndrome de caída de la cabeza* hasta las formas EDMD más clásicas. En las formas EDMD de inicio en la infancia, los síntomas pueden comenzar entre los 5 y los 15 años de edad, pero muchos pacientes sobreviven hasta la edad adulta tardía debido a la lenta progresión del curso de la enfermedad. No aparece seudohipertrofia de los músculos. Las contracturas de los codos, los tobillos, y los músculos extensores del cuello se desarrollan precozmente y los músculos presentan atrofia, con una distribución escapulohumeroperoneal. No existe típicamente debilidad muscular facial; esta enfermedad se distingue por ello clínicamente de los síndromes escapulohumeral y escapuloperoneal autosómicos dominantes de origen neurogénico. No hay miotonía. La función intelectual es normal. La *miocardiopatía dilatada* es grave y con frecuencia es la causa de la muerte, con más frecuencia por defectos de la conducción y fibrilación ventricular súbita que por insuficiencia cardiaca intratable. El ictus es otra complicación, secundaria a las arritmias cardíacas. La insuficiencia respiratoria es más grave en las formas tempranas y puede requerir ventilación mecánica, especialmente en los pacientes con inicio congénito grave. El valor de la CK sérica está solo elevado entre ligera y moderadamente, lo que permite diferenciar esta enfermedad de otras distrofias musculares recesivas ligadas al cromosoma X.

En la biopsia muscular se observan necrosis de las fibras musculares y fibrosis endomisial inespecíficas. La presencia de muchas fibras centronucleares y de atrofia histoquímicamente selectiva de las fibras musculares tipo I puede causar confusión con la distrofia miotónica.

### GENÉTICA

El gen defectivo en la forma ligada al cromosoma X se denomina *EMD* o *EDMD* y codifica una proteína, la emerina. En contraposición a otras distrofias en las que el gen defectivo se expresa en la membrana sarcoleámica, la emerina se expresa en la membrana nuclear interna; esta proteína estabiliza la membrana nuclear frente a los mecanismos de estrés que ocurren durante la contracción muscular. Interactúa con los genes *nesprina-1* y *nesprina-2*, fundamentales para la integridad de la membrana nuclear interna. En aproximadamente el 25% de los casos se produce una delección completa de *EDMD*, que es el resultado de una inversión en la región Xq28. La ausencia total de emerina se demuestra tanto por Western blot como por inmunoreactividad en secciones tisulares. Otro gen, *LMNA*, en el locus 1q21, está ligado a la envoltura nuclear y codifica laminas A y C, lo que a veces se denomina *laminopatía*. Esta mutación genética produce un fenotipo clínico similar a los defectos de *EMD*, excepto que están afectados ambos sexos y se transmite tanto como un rasgo autosómico dominante como recesivo. La mayoría de las delecciones de *EMD* son mutaciones nulas, mientras que más del 80% de las alteraciones de *LMNA* se deben a mutaciones de cambio de sentido y el resto son mutaciones sin sentido o de cambio del marco de lectura. También puede haber mutaciones en la proteína desmina, que puede expresarse de forma anómala en la biopsia muscular. Las mutaciones homocigóticas sin sentido en estos genes de *lamina A/C* son letales debido a trastornos de conducción y miocardiopatía. Todavía hay muchos pacientes con un fenotipo clínico de *EDMD*, donde el defecto genético subyacente sigue siendo desconocido.

### DIAGNÓSTICO

En los casos sospechosos, puede demostrarse la deficiencia de emerina no solo en la biopsia muscular mediante técnicas inmunorreactivas y de Western blot sino también en diversos tejidos, incluidos linfocitos circulantes en la sangre periférica, células exfoliadas de la mucosa bucal y fibroblastos cutáneos. La emerina está ausente en proporciones variables en mujeres portadoras. La histología muscular en pacientes con *LMNA* es típicamente *inespecífica* con cambios distroficos o miopáticos leves, con variabilidad en el tamaño de la fibra, aumento en el tejido conectivo y fibras necróticas. También están disponibles los test genéticos de los genes específicos. Se debería llevar a cabo una evaluación cardíaca cuidadosa en los pacientes, que incluya un electrocardiograma, un ecocardiograma y al menos una monitorización con Holter durante 24 horas. Deberían medirse los niveles de CK porque pueden estar moderadamente elevados; aunque es inespecífico, aporta un valor basal para comparar con mediciones futuras. La RM de los músculos del glúteo y de las extremidades inferiores puede ser útil, particularmente en las mutaciones de *LMNA*. El EMG no da un diagnóstico definitivo, aunque aporta una serie de medidas para seguir la progresión de la miopatía. La biopsia muscular es diagnóstica desde el inicio de los síntomas. En el diagnóstico diferencial, el síndrome similar al de Emery-Dreifuss con contracturas articulares, debilidad leve y síntomas cardíacos de comienzo tardío es producido por mutaciones en *FHL1* de la *miopatía miofibrilar*, aunque están ausentes los cuerpos reducidos.

El tratamiento debe ser de soporte, con especial atención a los defectos de la conducción cardíaca, que pueden requerir medicación o un marcapasos. En el momento actual se pueden implantar desfibriladores automáticos, que pueden prevenir la muerte súbita en algunos pacientes con distrofia muscular de Emery-Dreifuss. En pacientes con arritmias cardíacas o una disminución grave de la función ventricular izquierda puede haber un mayor riesgo de eventos tromboembólicos, y pueden considerarse medicamentos antitrombóticos. La atención pulmonar debe incluir la monitorización con pruebas de función pulmonar (PFT), así como la vigilancia de los trastornos respiratorios del sueño si está clínicamente indicada. El manejo ortopédico, el uso de dispositivos ortopédicos o la fisioterapia para tratar de minimizar o ralentizar la tasa de progresión de las contracturas pueden ser beneficiosos.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 627.3 Distrofia muscular miotónica

Diana X. Bharucha-Goebel

La distrofia miotónica es la segunda distrofia muscular más frecuente en Norteamérica, Europa y Australia, con una incidencia que varía de 1:20.000 a 1:100.000 en la población general. Se hereda como rasgo autosómico dominante. La *distrofia miotónica clásica (tipo 1)* (DM1; o enfermedad de Steinert) está causada por la expansión de un trinucleótido CTG en el cromosoma 19q13.3, en la región 3' no codificante de *DMPK*, el gen que codifica una serina-treonina proteína cinasa. El *tipo 2* (DM2) se asocia con la expansión inestable de una repetición inestable del tetranucleótido CCTG en el cromosoma 3q21 en un intrón del gen de la proteína 9 captadora de zinc. Se ha identificado una tercera *forma tardía* (DM3) en el locus 15q21-q24.

La distrofia miotónica es un ejemplo de defecto genético que origina una disfunción en múltiples sistemas orgánicos. No solo se ve afectado gravemente el músculo estriado, sino que también están implicados los músculos lisos del tracto digestivo y del útero, está alterada la función cardíaca y los pacientes tienen múltiples y variables endocrinopatías, inmunodeficiencias, cataratas, facies dismórfica, afectación cognitiva y otras alteraciones neurológicas.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La DM1 se hace sintomática a cualquier edad, aunque la DM2 raramente se expresa en la lactancia o en la infancia temprana. En la forma clínica habitual, *excluyendo la forma neonatal grave*, los lactantes con DM1 pueden parecer casi normales al nacer o bien presentar ya atrofia facial e hipotonía como una manifestación precoz de la enfermedad. El aspecto facial es característico y consiste en un labio superior con forma de V invertida, mejillas finas y músculos temporales hundidos y cóncavos (*fig. 627.5*). La cabeza puede ser estrecha y el paladar es ojival, porque la debilidad de los músculos temporales



**Fig. 627.5** A. Niña de 6 años con distrofia miotónica congénita con 1.975 repeticiones de citosina-timina-guanina (CTG) en el gen *DMPK*. Muestra una facies alargada característica, ptosis izquierda y boca abierta (carpa) con maloclusión dental. La cicatriz de traqueotomía es evidencia de dificultad respiratoria severa que requiere intubación al momento del nacimiento. B. Recién nacido con distrofia miotónica congénita, también con boca abierta, boca abajo y postura de rana de las extremidades inferiores. C. Recién nacido con distrofia miotónica congénita con dificultad respiratoria severa y artrogriposis (A, De Konsman C: Hypotonia, weakness, stroke. En Kriegman RM, Lye PS, Bordoni BJ, et al [eds]: Nelson symptom-based diagnosis, Philadelphia, 2018, Elsevier, 2018, Fig. 29.16. B, De Johnston H: The floppy weak infant revisited, Brain Dev 25:155-158, 2003; C, De Echenne B, Bassez G: Congenital and infantile myotonic dystrophy, Handbook Clin Neurol 113:1387-1393, 2013.)

y pterigoideos durante la vida fetal tardía evita que se ejerzan fuerzas laterales suficientes sobre la cabeza y la cara en desarrollo.

En la DM1, la debilidad a menudo es leve en los primeros años (forma de inicio en la infancia), o incluso puede no ser evidente hasta la adolescencia o la edad adulta temprana (forma de inicio clásica/adulta). Evolutivamente se produce atrofia progresiva de los músculos distales, que afecta particularmente a los músculos intrínsecos de las manos. Las eminencias tenar e hipotenar se encuentran aplanas, y la atrofia de los músculos interóseos dorsales crea un surco profundo entre los dedos. También se atrofian los músculos dorsales del antebrazo y los músculos del compartimento anterior de la parte inferior de las piernas. La lengua es fina y atrófica. La atrofia de los esternocleidomastoides produce un contorno alargado, fino y cilíndrico del cuello. Los músculos proximales también pueden finalmente atrofiarse y aparecen escápulas aladas. La dificultad para subir escaleras y el signo de Gowers son progresivos. Los reflejos de estiramiento muscular generalmente son normales.

La distribución distal de la atrofia muscular en la distrofia miotónica es una excepción a la regla general de que las miopatías tienen un patrón proximal y las neuropatías un patrón distal de distribución. En la distrofia miotónica, la atrofia y la debilidad muscular progresan durante la infancia y la adolescencia y continúan en la vida adulta. Es raro que los pacientes con distrofia miotónica pierdan la capacidad de caminar incluso tardíamente durante la vida adulta, aunque pueden requerir ortesis para estabilizar los tobillos.

La miotonía, un hallazgo característico que comparten pocas miopatías, no aparece en la lactancia y generalmente no es evidente clínica ni incluso electromiográficamente hasta aproximadamente los 5 años de edad. Excepcionalmente, algunos pacientes pueden presentarla a los 3 años de edad. La miotonía es una relajación muy lenta del músculo tras la contracción, independientemente de si la contracción es voluntaria o es inducida por un reflejo de estiramiento o una estimulación eléctrica. Durante la exploración física, la miotonía puede visualizarse pidiendo al paciente que apriete los puños y después abra las manos rápidamente (miotonía por prensión; fig. 627.6), puede inducirse golpeando la eminencia tenar con un martillo de percusión de goma (miotonía por percusión), y puede detectarse observando el movimiento involuntario del pulgar a través de la palma de la mano. La miotonía también puede visualizarse en la lengua presionando el borde de un depresor de madera contra su superficie dorsal y observando un canal profundo que luego desaparece lentamente. La gravedad de la miotonía no es necesariamente paralela al grado de debilidad muscular,



**Fig. 627.6** Al paciente se le pidió que apretara ambas manos durante varios segundos y que luego relajara bruscamente los puños: pasaron varios segundos hasta que pudo lograr una relajación completa; es una exploración conocida como miotonía de prensión. (De Hughes BN, Hogue JS, Hsieh DT: Grip and percussion myotonia in myotonic dystrophy type 1, J Pediatr 164:1234, 2014.)

y los músculos con más debilidad con frecuencia tienen solo una mínima miotonía. La miotonía no es un espasmo muscular doloroso. El dolor y la fatiga musculoesqueléticos se informan con bastante frecuencia en pacientes con distrofia miotónica.

El **habla** de los pacientes con distrofia miotónica con frecuencia muestra dificultades para la articulación y es disártrica debido a la afectación de los músculos de la cara, la lengua y la faringe. Tanto la miotonía como la debilidad pueden provocar dificultades en el habla y la deglución de los pacientes. En ocasiones hay dificultades para la deglución y los pacientes más gravemente afectados tienen riesgo de sufrir neumonía por aspiración. En ocasiones se observa oftalmoplejía externa incompleta como consecuencia de la debilidad de la musculatura extraocular.

Debido a la afectación de la musculatura lisa del **tracto gastrointestinal** se produce un enlentecimiento del vaciamiento gástrico, una disminución del peristaltismo y estreñimiento. Algunos pacientes tienen encopresis por debilidad del esfínter anal. Las mujeres con distrofia miotónica pueden tener contracciones uterinas ineficaces o anormales durante el parto.

A diferencia de la mayoría de las distrofias musculares, la **afectación cardíaca** suele manifestarse como bloqueo cardíaco en el sistema de conducción de Purkinje y arritmias (y muerte súbita) más que como miocardiopatía. Las taquiarritmias auriculares y ventriculares también han dado lugar a muertes súbitas en adultos y niños mayores.

Las **anomalías endocrinas** implican muchas glándulas y aparecen en cualquier momento durante la evolución de la enfermedad, de modo que debe hacerse una revisión del estado endocrinológico anualmente. El hipotiroidismo es frecuente, mientras que el hipertiroidismo es excepcional. La insuficiencia suprarrenal puede producir una crisis addisoniana, incluso en la lactancia. La diabetes mellitus es frecuente en pacientes con distrofia miotónica; algunos niños tienen un trastorno de la liberación de insulina en lugar de una producción deficitaria de la misma. El inicio de la pubertad puede ser precoz o, más a menudo, tardío. La atrofia testicular y el déficit de testosterona son frecuentes en adultos y son responsables de una elevada incidencia de infertilidad masculina. La atrofia ovárica es rara. La alopecia frontal también es característica en varones afectados; con frecuencia comienza en la adolescencia.

Las **deficiencias inmunológicas** son frecuentes en la distrofia miotónica. El nivel plasmático de inmunoglobulina G es con frecuencia bajo.

En la distrofia miotónica se observan con frecuencia **cataratas**. Pueden ser congénitas o comenzar en cualquier momento durante la infancia o la vida adulta. Las cataratas precoces se detectan solo mediante exploración con lámpara de hendidura; se recomienda la evaluación periódica por un oftalmólogo. Los potenciales evocados visuales con frecuencia son anormales en los niños con distrofia miotónica y no están relacionados con las cataratas. Estas generalmente no suelen producir alteraciones visuales.

Aproximadamente la mitad de los pacientes con distrofia miotónica tienen **deterioro intelectual**, pero el retraso mental grave es raro. El resto tienen una inteligencia media o en ocasiones por encima de la media. La epilepsia no es frecuente. La afectación cognitiva y el retraso mental pueden deberse a la acumulación del ARNm mutado de *DMPK* y al producto de la traducción del ARN aberrante en las neuronas corticales cerebrales. Existe una incidencia de autismo mayor de la esperada en niños con DM1.

Un pequeño número de lactantes nacidos de madres con distrofia miotónica sintomática padecen una **forma congénita** grave de distrofia miotónica (v. fig. 627.5). Hasta el momento, todos los pacientes con la forma congénita grave de la enfermedad han sido del tipo DM1. Los síntomas pueden presentarse prenatalmente con polihidramnios y disminución de los movimientos fetales. Al nacer, los pacientes suelen presentar hipotonía marcada, dificultades respiratorias o insuficiencia respiratoria y dificultades de alimentación, y pueden tener manifestaciones ortopédicas adicionales, como deformidades del pie equino varo o contracturas congénitas más extensas (artoartritis congénita múltiple). La atrofia facial es notable. Algunos lactantes requieren nutrición enteral o ventilación asistida por debilidad de los músculos respiratorios o por apnea. Aquellos que precisan ventilación mecánica durante menos de 30 días frecuentemente sobreviven, mientras que los que precisan ventilación más prolongada tienen una tasa de mortalidad de un 25% y una menor probabilidad de supervivencia sin ventilador. Los niños que precisan ventilación mecánica durante menos de 30 días tienen un mejor desarrollo motor y del lenguaje y mayores aptitudes en su vida cotidiana que los que requieren una ventilación más prolongada. Uno o ambos hemidiaphragmas pueden estar afectados. El abdomen se distiende por el gas gástrico e intestinal debido al escaso peristaltismo ocasionado por la debilidad del músculo liso. La distensión abdominal compromete aún más la respiración. La incapacidad para el vaciamiento rectal puede complicar el problema. La miotonía generalmente no está presente en forma congénita durante el período neonatal, pero puede estar presente en la infancia (generalmente después de los 5 años de edad).

### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El EMG miotónico clásico no se detecta en los lactantes, pero puede encontrarse en los niños preescolares que comienzan a caminar o durante el inicio de la edad escolar. Los niveles séricos de CK y otras enzimas musculares pueden ser normales o estar solo ligeramente elevados, del orden de unos cientos de unidades (nunca de miles).

Debe realizarse un ECG al año durante la primera infancia. La ecografía abdominal puede estar indicada en los lactantes afectados para valorar la función diafragmática, y puede ser necesario realizar radiografías de tórax y de abdomen y estudios adicionales para valorar la motilidad gastrointestinal o estudios de deglución.

Debe realizarse una valoración endocrinológica para determinar la función tiroidea y de la corteza suprarrenal y verificar el metabolismo de los hidratos de carbono (prueba de tolerancia a la glucosa). Deben determinarse las inmunoglobulinas y, si es necesario, han de realizarse estudios inmunológicos.

### DIAGNÓSTICO

La prueba diagnóstica primaria es el análisis del ADN en sangre para observar la expansión anormal del triplete CTG o de la repetición CCTG. También se puede realizar el diagnóstico prenatal. La biopsia muscular en los niños mayores muestra muchas fibras musculares con núcleos centrales y una atrofia selectiva de las fibras tipo I, pero las fibras con degeneración generalmente son escasas y están muy diseminadas, y existe poca o ninguna fibrosis del músculo. Las fibras intrafusales de los husos musculares también son anormales. En niños pequeños con la forma común de la enfermedad, la biopsia puede ser normal o, al menos, no mostrar necrosis de las fibras musculares, lo que contrasta con los hallazgos de la DMD. En la forma neonatal grave, la biopsia muscular revela una detención de la maduración en distintas fases del desarrollo en algunos pacientes y desproporción congénita del tipo de fibras musculares en otros. Es probable que la membrana sarcolémica de las fibras musculares no solo tenga propiedades anormales de polarización eléctrica, sino que también sea incapaz de responder a las influencias tróficas de la neurona motora. La biopsia muscular generalmente no es necesaria para el diagnóstico, que en los casos típicos se basa en las manifestaciones clínicas, incluida la historia familiar. La **distrofia miotónica neonatal** que causa artroartritis múltiple y/o hipotonía neonatal grave debe diferenciarse de la amioplasia, de la distrofia muscular congénita con o sin expresión de merosina, de la miastenia grave congénita, de la atrofia muscular espinal y de la artroartritis secundaria a oligohidramnios.

### GENÉTICA

El defecto genético de la distrofia miotónica se localiza en el cromosoma 19 en el locus 19q13. Consiste en una expansión del gen *DM* que codifica una serina-treonina cinasa (*DMPK*), con numerosas repeticiones del codón CTG. Las expansiones pueden ser desde 50 hasta >2.000 repeticiones del triplete, y el tamaño normal de los alelos de este gen oscila entre 5 y 37.

Cuanto mayor sea la expansión, mayor será la gravedad de la expresión clínica; las mayores expansiones se observan en la forma neonatal grave. En raras ocasiones, la enfermedad no se asocia a repeticiones detectables, quizás por una corrección espontánea de una expansión previa, pero este es un fenómeno que todavía no se comprende bien. Otro tipo de distrofia miotónica (miopatía miotónica proximal) es una entidad clínica ligada, al menos, a dos loci cromosómicos diferentes de los de la distrofia miotónica clásica, pero también a un locus que comparte una patogenia única común originada por una mutación del ARNm. Los defectos en el corte y empalme del ARN explican la resistencia a la insulina en la distrofia miotónica, así como la miotonía.

La expresión clínica y genética puede ser diferente entre hermanos o entre un padre y un hijo afectados. En la forma neonatal grave de la enfermedad, la madre es el progenitor transmisor en el 94% de los casos, un hecho no explicado únicamente por la elevada frecuencia de infertilidad masculina. Se han comunicado varios casos de transmisión paterna. El análisis genético revela que estos neonatos afectados suelen tener mayor número de repeticiones del codón CTG que los pacientes con la forma clásica de la enfermedad, independientemente de que el transmisor sea la madre o el padre. La distrofia miotónica con frecuencia muestra un patrón de **anticipación**, de manera que cada generación sucesiva tiene mayor afectación clínica que la generación previa. Está disponible el diagnóstico genético prenatal de la distrofia miotónica.

### TRATAMIENTO

No existe un tratamiento médico específico, pero se pueden tratar las complicaciones cardíacas, endocrinas, gastrointestinales y oculares. La fisioterapia y el tratamiento ortopédico de las contracturas pueden ser beneficiosos en la forma neonatal de la enfermedad. La miotonía puede mejorar con el ejercicio (fenómeno del calentamiento), y evitar temperaturas extremadamente frías puede ser útil. Se debe realizar una vigilancia cardiaca con un electrocardiograma anual, así como estudios Holter y un ecocardiograma cada 2 años. El implante de un marcapasos debe considerarse para el bloqueo cardíaco, y pueden estar indicados los fármacos antiarrítmicos, aunque raramente son necesarios en niños. Se deben abordar los problemas respiratorios; las estrategias de manejo pueden incluir BiPAP, asistencia para la tos y espirometría incentivada.

Se puede disminuir la miotonía y mejorar la función muscular mediante fármacos que aumentan el umbral de despolarización de las membranas musculares, como la mexiletina, la fenitoína, la carbamazepina, la procainamida y el sulfato de quinidina. Estos fármacos también tienen efectos cardiotrópicos; por ello, se debe realizar una evaluación cardiológica antes de prescribirlos. La dosis de fenitoína y de carbamazepina es similar a la utilizada en la epilepsia (v. cap. 611.6); se deben mantener concentraciones séricas de 10-20 µg/ml de fenitoína y de 5-12 µg/ml de carbamazepina. Si la discapacidad del paciente se debe a debilidad muscular más que a la miotonía, estos fármacos no son útiles. La somnolencia excesiva a veces se maneja con metilfenidato o modafinilo. El ejercicio de bajo impacto a moderado puede ser beneficioso para las mialgias.

Las **precauciones anestésicas** deben considerarse teniendo en cuenta las tasas más altas de complicaciones con la anestesia en pacientes con miotonía. Se debe evitar la succinilcolina debido al riesgo de miotonía y, en cambio, se deben usar relajantes musculares no despolarizantes de acción corta que se modifiquen en términos de dosificación por el grado de desgaste muscular. Para la inducción se debe usar una inducción de secuencia rápida modificada para la intubación. Durante la recuperación, la neostigmina debe usarse con precaución y la extubación debe ocurrir cuando el paciente está más despierto. Después de la sedación, los pacientes deben ser monitorizados de cerca debido al riesgo de aspiración.

### OTROS SÍNDROMES MIOTÓNICOS

La mayoría de los pacientes con miotonía tienen una distrofia miotónica. Sin embargo, la miotonía no es específica de esta enfermedad y aparece en otros trastornos más raros.

La **condrodistrofia miotónica (enfermedad de Schwartz-Jampel)** es una enfermedad congénita, poco frecuente, que se caracteriza por hipertrfia y debilidad muscular generalizadas. Las características fenotípicas dismórficas y el aspecto radiológico de los huesos largos recuerdan a la enfermedad de Morquio (v. cap. 107), pero no se detectan mucopolisacáridos anormales. Se acompaña de enanismo, anomalías articulares y blefarofimosis. Algunos pacientes son hijos de padres consanguíneos, lo que sugiere una herencia autosómica recesiva. En algunos casos de enfermedad de Schwartz-Jampel se ha demostrado la deficiencia de una proteína muscular denominada *perlecan*, un gran proteoglicano de heparán sulfato de las membranas basales y el cartílago, que es codificado

**Tabla 627.1** Miopatías relacionadas con el canal de cloro

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	MIOTONÍA AUTOSÓMICA DOMINANTE CONGÉNITA DE THOMSEN	MIOTONÍA GENERALIZADA AUTOSÓMICA RECESIVA DE BECKER
Herencia	Dominante	Recesiva
Defecto genético	Cromosoma 7; mutación en el canal de cloruro del músculo esquelético	Cromosoma 7; mutación en el canal de cloruro del músculo esquelético
Edad de inicio	Lactante o primera infancia	Infancia tardía; ocasionalmente comienza antes o comienza en la adolescencia
Miopatía	Hipertrofia muscular frecuente; sin miopatía, aunque las variantes poco comunes solo desarrollan debilidad	El desgaste muscular ocasional y la debilidad pueden ocurrir tarde; la hipertrofia de los músculos ocurre con frecuencia en las piernas
Miotonía	Rigidez generalizada, especialmente después del descanso; mejora con el ejercicio; miotonía marcada de cierre ocular, pero no miotonía paradójica	Rigidez generalizada, especialmente después del descanso; debilidad transitoria marcada después de una relajación completa durante varios minutos; la miotonía ocurre en los ojos; sin miotonía paradójica
Estímulos desencadenantes	Descanso prolongado o mantenimiento de la postura	Descanso prolongado o mantenimiento de la postura
Tratamiento de los síntomas	Ejercicio; tratamiento antimiotónico (p. ej., mexiletina); el estiramiento del tendón de Aquiles ayuda a prevenir la necesidad de cirugía para alargar el tendón del talón	Ejercicio; especialmente evitando el descanso prolongado; tratamiento antimiotónico (p. ej., mexiletina); la debilidad transitoria no mejora después de la mexiletina

De Moxley III RT, Heatwole C: Channelopathies: myotonic disorders and periodic paralysis. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al (eds): *Swaiman's pediatric neurology*, 6/e, Elsevier, 2018, Philadelphia, Table 151-3.

**Tabla 627.2** Miopatías dependientes de los canales de sodio sin parálisis periódica

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	MIOTONÍA DEL CANAL DE SODIO RESPONDEDO A LA ACETAZOLAMIDA	MIOTONÍA FLUCTUANTE
Herencia	Dominante	Dominante
Defecto genético	Cromosoma 17; mutación en el canal de sodio del músculo esquelético	Cromosoma 17; mutación en el canal de sodio del músculo esquelético
Edad de inicio	Primera década	Primera o segunda década
Miopatía	Rara	Rara, hipertrofia muscular frecuente
Miotonía	Cara, músculos paraespinales, miotonía paradójica de los párpados, extremidades de apoyo; varía en gravedad y a menudo hay dolor con miotonía	Cara, extremidades, párpados; con frecuencia fluctúa en gravedad; especialmente después del ejercicio
Tratamiento de los síntomas	Acetazolamida, mexiletina; evitar la dieta alta en potasio; monitorizar durante y después de la cirugía la rigidez y la rabdomiólisis	Mexiletina; evitar la dieta alta en potasio; monitorizar durante y después de la cirugía la rigidez y la rabdomiólisis

De Moxley III RT, Heatwole C: Channelopathies: myotonic disorders and periodic paralysis. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al (eds): *Swaiman's Pediatric neurology*, 6/e, Elsevier, Philadelphia, 2018, Table 151-4.

por el gen *SJS1* y que puede justificar la hiperexcitabilidad muscular y la condrodisplasia.

El EMG revela una actividad eléctrica continua en las fibras musculares, idéntica a la miotonía o que recuerda mucho a ella. En la biopsia muscular se observan cambios miopáticos inespecíficos que pueden ser mínimos en algunos casos y acusados en otros. El sistema sarcotubular se encuentra dilatado.

La **miotonía congénita (enfermedad de Thomsen)** es un tipo de canalopatía y es el más común de los síndromes de miotonía no distrófica ([tablas 627.1 a 627.4](#)). Se caracteriza por debilidad e hipertrofia muscular generalizada, de forma que los niños afectados recuerdan a los culturistas (apariencia hercúlea). La miotonía es acusada y puede desarrollarse desde los 2-3 años de edad, más precozmente que la distrofia miotónica. La enfermedad es clínicamente estable y aparentemente no progresiva durante muchos años. En la biopsia muscular se objetivan cambios patológicos mínimos, y el EMG muestra miotonía. Se han descrito varias familias con herencia autosómica dominante (enfermedad de Thomsen) o recesiva (enfermedad de Becker, no confundir con la DMB o la DMD). Las mutaciones pueden ser sin sentido, de cambio de sentido o de cambio del marco de lectura. Sin embargo, específicamente, las mutaciones de cambio de sentido que alteran la activación del dímero CLC-1 conducen a las formas heredadas de forma dominante de la enfermedad. Los pacientes con la forma recesiva (enfermedad de Becker) tienden a tener una enfermedad más grave. La forma autosómica dominante y la autosómica recesiva de miotonía congénita han sido localizadas en el mismo locus 7q35. Este gen es importante

para la integridad de los canales de cloruro de las membranas sarcolémicas y de los túbulos T.

La **paramiotonía** es una miotonía relacionada con la temperatura que se agrava con las temperaturas externas frías y mejora con las cálidas. Los pacientes tienen dificultades para nadar en agua fría o caminar si van vestidos inadecuadamente cuando hace frío. La *paramiotonía congénita* (enfermedad de Eulenburg) se debe a un defecto del gen situado en el locus 17q13.1-13.3, el mismo locus identificado en la parálisis periódica hipertotasémica. A diferencia de la miotonía congénita, la paramiotonía es un trastorno del canal de sodio dependiente de voltaje causado por una mutación en la subunidad  $\alpha$ . La distrofia miotónica también es una canalopatía del sodio (v. [tabla 627.3](#)).

En las canalopatías del sodio, el ejercicio produce un aumento de la miotonía, mientras que, en las canalopatías del cloro, el ejercicio la disminuye. Este hecho puede probarse con facilidad durante la exploración pidiendo a los pacientes que cierran los ojos con fuerza y los abran varias veces; esto se vuelve progresivamente más difícil en los trastornos de los canales del sodio y progresivamente más sencillo en los trastornos de los canales del cloro.

Los tratamientos para las miotonias no distróficas incluyen la mexiletina como primera línea (tanto para las miotonías del canal de sodio como del canal de cloruro). Se ha demostrado que la mexiletina mejora la rigidez y disminuye la miotonía de la mano. Otras opciones de tratamiento incluyen carbamazepina, fenitoína y gabapentina.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

Tabla 627.3

Miopatías dependientes de los canales de sodio con parálisis periódica

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	PARAMIOTONÍA CONGÉNITA		PARÁLISIS PERIÓDICA HIPERPOTASÉMICA CON MIOTONÍA
		HIPERPOTASÉMICA CON MIOTONÍA	
Herencia	Dominante	Dominante	Dominante
Defecto genético	Cromosoma 17; mutación en el canal de sodio del músculo esquelético	Cromosoma 17; mutación en el canal de sodio del músculo esquelético	Cromosoma 17; mutación en el canal de sodio del músculo esquelético
Edad de inicio	Primera década	Primera década	Primera década
Miopatía	Muy rara	Rara	Infrecuente
Miotonía	Miotonía, especialmente paradójica, de los párpados y la mano	Miotonía, especialmente paradójica, de los párpados y la mano	Miotonía, especialmente paradójica, de los párpados
Estímulos desencadenantes	La exposición al frío seguida de ejercicio conduce a una parálisis focal; ocasionalmente el ejercicio provoca rigidez	Carga oral de potasio, descanso después del ejercicio, principalmente por la mañana (debilidad hiperpotasémica), exposición al frío seguida de ejercicio (parálisis focal)	Descanso después del ejercicio, frío, potasio oral
Tratamiento de los síntomas	Mexiletina, ejercicio leve, mantener al paciente caliente	Ejercicio leve, tiazidas, mexiletina	Tiazidas, acetazolamida, restricción de sodio

De Moxley III RT, Heatwole C: Channelopathies: myotonic disorders and periodic paralysis. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al (eds): *Swaiman's pediatric neurology*, 6/e, Elsevier, 2018, Philadelphia, Table 151-5.

Tabla 627.4

Canalopatías con parálisis periódica hipopotasémica

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	SÍNDROME DE ANDERSEN: PARÁLISIS PERIÓDICA CON DISRITMIA CARDIACA	PARÁLISIS PERIÓDICA DEL CANAL DE CALCIO	PARÁLISIS PERIÓDICA DEL CANAL DE SODIO	PARÁLISIS PERIÓDICA DEL CANAL DE POTASIO	PARÁLISIS PERIÓDICA CON ENFERMEDAD TIROIDEA
Herencia	Dominante	Dominante	Dominante	Dominante	Esporádica; ocasionalmente dominante
Edad de inicio	Primera o segunda década	De la primera a la tercera década	De la primera a la tercera década	Todavía no determinada	Tercera década (hombre 20:1)
Miopatía	Típica; también talla baja; características dismórficas; intervalo QT prolongado en electrocardiograma; disritmias ventriculares	Frecuentemente moderadamente tarde; vacuolas frecuentes en biopsia	Todavía no determinada	Todavía no determinada	Infrecuente
Miotonía	No	No	No	No	No
Estímulos desencadenantes	Descanso después del ejercicio, glucosa oral	Comidas altas en carbohidratos, descanso después del ejercicio, frío, estrés emocional/emoción	Comidas altas en carbohidratos, descanso después del ejercicio, frío, estrés emocional/emoción	Por lo general, por ejercicio extenuante seguido de descanso; provocación menos frecuente después de un alto consumo de carbohidratos	Comidas altas en carbohidratos, descanso después del ejercicio, acetazolamida
Tratamiento de los síntomas	Ejercicio leve, glucosa, alto consumo de sodio, acetazolamida, diclorfenamida	Acetazolamida, diclorfenamida, potasio, espironolactona	Acetazolamida, diclorfenamida, potasio, espironolactona	Acetazolamida	Propranolol, restauración del estado eutiroideo, potasio oral, espironolactona

De Moxley III RT, Heatwole C: Channelopathies: myotonic disorders and periodic paralysis. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al (eds): *Swaiman's pediatric neurology*, 6/e, Elsevier, 2018, Philadelphia, Table 151-6.

## 627.4 Distrofias musculares de cinturas

Diana X. Bharucha-Goebel

Las distrofias musculares de cinturas (LGMD) abarcan un grupo heterogéneo de miopatías hereditarias progresivas que afectan principalmente a los músculos de las cinturas pélvica y escapular (tabla 627.5). Los músculos distales, finalmente, también se atrofian y presentan debilidad, y, en algunos subtipos, los músculos distales, como las pantorrillas, pueden tener debilidad de forma temprana durante la enfermedad. En algunas formas clínicas se desarrollan hipertrofia de las pantorrillas y contracturas en los

tobillos, que inducen a confusión con la DMB. Se han descrito más de 30 formas genéticas de distrofia de cinturas, cada una con un locus genético específico que originará la deficiencia de una proteína diferente. Algunas de las enfermedades clasificadas se incluyen tradicionalmente en otros grupos, como los defectos de lamina A/C de la membrana nuclear (v. Distrofia muscular de Emery-Dreifuss) y algunas formas de distrofia muscular congénita. La LGMD1 denota una herencia autosómica dominante y la LGMD2 implica un rasgo autosómico recesivo, pero ningún término define la etiología genética. La LGMD2 consiste principalmente en un grupo de varias *sarcoglucanopatías*, una calpainopatía derivada de una mutación en el gen de la *calpaína 3* (CAPN3),  $\alpha$ -distroglicanopatías o disferlinopatías, que

**Tabla 627.5** Distrofias musculares de las cinturas

TIPO	HERENCIA	GEN	PROTEÍNA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
LGMD1A	AD	TTID	Miotilina	Miopatía miofibrilar de inicio en el adulto; CK ligeramente elevada; biopsia muscular: vacuolas con borde, inclusiones con forma de bastón y transmisión en banda Z
LGMD1B	AD	LMNA	Lamina A/C	Inicio en las décadas 1. <sup>a</sup> a 4. <sup>a</sup> de la vida; contracturas, debilidad axial +/-, arritmia cardiaca y/o miocardiopatía (potencialmente mortal); CK normal o levemente elevada
LGMD1C	AD	CAV3	Caveolina	Inicio variable: primera década hasta la edad adulta; se presenta con mialgias +/- músculos ondulantes y debilidad proximal; CK elevado x4-25
LGMD1D	AD	DNAJB6	HSP40	Inicio clásico en la edad adulta; debilidad proximal; CK de normal a elevada x5; gradualmente progresiva
LGMD1E	AD	DES	Desmina	Miopatía miofibrilar; miocardiopatía y arritmias cardíacas; CK normal o levemente elevada; biopsia muscular: inclusiones y acumulación de desmina
LGMD1F	AD	TNPO3	Transportina	Inicio variable: de la primera década hasta la edad adulta; debilidad proximal +/- escápula alada; +/- afectación respiratoria
LGMD2A	AR	CAPN3	Calpaína 3	Inicio a la edad de 8-15 años, progresión variable (pérdida variable de deambulación en las décadas 2. <sup>a</sup> o 3. <sup>a</sup> ); escápula alada común; músculo cardíaco preservado; CK muy alta
LGMD2B	AR	DYSF	Disferlina	Inicio en la adolescencia o edad adulta temprana; debilidad leve inicialmente; patrón de debilidad de las extremidades-cintura o miopatía de Miyoshi (debilidad de la pantorrilla) al inicio; gradualmente progresivo; músculo cardíaco preservado; con anterioridad, atrofia gástrica
LGMD2C	AR	SGCG	$\gamma$ -sarcoglucano	Similar a Duchenne, inicio a la edad de 4-7 años; CK muy alta; insuficiencia respiratoria a menudo en la tercera década; + compromiso cardíaco; pérdida de deambulación en la adolescencia
LGMD2D	AR	SGCA	$\alpha$ -sarcoglucano (adhalin)	Similar a Duchenne, inicio a la edad de 2-15 años; pérdida frecuente de deambulación; debilidad del cuádriceps; miocardiopatía rara; CK muy alta
LGMD2E	AR	SGCB	$\beta$ -sarcoglucano	Fenotipo entre las distrofias musculares de Duchenne y Becker; inicio de la primera década; pérdida de deambulación a la edad de 10-25 años; miocardiopatía ocasional
LGMD2F	AR	SGCD	$\delta$ -sarcoglucano	Inicio a la edad de 2-10 años; pérdida de deambulación en las décadas 1. <sup>a</sup> o 2. <sup>a</sup> ; miocardiopatía dilatada; también se describe un fenotipo más leve
LGMD2G	AR	TCAP	Teletonina	Enfermedad rara; inicio en la adolescencia; CK hasta x10 sobre el valor normal
LGMD2H	AR	TRIM32	Motivo tripartito con 32	Visto en la población huterita; inicio de la infancia a la edad adulta; debilidad proximal; lentamente progresiva; deambulación conservada hasta la edad adulta
LGMD2I	AR	FKRP	Proteína relacionada con Fukutina	Distroglucanopatía; fenotipo variable: en las de inicio temprano nunca se deambula, las más leves y tardías comienzan con calambres musculares; miocardiopatía común; +/- insuficiencia respiratoria
LGMD2J	AR	TTN	Titina	Inicio a la edad de 3-10 años; gravedad variable; +/- insuficiencia respiratoria; progresiva pérdida de deambulación (algunos pacientes con el fenotipo de miopatía congénita grave pueden no llegar a deambular nunca); biopsia muscular: tamaño de fibra variable, bastones, núcleos internos
LGMD2K	AR	POMT1	Proteína O-manosil transferasa 1	Inicio de la primera década; debilidad y fatiga leves; progresión lenta; discapacidad intelectual
LGMD2L	AR	ANO5	Anoctamina	Más común en el norte de Europa y Canadá; inicio de la segunda a la tercera década; sin miocardiopatía; se han reportado pacientes con contracciones ventriculares prematuras. Fenotipos de miopatía de las cinturas o de Miyoshi
LGMD2M	AR	FKTN	Fukutina	Inicio temprano, CK alta, progresión en el tiempo; discapacidad intelectual variable; hipoplasia del vermis y polimicrogiria; algunos pacientes desarrollan miocardiopatía dilatada
LNGD2N	AR	POMT2	Proteína-O-manosil transferasa 2	Fenotipo LGMD con o sin discapacidad intelectual
LGMD2O	AR	POMGnT1	**	Es más probable una enfermedad muscular congénita/síndrome de Walker-Warburg o presentación músculo-ojo-cerebro (posible fenotipo LGMD infantil)
LGMD2P	AR	DAG1	Distroglucano	Inicio en la infancia (1. <sup>a</sup> década); CK muy alta; fatiga y debilidad proximal; +/- SNC (discapacidad intelectual), afectación respiratoria y ocular (cataratas)
LGMD2Q	AR	PLEC1	Plectina	Inicio en la infancia, pérdida de la deambulación en la edad adulta
LGMD2R	AR	DES	Desmina	Debilidad de inicio en adultos; debilidad proximal y distal; cardíaco: bloqueo auriculovenricular (puede requerir marcapasos temprano a los 20 años); miocardiopatía (inicio en la infancia o 20 años); con afectación respiratoria
LGMD2S	AR	TRAPP C11	Proteína transportadora del complejo de partículas 11	Inicio de lactante o en la infancia; CK elevada; debilidad proximal; fatiga; +/- convulsiones, espasticidad, movimientos hiperkinéticos, discapacidad intelectual

**Tabla 627.5** Distrofias musculares de las cinturas (cont.)

TIPO	HERENCIA	GEN	PROTEÍNA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
LGMD2T	AR	GMPPB	GDP-manosa pirofosforilasa B	Puede manifestarse como LGMD de inicio congénito o de inicio infantil con o sin discapacidad intelectual; convulsiones, cataratas
LGMD2U	AR	ISPD	Dominio de la isopreno sintasa	Puede manifestarse como distrofia muscular congénita o LGMD de inicio en la infancia con o sin discapacidad intelectual; algunos pacientes pierden la deambulación independiente; +/- miocardiopatía; +/- insuficiencia respiratoria
LGMD2V	AR	GAA	$\alpha$ -1,4 glucosidasa	Enfermedad de Pompe (formas infantiles, juveniles o de inicio en adultos): miocardiopatía (más en forma infantil), insuficiencia respiratoria, debilidad. EMG: miopatía irritante (se pueden ver miotonía/distrofias de cono-bastón y reclutamiento miopático)

LGMD, distrofia muscular de cinturas.

\*\*POMGnT1 codifica la proteína O-manosa beta 1,2-N-acetilglucosaminil transferasa 1.

incluyen la miopatía de Miyoshi (que habitualmente no se hace sintomática hasta la adolescencia tardía o la edad adulta).

El inicio de la enfermedad es variable y en algunos pacientes se manifiesta entre los 4 y 5 años de edad (p. ej., sarcoglucanopatías), y en otros se presenta en la adolescencia tardía o edad adulta (p. ej., disferlinopatía o anoctaminopatía). Para muchas LGMD, las manifestaciones clínicas no suelen iniciarse antes de las edades intermedias o tardías de la infancia, e incluso pueden retrasarse hasta el inicio de la vida adulta. El dolor lumbar puede ser el síntoma de presentación debido a la postura lordótica secundaria a la debilidad de la musculatura glútea. En muchos de estos trastornos puede ocurrir la pérdida de la deambulación independiente, que puede ocurrir desde la primera década de la vida hasta la edad adulta temprana, destacando la variabilidad en la tasa de progresión (incluso para la misma enfermedad). Aunque es común la debilidad muscular de los flexores y extensores del cuello, los músculos faciales y lingüales y otros músculos con inervación bulbar raramente están afectados. A medida que progresa la debilidad y la atrofia muscular, los reflejos de estiramiento muscular disminuyen. Puede haber afectación cardiaca en algunos subtipos. La función intelectual generalmente es normal en la mayoría, pero puede estar afectada con distintos grados, especialmente en algunas de las  $\alpha$ -distroglucanopatías (p. ej., LGMD debida a mutaciones en POMT2, POMGnT1, GMPPB e ISPD). El diagnóstico diferencial de la distrofia muscular de cinturas se debe realizar con la atrofia muscular espinal juvenil/tipo 3 (enfermedad de Kugelberg-Welander), la miastenia grave y las miopatías metabólicas.

El EMG y la biopsia muscular frecuentemente muestran signos confirmatorios de distrofia muscular, pero ninguno de ellos es específico para poder hacer el diagnóstico definitivo sin otros criterios clínicos o histoquímicos. En algunos casos se observa una deficiencia de  $\alpha$ -sarcoglucano (anteriormente denominado *adhalina*), una glicoproteína del sarcolema relacionada con la distrofina; este defecto específico puede observarse en la biopsia muscular mediante técnicas de inmunohistoquímica, así como también otras tres formas de sarcoglucano. La CK sérica suele estar elevada, pero la magnitud de la elevación varía de unas familias a otras. El ECG generalmente no está alterado.

Una proteína mutada del complejo sarcoglucano asociada a la distrofina es responsable de algunos casos de distrofia muscular de cinturas autosómica recesiva (**sarcoglucanopatía; LGMD tipos 2C, 2E y 2F**). La mayoría de las sarcoglucanopatías se deben a mutaciones del  $\alpha$ -sarcoglucano, pero existen LGMD por deficiencias del  $\beta$ -,  $\gamma$ - y  $\delta$ -sarcoglucano. En el músculo liso normal, el  $\alpha$ -sarcoglucano está reemplazado por  $\epsilon$ -sarcoglucano y los demás son los mismos. Las *distroglucanopatías* son causadas por mutaciones que conducen a la glicosilación anormal del  $\alpha$ -distroglucano e, independientemente del gen, todas las mutaciones parecen estar implicadas en una vía común que afecta la función del distroglucano. Histoquímicamente, las distroglucanopatías a menudo muestran defectos (pérdida o reducción) de la inmunorreactividad a uno de los dos anticuerpos, VIA41 y IIH6, que reconocen restos de carbohidratos del  $\alpha$ -distroglucano. El grado de reducción puede variar de sutil a grave.

Otro grupo de LGMD (**tipo 2B**) está causado por mutaciones alélicas del gen de la disferlina (DYSF), otro gen que expresa una proteína esencial para la integridad estructural del sarcolema, aunque no está asociado al complejo glicoproteico de la distrofina. DYSF interacciona con la caveolina 3 o la calpaína 3, y la deficiencia de DYSF puede ser secundaria a una deficiencia en los productos de estos otros genes. Las disferlinopatías pueden presentarse con el patrón clásico de LGMD de debilidad proximal, o pueden presentarse con debilidad temprana en la parte inferior de las piernas, específicamente debilidad en la pantorrilla, conocida como miopatía de Miyoshi. El defecto

primario de calpaína 3 (tipo 2A) tiene una amplia variabilidad clínica, con una edad de inicio de 2 a 40 años y una pérdida de deambulación independiente de 5 a 30 años. El compromiso respiratorio puede verse más adelante en la enfermedad, pero es menos grave que en algunas otras LGMD. Ambos tipos son miopatías lentamente progresivas que comienzan en adolescentes o adultos jóvenes y pueden afectar tanto a los músculos distales como a los proximales. La miocardiopatía es rara. En las disferlinopatías se encuentra una elevación crónica de la CK sérica del orden de varios miles de unidades. El examen ultraestructural muestra un engrosamiento de la lámina basal sobre los defectos del sarcolema y sustitución del sarcolema por múltiples capas de pequeñas vesículas. Las fibras musculares en regeneración superan a las fibras degeneradas. Las mutaciones en CAV3 también pueden tener un fenotipo neuromuscular variable que va desde el fenotipo de la cintura escapular (LGMD1C) hasta la miopatía distal, la enfermedad muscular ondulante, la hiper-CK-emia y la intolerancia al ejercicio. También hay informes de pacientes con rabdomiolisis con caveolinopatías. Estos trastornos se denominaban antiguamente *hiper-CK-emia* o *miopatía con contracciones musculares*, y algunas veces esta última se confundía con la miotonía. Una mutación autosómica recesiva del canal de cloro activado por calcio anoctamina 5 puede causar uno de los siguientes fenotipos: un LGMD2L proximal, un fenotipo distal de miopatía de Miyoshi o hiper-CK-emia. Por lo general, se presenta en la edad adulta, y se ve más comúnmente en el norte de Europa y Canadá. No parece haber ninguna miocardiopatía asociada, aunque hay informes de contracciones ventriculares prematuros (PVC).

Existe una superposición genética entre el grupo de las LGMD y las distrofias musculares congénitas, como el síndrome de Walker-Warburg por déficit de POMT, la distrofia muscular de Fukuyama por déficit de FKRP y GMPPB. Los pacientes con mutaciones en estos genes pueden presentar un fenotipo CMD temprano en la infancia o el fenotipo LGMD de aparición posterior, y los pacientes con ambos fenotipos motores pueden o no tener diversos grados de discapacidad intelectual.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 627.5 Distrofia muscular facioescapulohumeral

Diana X. Bharucha-Goebel

La distrofia muscular facioescapulohumeral (FSHD) es la tercera distrofia muscular más común (después de la distrofia muscular de Duchenne y la distrofia miotónica). El modo de herencia generalmente es la transmisión autosómica dominante; con frecuencia se observa anticipación genética en varias generaciones de una misma familia: sus miembros más jóvenes están afectados a una edad más precoz que sus antecesores. El mecanismo genético en FSHD1 autosómico dominante implica delecciones integrales de una repetición en tandem de 3,3 kb (D4Z4) en la región subtelomérica en el locus 4q35. D4Z4 actúa como un aislante dependiente de laminas, exhibe actividades de bloqueo y barrera potenciadora y desplaza los telómeros hacia la periferia nuclear. Normalmente hay 11-100 copias en tandem o repeticiones D4Z4. La existencia de menos repeticiones (<10 unidades repetidas) permite la remodelación de la cromatina y conduce a una disminución de la metilación, lo que activa la expresión de DUX4 (que normalmente está inactiva). Además, la enfermedad solo se manifiestará en los cromosomas

que llevan un sitio de poliadenilato pLAM1 distal a la última repetición de D4Z4. Cuando todos estos factores existen, esto crea un haplotipo o estado «permisivo» que permite la expresión de DUX4, que normalmente se reprime. Aproximadamente del 5 al 10% de las familias con este fenotipo no se asignan al locus 4q35. La FSHD2, aunque clínicamente se superpone con FSHD1, no es causada por la contracción en las repeticiones D4Z4. Sin embargo, en cambio, es causada por mutaciones del gen *SMCHD1* (en el cromosoma 18p) que pueden conducir a la hipometilación de D4Z4. Cuando estas mutaciones existen en el contexto de un haplotipo «permisivo» y la señal de poliadenilación, DUX4 se expresa, compartiendo nuevamente una vía común final para conducir a la misma enfermedad clínica. La prevalencia varía geográficamente en un rango de 1:8.000-20.000. Aunque el inicio clínico es generalmente en la infancia o la vida adulta, los defectos moleculares tempranos que surgen durante la miogénesis se demuestran en el feto humano, y los pacientes pueden debutar en el periodo infantil.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La distrofia facioescapulohumeral se caracteriza por debilidad muscular precoz e intensa de los músculos faciales y de la cintura escapular. La debilidad asimétrica o la debilidad irregular, cuando está presente, debe hacernos sospechar una FSHD. La debilidad muscular facial es diferente a la de la distrofia miotónica; en lugar de una forma en V invertida del labio superior, en la distrofia facioescapulohumeral, la boca es redondeada y aparece contraída debido a la protrusión de los labios. La incapacidad para cerrar los ojos completamente durante el sueño es un signo frecuente de la debilidad muscular facial superior; algunos pacientes tienen debilidad de la musculatura extraocular, aunque la oftalmoplejía no suele ser completa. La distrofia facioescapulohumeral se ha asociado en raras ocasiones a un síndrome de Möbius. La debilidad muscular faríngea y de la lengua puede estar ausente y nunca es tan grave como la afectación facial. Pueden asociarse hipoacusia, a veces subclínica, y vasculopatía retiniana (indistinguible de la enfermedad de Coats), sobre todo en los casos graves de distrofia facioescapulohumeral de inicio infantil precoz.

La escápula alada es un signo evidente, incluso en los lactantes. Se observa un aplanamiento o incluso una concavidad del contorno del deltoides, y los músculos bíceps y tríceps braquial presentan atrofia y debilidad. Los músculos de la cintura pélvica y los muslos también pierden finalmente fuerza y presentan atrofia, de modo que aparecen el signo de Gowers y una marcha en Trendelenburg. Las contracturas en las extremidades son raras. En ocasiones, la debilidad muscular en los dedos de las manos y en las muñecas es el primer síntoma. La debilidad de los músculos tibial anterior y peroneos puede producir un pie caído; esta complicación solo se observa en casos avanzados con una intensa debilidad muscular. La lordosis lumbar y la cifoescoliose son complicaciones frecuentes de la afectación de la musculatura axial. No es habitual observar seudohipertrofia de pantorrillas, pero se ha descrito en algún caso.

Existe una gran variabilidad clínica, incluso dentro de las familias. La distrofia muscular facioescapulohumeral puede ser una enfermedad leve que origina una discapacidad mínima. Las manifestaciones clínicas pueden no producirse en la infancia y demorarse hasta edades intermedias de la vida adulta. En casos más graves, los pacientes pueden debutar precozmente en la vida. Alrededor del 20% de los pacientes perderán la deambulación independiente, y alrededor del 10-15% de los pacientes pueden requerir soporte respiratorio no invasivo o invasivo. Al contrario que en la mayoría de las restantes distrofias musculares, es frecuente que la debilidad sea asimétrica. Aproximadamente el 30% de los pacientes afectados son asintomáticos o muestran solo una discreta escápula alada y disminución de los reflejos miotáticos, de lo que no son conscientes hasta que se realiza el examen neurológico.

### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los niveles séricos de CK y otras enzimas varían considerablemente. Oscilan desde valores normales o casi normales hasta elevaciones de varios miles de unidades. Debe realizarse un ECG, aunque suele ser normal. El EMG revela potenciales musculares miopáticos inespecíficos. Deben realizarse pruebas de diagnóstico molecular tanto en los casos individuales como en los familiares, para consejo genético.

### DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico mediante genética molecular es la confirmación más específica si la sospecha clínica es alta, con o sin antecedentes familiares de la enfermedad. La biopsia muscular permite distinguir más de una forma de distrofia facioescapulohumeral, lo que es compatible con la evidencia clínica de que el término *distrofia facioescapulohumeral* abarca varias enfermedades diferentes. La biopsia muscular y el EMG también ayudan a diferenciar la

miopatía primaria de una enfermedad neurógena con una distribución similar de afectación muscular. Los hallazgos histopatológicos generales de la biopsia muscular consisten en una proliferación difusa de tejido conjuntivo entre las fibras musculares, intensa variación del tamaño de las fibras con muchas fibras musculares hipertróficas y atróficas, así como fibras aisladas que presentan signos de degeneración y regeneración. También se conoce una variante de distrofia muscular facioescapulohumeral de tipo inflamatorio, caracterizada por infiltrados linfocitarios extensos en los fascículos musculares. A pesar de que esta forma recuerda a las miopatías inflamatorias, como la poliomiositis, no existen datos de que sea una enfermedad autoinmune, y los corticoides y los fármacos inmunosupresores no modifican la evolución clínica. El diagnóstico histopatológico preciso tiene importantes implicaciones terapéuticas. Si se encuentran infiltrados «inflamatorios» de células mononucleares en la biopsia muscular de un lactante menor de 2 años, deberá sospecharse una distrofia facioescapulohumeral o una distrofia muscular congénita, aunque esta última es menos frecuente.

### TRATAMIENTO

La función pulmonar se debe seguir de manera rutinaria y, si hay preocupaciones por dolores de cabeza durante el día o aumento de la fatiga, se debe realizar un estudio del sueño para evaluar si hay trastornos respiratorios del sueño o apnea del sueño. El ejercicio aeróbico suave y los regímenes de estiramiento pueden ayudar a prevenir el descondicionamiento o la atrofia por desuso con el tiempo. No se recomienda el entrenamiento de alta intensidad y el entrenamiento de fuerza o levantamiento de pesas, ya que no ayudarán a recuperar la fuerza ni a retrasar la progresión de la debilidad o el desgaste muscular. El pie caído y la escoliosis pueden tratarse mediante medidas ortopédicas. Se puede fijar la escápula a la pared torácica mediante cirugía (cirugía de fijación escapular) en casos seleccionados, lo que mejora la estabilidad del hombro y la abducción del brazo, pero pueden observarse algunas complicaciones, como una plexopatía braquial, un hombro congelado o una fractura de la escápula. Las opciones de rehabilitación adicionales para el soporte escapular incluyen el vendaje neuromuscular. El dolor crónico se puede ver comúnmente en pacientes con FSHD, y puede requerir un tratamiento adicional, que incluye gabapentina, antidepresivos tricíclicos o ejercicio y terapia cognitiva conductual. Se puede mejorar la expresividad facial de estos pacientes mediante cirugía reparadora de los músculos de la cara, con injertos de fascia lata en el músculo cigomático y la porción cigomática del elevador común del ala de la nariz y del labio superior. El ejercicio de los músculos faciales puede ayudar a minimizar la atrofia secundaria por desuso. Se deben realizar exámenes oculares de rutina (pruebas para detectar la enfermedad de Coats) y en niños pequeños afectados se deben realizar audiogramas. En el momento actual no se dispone de un tratamiento farmacológico efectivo clínicamente.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

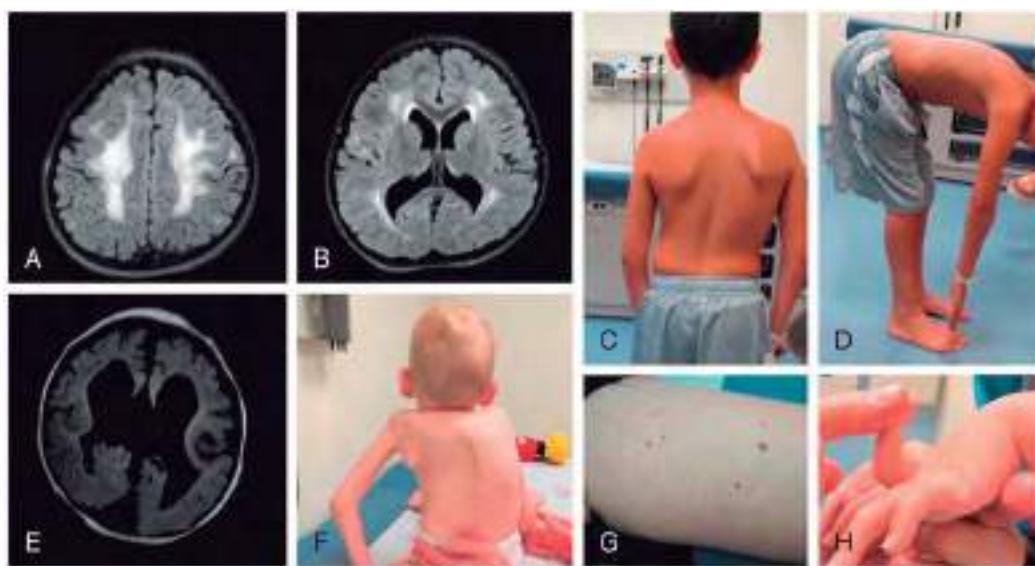
## 627.6 Distrofias musculares congénitas

Diana X. Bharucha-Goebel

El término *distrofias musculares congénitas* (CMD) hace referencia a un grupo de trastornos hereditarios con inicio temprano (prenatal, neonatal o en la infancia temprana) y características histológicas sugestivas de un proceso distrófico. Se utiliza para referirse a varias enfermedades diferentes que tienen la característica común de que el paciente tiene una afectación grave al nacer o en la infancia temprana y paródicamente siguen un curso clínico más benigno de lo que sugeriría el inicio precoz y los cambios histopatológicos en la biopsia muscular. Un factor diferenciador de las distrofias congénitas, al contrario que las otras distrofias musculares, es una asociación elevada a malformaciones cerebrales, particularmente a trastornos del desarrollo cortical como lisencefalía/paquigiria y polimicrogiria, con frecuencia complicada con una epilepsia grave (fig. 627.7). La mayoría de las CMD tienen una herencia autosómica recesiva.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En varias enfermedades clínicas y genéticamente distintas agrupadas bajo el término de *distrofias musculares congénitas*, los lactantes con frecuencia tienen contracturas o artrrogiposis al nacer y presentan hipotonía generalizada. En algunos casos, la debilidad en la infancia puede ser menos significativa y los hitos motores iniciales pueden incluso ser normales. Presentan disminución de masa muscular en el tronco y las extremidades. El control de la cabeza a menudo es deficiente debido a la debilidad del



**Fig. 627.7** Hallazgos en distrofias musculares congénitas. **A** y **B**, Imágenes de resonancia magnética cerebral axial FLAIR que muestran el aumento de la hipointensidad T2 observada dentro de la sustancia blanca en pacientes con CMD LAMA2. **C**, Escápula alada y escoliosis en pacientes con distrofia muscular SEPN1. **D**, Columna rígida observada en flexión hacia adelante en pacientes con distrofia muscular SEPN1. **E**, RM cerebral en pacientes con enfermedad músculo-ojo-cerebro con cuerpo calloso ausente, malformación de Dandy-Walker y quistes subependimarios. **F**, Cifoscoliosis temprana y grave en un niño con distrofia muscular congénita de Ullrich. **G**, Queratosis pilaris, un hallazgo común de la piel en pacientes con CMD relacionadas con el colágeno VI. **H**, Hiperalaxitud distal vista en pacientes con CMD relacionadas con colágeno VI. (Por cortesía de los Drs. Carsten Bönnemann and Reghan Foley, Neuromuscular and Neurogenetics Disorders of Childhood Section, NINDS/NIH.)

cuello y a la marcada hipotonía axial. Los músculos faciales pueden estar levemente afectados, pero no suele haber oftalmoplejía, debilidad faríngea ni alteración de la succión. Una minoría de los pacientes presentan disfagia grave y requieren alimentación por sonda nasogástrica o gastrostomía. Los reflejos de estiramiento muscular pueden ser hipoactivos o estar ausentes. La artrogriposis distal es frecuente en todas las formas de distrofia muscular congénita (v. cap. 626.10). Las contracturas congénitas que afectan a las articulaciones axiales o proximales (incluyendo, por ejemplo, los codos) son a menudo sugestivas de **distrofia muscular congénita de Ullrich** debido a mutaciones en uno de los tres genes del colágeno VI (*COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3*).

Las distrofias musculares congénitas pueden clasificarse según el tipo de proteína alterada por las mutaciones genéticas específicas. Entre las enfermedades de las proteínas de la matriz extracelular se incluyen la CMD asociada a LAMA2 (deficiencia de merosina, mutaciones en *LAMA2* en el locus 6q22-q23) y la CMD asociada a COL6 (la distrofia muscular congénita de Ullrich en la forma más grave de la enfermedad y la miopatía de Bethlem en su forma más leve) (mutaciones *COL6A1*, -*A2* y -*A3* en los loci 21q22 y 2q37). Una proteína del retículo endoplásmico (mutación de *SEPN1* en 1p35) es la base del síndrome de espina rígida. La glicosilación anómala del  $\alpha$ -distroglucano produce el síndrome de Walker-Warburg (mutación de *POMT1* en 9q34), la enfermedad músculo-ojo-cerebro de Santavuori (mutación de *POMGnT1* en 1p32), la distrofia muscular de Fukuyama (mutación de *FCMD* en 8q31-33 y 9q31) y la distrofia muscular congénita con deficiencia secundaria de merosina (mutación de *FKRP* en 19q13). Las mutaciones en los genes que afectan la glicosilación del  $\alpha$ -distroglucano también pueden conducir a fenotipos de distrofia muscular de cintura y extremidad más leves o de aparición más tardía (con o sin implicación intelectual; v. cap. 627.4). Los defectos de la glicosilación (distroglucanopatías) producen una migración defectuosa de los neuroblastos en el cerebro fetal y también pueden producir una miocardiopatía dilatada. La molécula de distroglucano interactúa tanto con las proteínas de la membrana plasmática (sarcolémica) como con las de la matriz extracelular y de la lámina basal, no solo en el músculo sino también en el cerebro, donde los distroglucanos defectuosos y la mala glicosilación producen una solución de continuidad en la membrana pial limitante, una glía limitante discontinua, lo que da lugar a una lisencefalía en empedrado y una heterotopía glioneuronal de células neuronales migradas en exceso durante la formación de la corteza cerebral.

La distrofia muscular congénita tipo **Fukuyama** es la segunda distrofia muscular más frecuente en Japón (después de la DMD); también se ha descrito en niños de origen holandés, alemán, escandinavo y turco. La variedad de Fukuyama suele acompañarse de miocardiopatía grave y malformaciones cerebrales asociadas a la afectación del músculo esquelético. Los signos y síntomas relacionados con estos órganos son importantes: cardiomegalia e

insuficiencia cardíaca, retraso mental, convulsiones, microcefalia y retraso del desarrollo.

Otras formas de distrofia muscular congénita, diferentes de la enfermedad de Fukuyama, también se acompañan de **alteraciones neurológicas centrales**. La afectación cerebral y cognitiva es la característica más variable; un cerebro aparentemente normal y una inteligencia normal no excluyen el diagnóstico cuando existen otras manifestaciones que sugieren esta miopatía. Las malformaciones cerebrales observadas no son de un solo tipo y varían desde displasias graves (holoprosencfalía, lisencefalía) hasta procesos más leves (agenesia del cuerpo calloso, heterotopía focal de la corteza cerebral y alteraciones de la sustancia blanca subcortical e hipoplasia cerebelosa). Las crisis epilépticas son una complicación frecuente, tan precoces como en el periodo neonatal, y pueden incluir espasmos infantiles y otras formas de epilepsia infantil grave.

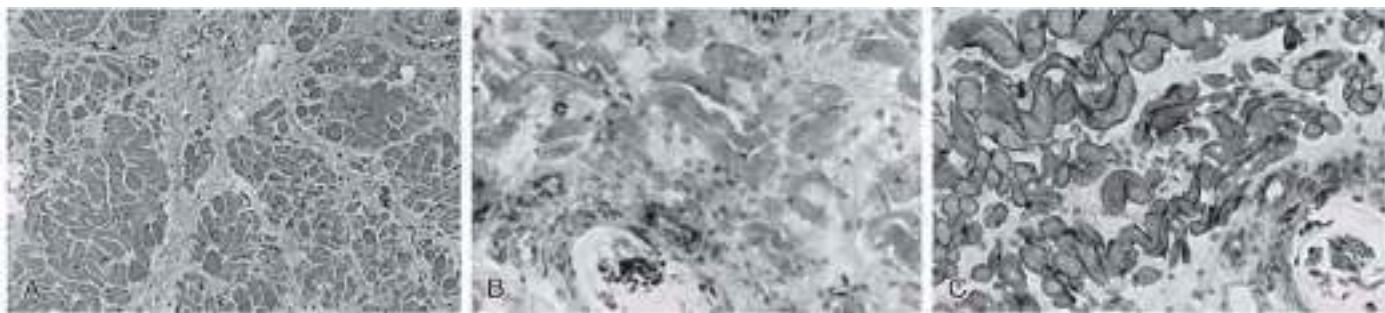
La distrofia muscular congénita se asocia de forma constante a disgenesia cerebral en el **síndrome de Walker-Warburg** y en la **enfermedad músculo-ojo-cerebro**. Los hallazgos neuropatológicos consisten en anomalías de la migración de los neuroblastos en la corteza cerebral, el cerebelo y el tronco del encéfalo. Los estudios indican una gran superposición genética entre las formas de distrofia muscular congénita tipo Walker-Warburg, Fukuyama y músculo-ojo-cerebro, que explica fenotipos mixtos y transicionales entre ellas; así, por ejemplo, el gen relacionado con la *fukutina* (*FKRP*) puede originar una presentación como Walker-Warburg o músculo-ojo-cerebro, o el gen *POMGnT1* puede ser responsable de fenotipos diferentes a la forma clásica de Walker-Warburg.

## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

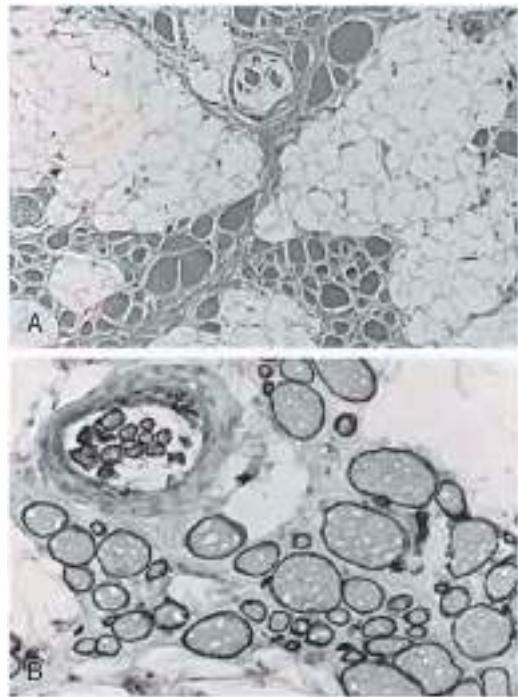
El nivel sérico de CK generalmente está moderadamente elevado desde varios cientos hasta muchos miles de UI/l; en ocasiones, solo se encuentran incrementos que no son significativos. El EMG muestra características miopáticas inespecíficas. El estudio diagnóstico de todas las formas de distrofia muscular congénita debe incluir una valoración cardíaca y una prueba de imagen cerebral. La biopsia muscular es esencial para el diagnóstico, aunque si el índice de sospecha es elevado (p. ej., un defecto genético confirmado en un hermano o un fenotipo claro), las pruebas genéticas específicas pueden evitar la biopsia muscular.

## DIAGNÓSTICO

La biopsia muscular permite establecer el diagnóstico desde el periodo neonatal o en adelante. Existe una intensa proliferación del colágeno endomisial que envuelve las fibras musculares aisladas, incluso en el nacimiento, y las rodea en todo su contorno, como se observa también en la sección transversal, y actúa como una envoltura rígida, especialmente durante la



**Fig. 627.8** Biopsia del músculo cuádriceps femoral de una niña de 6 meses con distrofia muscular congénita asociada a deficiencia de meroquina ( $\alpha_2$ -laminina). **A**, Histológicamente, el músculo está infiltrado por una gran proliferación de tejido conjuntivo de colágeno; las fibras musculares varían de diámetro, pero las fibras necróticas son raras. **B**, No se observa tinción inmunohistoquímica para la meroquina ( $\alpha_2$ -laminina) en ninguna de las fibras, incluidas las fibras intrafusales del huso muscular observado en la parte inferior. **C**, La expresión de distrofina (dominio del bastón) es normal. Compárese con las figuras 627.3, 627.4 y 627.7.



**Fig. 627.9** Biopsia del músculo cuádriceps femoral de una niña de 2 años con distrofia muscular congénita. **A**, La estructura fascicular del músculo está gravemente alterada, y el músculo está sustituido por grasa y tejido conjuntivo; se observan algunos pequeños grupos residuales de fibras de tamaño variable, incluido un huso muscular en la parte superior. **B**, La expresión de meroquina es normal tanto en las fibras extrafusales de todos los tamaños como en las fibras intrafusales del huso. La gravedad de la miopatía no se relaciona con la presencia o ausencia de meroquina en la distrofia muscular congénita. Compárese con la figura 627.8.

contracción. El tejido conjuntivo y la grasa del perimisio también están aumentados y la organización fascicular del músculo puede estar alterada por la fibrosis. Los cultivos tisulares de fibroblastos intramusculares muestran un aumento de síntesis del colágeno, pero su estructura es normal. Existe variabilidad del diámetro de las fibras musculares y muchas presentan núcleos centrales, fisuras miofibrilares y otras alteraciones citoestructurales. Se observan fibras diseminadas con degeneración y regeneración. No se observan signos inflamatorios ni inclusiones anormales.

En el 40% de los casos no se aprecia reactividad inmunohistoquímica para la meroquina (cadena  $\alpha_2$  de la laminina) en la región del sarcolema que se expresa de forma normal en el resto (figs. 627.8 y 627.9). La

merosina es una proteína que une la membrana sarcolémica de la fibra muscular a la lámina basal o membrana basal. La meroquina también se expresa en el cerebro y en las células de Schwann. La presencia o ausencia de meroquina no siempre se correlaciona con la gravedad de la miopatía ni predice su evolución. La proteína adhalina ( $\alpha$ -distroglucano) puede estar disminuida en varios grados en las  $\alpha$ -distroglucanopatías, y puede haber una reducción secundaria de meroquina (laminina 211). El colágeno VI esta selectivamente reducido, ausente o mal localizado en la CMD asociada a COL6. Puede haber de forma secundaria una disfunción mitocondrial.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de soporte en este momento es el pilar del manejo. En 2010 se publicó una declaración de consenso sobre el tratamiento de pacientes con distrofias musculares congénitas (Wang y cols.). Dada la alta prevalencia de insuficiencia respiratoria en esta población, es importante en cada visita evaluar la función respiratoria con pruebas de función pulmonar y obtener información sobre la frecuencia y duración de las enfermedades respiratorias, la frecuencia de infecciones de las vías respiratorias inferiores, respiración anormal en el sueño, aumento de la fatiga durante el día o dolores de cabeza. Los estudios del sueño deben realizarse de forma precoz (especialmente en la distrofia muscular de colágeno VI CMD y SEPN1) porque el compromiso respiratorio puede ocurrir incluso en pacientes ambulatorios debido al aumento de la debilidad diafragmática. Los soportes respiratorios adicionales pueden incluir fisioterapia torácica, asistencia para la tos con succión, BiPAP y, en etapas más avanzadas, ventilación invasiva u opciones de ventilación por sorbos/bocanadas para soportes de ventilación continua. El control del peso debe optimizarse para asegurar que el paciente no pierde peso o que lo gane exceso. La deglución debe evaluarse para detectar disfagia. Algunos niños requerirán alimentación por sonda gástrica debido a una ingesta oral insuficiente para satisfacer las necesidades calóricas, mientras que otros pueden requerir alimentación por sonda gástrica casi completa debido a dificultades para tragar. La terapia del habla puede ser necesaria para la evaluación de la disfagia, pero también porque algunos de estos niños tendrán algunas dificultades con la articulación, debido a la debilidad oromotora que puede afectar la comunicación tempranamente en la vida. El estreñimiento ocurre con frecuencia y debe manejarse médica mente a través de una dieta o con blandidores de heces. Los fisioterapeutas y los fisiatras deben participar en el trabajo con los pacientes con dispositivos de asistencia y régimen es de estiramiento y refuerzo para tratar de retrasar la progresión o controlar las contracturas. Los niños pueden desarrollar escoliosis (o en la CMD relacionada con colágeno VI, deformidades de cifoscoliosis), y deben ser seguidos regularmente por especialistas en ortopedia para determinar cuándo se necesitan refuerzos o intervenciones quirúrgicas. Los niños con  $\alpha$ -distroglucanopatías con afectación del SNC pueden requerir apoyos adicionales, que incluyen terapias del habla, planes educativos individualizados para el aprendizaje y las discapacidades intelectuales, el manejo de las convulsiones y el manejo de la espasticidad.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 628

**Miopatías endocrinas y tóxicas**

Harvey B. Sarnat

**MIOPATÍAS TIROIDEAS**

Véanse también los capítulos 579-584.

La **tirotoxicosis** produce debilidad y atrofia muscular proximal, así como cambios miopáticos en el electromiograma. En raras ocasiones, la miopatía puede limitarse a oftalmoplejía externa indolora y proptosis, al menos inicialmente. La tiroxina se une a las miofibrillas y, cuando se encuentra en exceso, afecta a la función contráctil. El hipertiroidismo puede inducir también miastenia grave y parálisis periódica hipopotasémica; esta última afecta principalmente a varones de Asia oriental que poseen una predisposición genética. Una mutación del gen *KCNJ18* puede ser responsable de la alteración del canal de potasio Kir2.6 en hasta un tercio de los casos. Los suplementos de potasio y el propranolol son útiles en el tratamiento de la parálisis periódica tirotóxica.

El **hipotiroidismo**, tanto congénito como adquirido, produce con frecuencia hipotonía y debilidad muscular de distribución proximal. Característicamente se acompaña de atrofia muscular, pero una forma de cretinismo, el síndrome de Kocher-Debré-Sémelaigne, se caracteriza por seudohipertrofia de los músculos debilitados. Los lactantes afectados pueden tener un aspecto hercúleo que recuerda a la miotonia congénita. El nivel sérico de creatina cinasa (CK) está elevado en la miopatía hipotiroides y se normaliza tras el tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea.

La biopsia muscular en el hipotiroidismo revela cambios miopáticos agudos, como necrosis de las fibras musculares y en ocasiones núcleos centrales. En el hipertiroidismo, la biopsia muscular muestra solo cambios miopáticos moderados inespecíficos sin necrosis de las miofibrillas. Las manifestaciones clínicas y las alteraciones anatomopatológicas de la miopatía hipertiroides y de la miopatía hipotiroides se resuelven después del tratamiento adecuado del trastorno tiroideo. Algunos síntomas sistémicos del hipertiroidismo, incluyendo los miopáticos, debilidad y oftalmoparesia, mejoran con la administración de  $\beta$ -bloqueantes.

La mayoría de los pacientes con **hiperparatiroidismo** primario (v. cap. 591) desarrollan debilidad muscular, fatigabilidad, fasciculaciones y atrofia, que son reversibles tras la extirpación del adenoma paratiroideo. Los niveles de CK séricos y la biopsia muscular son normales, pero el electromiograma puede mostrar signos miopáticos inespecíficos. Una minoría de pacientes desarrolla miotonia que podría confundirse con una distrofia miotónica.

**MIOPATÍA INDUCIDA POR ESTEROIDES**

Tanto la enfermedad de Cushing primaria como el síndrome de Cushing iatrogénico debido a la administración de corticoides exógenos pueden causar debilidad muscular proximal progresiva, simétrica e indolora, aumento de los niveles séricos de CK y alteraciones miopáticas en el electromiograma y en la biopsia muscular (v. cap. 595). Puede haber una pérdida selectiva de los filamentos de miosina. Los esteroides  $9\alpha$ -fluorados, como la dexametasona, la betametasona y la triamcinolona, son los que tienen más probabilidad de producir una *miopatía esteroidea*. La dexametasona altera la cantidad de ceramidas en los miotúbulos del músculo en desarrollo. En pacientes con dermatomiositis u otras miopatías tratadas con corticoides puede ser difícil diferenciar una refractariedad de la enfermedad de una debilidad inducida por los esteroides, sobre todo si se han administrado durante mucho tiempo. La vitamina D es otro factor que altera el metabolismo muscular y en particular su sensibilidad a la insulina; la deficiencia de vitamina D puede acentuarse y contribuir a una miopatía esteroidea, especialmente en pacientes diabéticos tipo 2 y en la resistencia a la insulina.

Todos los pacientes que han recibido corticoides crónicamente desarrollan una atrofia reversible de las fibras musculares tipo II; este es un efecto de los esteroides, pero no se considera una miopatía esteroidea si no progresa a una miopatía necrosante. El grupo de mayor riesgo en la edad pediátrica son los niños que requieren tratamiento con esteroides a largo plazo por asma, artritis reumatoide, dermatomiositis, lupus y otras enfermedades autoinmunes o inflamatorias, o que están recibien-

Tabla 628.1 Miopatías tóxicas

<b>CAUSAS INFLAMATORIAS</b>	<b>HIPERTERMIA MALIGNA</b>
Cimetidina	Halotano
D-penicilamina	Etileno
Procainamida	Diethyl éter
L-triptófano	Metoxifluorano
L-dopa	Cloruro de etilo
	Tricloroetileno
<b>CAUSAS DE MIOPATÍA NECROSANTE NO INFLAMATORIA O VACUOLAR</b>	Galamina
Agentes hipocolesterolemiantes	Succinilcolina
Cloroquina	
Colchicina	
Emetina	
Ácido $\epsilon$ -aminocaproico	
Labetalol	
Ciclosporina y tacrolimus	
Isotretinoína	
Vincristina	
Estatinas	
Alcohol	
<b>RABDOMIOLISIS Y MIOGLOBINURIA</b>	
Agentes hipocolesterolemiantes	
Alcohol	
Heroína	
Anfetamina	
Tolueno	
Cocaína	
Ácido $\epsilon$ -aminocaproico	
Pentazocina	
Fenciclidina	

Modificada de Goldman L, Ausiello D: *Cecil textbook of medicine*, ed 22, Philadelphia, 2004, Saunders, p. 2399.

do tratamiento para la leucemia u otras enfermedades hematológicas. Además de los esteroides, puede producirse una miopatía tóxica aguda o crónica por los fármacos y drogas enumerados en la tabla 628.1. Una entidad no completamente comprendida, conocida como miopatía del enfermo crítico, consiste en una debilidad progresiva de los pacientes con patologías generalizadas que permanecen en la unidad de cuidados intensivos; se asocia patológicamente a una pérdida selectiva de los miofilamentos gruesos (miosina); se piensa que son factores importantes la inmovilidad y el tratamiento esteroideo excesivo. En ocasiones se usan diversos esteroides de forma crónica en el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne; en realidad pueden exagerar la debilidad debido a una miopatía esteroidea superpuesta al proceso distrófico (v. cap. 627).

El **hiperaldosteronismo** se acompaña de debilidad muscular episódica y reversible similar a la de la parálisis periódica. Otra presentación clínica son los calambres musculares en reposo. La miopatía proximal puede ser irreversible en los casos crónicos. Durante el ataque agudo puede haber una elevación de la CK sérica y en ocasiones incluso mioglobinuria. La hipertensión arterial es una manifestación frecuente y, en niños, debería considerarse un adenoma secretor de aldosterona de hasta 6 mm de diámetro o múltiples micronódulos adrenocorticales de 0,5 mm en el diagnóstico diferencial de una hipertensión idiopática y debilidad muscular o calambres. El aldosteronismo primario hereditario se debe a una mutación en uno de los genes del canal de potasio *KCNJ5* y *GIRK4*.

El **exceso crónico de hormona del crecimiento** (a veces adquirida de forma ilícita por atletas adolescentes o como se observa en la acromegalia) produce atrofia de algunas miofibrillas e hipertrofia de otras, así como degeneración miofibrilar aislada. A pesar del aumento de la síntesis de proteínas inducida por la hormona del crecimiento, disminuye la excitabilidad sarcolémica por reducción de la actividad de la adenosina trifosfatasa miofibrilar, por lo que se produciría una disminución de fuerza, más que un incremento, a pesar del aumento de la masa muscular. Se ha utilizado terapéuticamente en la distrofia muscular tanto con un efecto positivo como con complicaciones. La *grelina* es una hormona intestinal que activa un receptor secretagogo de hormona del crecimiento y estimula la liberación de dicha hormona. Además de su efecto como una «hormona del hambre», implicada en la ingesta alimentaria y en el depósito de grasa,

también previene la atrofia muscular mediante la miodiferenciación y la fusión de mioblastos.

### RABDOMIÓLISIS INDUCIDA POR ESTATINAS CON MIOGLOBINURIA

Las mialgias que pueden progresar a una necrosis aguda o subaguda de las miofibras se pueden inducir en el 10-15% de los pacientes que toman estatinas (inhibidores de la HMG-CoA reductasa). Estos medicamentos ampliamente recetados se usan principalmente en adultos para reducir los niveles de colesterol en plasma, pero a veces también se administran a adolescentes, particularmente en casos familiares de hipercolesterolemia. Las estatinas reducen los niveles de coenzima Q10 del paciente, que es necesaria para el transporte de electrones mitocondriales. El ejercicio no exacerba la miopatía por estatinas.

### DISFUCIÓN MITOCONDRIAL EN MIOPATÍAS TÓXICAS

La función mitocondrial deteriorada, la actividad enzimática en los cinco complejos de la cadena respiratoria y las alteraciones en la ultraestructura mitocondrial son una base común para los cuadros clínicos de muchos compuestos orgánicos tóxicos y metales pesados que afectan a los nervios musculares y periféricos. La toxicidad de las estatinas se ha mencionado anteriormente. Otro ejemplo es la ingesta excesiva de zinc como suplemento dietético (v. cap. 632). Estas citopatías mitocondriales adquiridas inducidas pueden producir debilidad y parecerse a la progresión clínica de las miopatías mitocondriales genéticas más la neuropatía.

### MIOPATÍA DEL ENFERMO CRÍTICO

Los pacientes que están en la unidad de cuidados intensivos durante períodos prolongados a veces desarrollan debilidad progresiva y mialgias que no se pueden atribuir simplemente a la atrofia por desuso. La patogenia sigue siendo incierta, pero algunos factores pueden incluir la inhibición de la síntesis de proteínas, la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo y la interrupción de la homeostasis intramuscular de calcio. Los pacientes con enfermedad grave pueden incluso desarrollar rabdomiólisis, con CK sérica elevada y mioglobulinuria que conduce a daño renal.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 629

# Miopatías metabólicas y canalopatías

Harvey B. Sarnat

El diagnóstico diferencial de las miopatías metabólicas se refleja en la tabla 629.1.

## 629.1 Parálisis periódicas y otras canalopatías musculares

Harvey B. Sarnat

La debilidad o parálisis muscular episódica y reversible conocida como **parálisis periódica** se asocia a alteraciones transitorias de la concentración sérica de potasio (v. tabla 629.1). Todas las formas familiares de parálisis periódica están causadas por mutaciones en los genes que codifican los canales iónicos dependientes de voltaje del músculo: canales de sodio, calcio y potasio. Las mutaciones en el canal de calcio (no de potasio) dependiente de voltaje CACNA1S son la etiología de la parálisis periódica hipopotasémica. Las causas no hereditarias de parálisis periódica son producidas por un grupo diverso de enfermedades que afectan al balance de potasio (tabla 629.2).

Durante los ataques de **parálisis hipopotasémica**, las fibras musculares son eléctricamente inexcitables, aunque el sistema contráctil puede

responder normalmente al calcio. El trastorno se hereda con carácter autosómico dominante. En algunos pacientes, las crisis son precipitadas por una comida rica en hidratos de carbono, la insulina, la adrenalina, incluyendo su liberación inducida por el estrés emocional, el hiperaldosteronismo o el hipertiroidismo, la administración de anfotericina B o la ingesta de regaliz.

Los ataques de parálisis hipopotasémica comienzan frecuentemente en la infancia, sobre todo en la forma hipertotasémica; la enfermedad es casi siempre sintomática a los 10 años de edad y afecta a ambos sexos. La forma hipopotasémica, el síndrome de Andersen-Tawil y la paramiotonía congénita debutan en la infancia tardía o en la adolescencia. La parálisis periódica suele ser un fenómeno episódico; los pacientes son incapaces de moverse al despertar y gradualmente recuperan la fuerza muscular durante los minutos u horas siguientes. Los músculos que permanecen activos durante el sueño, como el diafragma, la musculatura ocular extrínseca (movimientos oculares rápidos) y el músculo cardíaco, no están afectados. Los pacientes se encuentran normales entre los ataques, pero, durante la vida adulta, las crisis se hacen más frecuentes y el trastorno causa una miopatía progresiva con debilidad muscular persistente incluso entre los ataques. La frecuencia habitual de los ataques en la infancia es de una vez a la semana. Se debe realizar el diagnóstico diferencial con la parálisis periódica tirotóxica, la miotonía congénita y la paramiotonía congénita. La tríada que incluye parálisis periódica, ectopia cardíaca ventricular potencialmente fatal (por defecto en los canales Kir2.1 de repolarización terminal) y signos físicos característicos se conoce como **síndrome de Andersen-Tawil**.

Las alteraciones del potasio sérico solo aparecen durante los episodios agudos y se acompañan de cambios de la onda T en el ECG. La hipopotasemia puede deberse a alteraciones del gradiente de calcio. La CK puede estar ligeramente elevada en esos momentos. Los niveles de fosfato plasmático frecuentemente disminuyen durante los períodos sintomáticos. No suelen observarse alteraciones en la biopsia muscular entre los ataques, pero durante las crisis puede evidenciarse una miopatía vacuolar. Los cambios anatopatológicos en las parálisis periódicas son similares cuando la enfermedad se debe a un defecto en los canales del sodio o del potasio, lo que sugiere que pueden deberse a la parálisis recurrente más que a la canalopatía específica. Las vacuolas corresponden a retículo sarcoplasmico dilatado y a invaginaciones del espacio extracelular hacia el interior del citoplasma, y pueden estar llenas de glucógeno. La biopsia muscular no es esencial para el diagnóstico. No se produce hipoglucemía. Se ha demostrado la localización genética de la mayoría de las parálisis periódicas y se han caracterizado parcialmente algunos genes, pero muchos pacientes con un fenotipo clínico similar no presentan mutaciones en los genes identificados.

### TRATAMIENTO

El mejor método terapéutico de la parálisis periódica hipopotasémica es la administración oral de potasio o zumos de frutas que contengan potasio. Se puede evitar, o al menos disminuir la frecuencia y gravedad de los episodios, reduciendo la ingesta de sodio y administrando a los niños en edad escolar una dosis de 5 mg/kg/día de acetazolamida, 2 o 3 veces al día como dosis inicial. La diclorfenamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, está aprobada para el tratamiento de síndromes de parálisis periódica hipopotasémica e hipertotasémica primaria en adultos. Este fármaco redujo la frecuencia, con pocos efectos secundarios (parestesias, confusión, disgeusia). La acetazolamida también se ha utilizado fuera de guía para estos trastornos.

### OTRAS CANALOPATÍAS MUSCULARES

También se reconocen otros trastornos de los canales iónicos distintos a las bien documentadas canalopatías de potasio (v. tabla 629.1). Una rara **miotonía neonatal** grave es secundaria a una mutación en el gen SCN4A del canal de sodio dependiente de voltaje; no está relacionada con la distrofia miotónica neonatal, con la miotonía congénita ni con las miopatías miofibrillares infantiles. El mismo gen también es responsable del **laringoespasmo episódico** neonatal grave. La mexiletina es un tratamiento eficaz de la miotonía, aunque el pronóstico a largo plazo continúa siendo malo, con el fallecimiento a los 2 años de edad. Los bloqueantes de los canales de sodio, como carbamazepina, fenitoína y procainamida, son alternativas.

La neuromitonía, una actividad muscular continua de origen neurogeno, puede ser producida por genes que codifican los canales de potasio o por anticuerpos dirigidos contra ellos, aunque es rara en la infancia. La **enfermedad de Schwartz-Jampel**, producida por un rasgo autosómico recesivo, consta de una rigidez muscular grave, miotonía, blefaroespasmo y

Tabla 629.1 Miopatías metabólicas y mitocondriales

		OTRAS MIOTONIAS DEPENDIENTES DE CANALES DE SODIO	PARÁLISIS PERIÓDICA HIPERPOTASÉMICA	PARÁLISIS PERIÓDICA HIPOPOTASÉMICA	SÍNDROME DE ANDERSEN-TAWIL	PARÁLISIS PERIÓDICA POR TIROTOXICOSIS	NÚCLEOS CENTRALES/ HIPERTERMIA MALIGNA
Gen	CLCN1	SCN4A	SCN4A	CACNA1S, SCN4A	KCNJ2	KCNJ18	RYR1
Cromosoma	7q35	17q23	17q23	1q32, 17q23*	17q24	17 <sup>†</sup>	19q13
Características clínicas	Miotonia, debilidad episódica	Miotonia	Debilidad episódica	Debilidad episódica, contracciones ventriculares prematuras, taquirritmia ventricular	Debilidad episódica, contracciones ventriculares prematuras, taquirritmia ventricular	Debilidad episódica	Debilidad, hipertermia maligna y rara vez miotonia
Desencadenantes	Frio (algunos pacientes)	Frio	Potasio (algunos pacientes)	Potasio, descansar después del ejercicio	Carbohidratos, descansar después del ejercicio	Tirotoxicosis	Anestesia
Tratamiento agudo	n/d	n/d	n/d	Carbohidratos/ glucosa	Potasio oral, raramente	Potasio, agentes bloqueantes adrenérgicos	Fluidoterapia i.v., soporte
Tratamiento crónico	Mexiletina, fenoftalina, procainamida	Mexiletina, fenoftalina, procainamida	Mexitetina, fenoftalina, procainamida, acetazolamida	Potasio, acetazolamida, diclorfenamida, diurético ahorrador de potasio	Potasio (si las crisis están asociadas con hipopotasemia), acetazolamida, diclorfenamida, diurético ahorrador de potasio	Tratamiento de la tirotoxicosis	n/d
Prueba breve de esfuerzo	Prueba de ejercicio (SET): disminución posterior al ejercicio, retorno rápido a la linea de base	SET: disminución posterior al ejercicio, facilitada por repetición o frío	SET: a menudo no diagnóstico	Prueba de ejercicio prolongado (LET): disminución posterior al ejercicio	LET: disminución posterior al ejercicio	LET: disminución posterior al ejercicio	LET: disminución posterior al ejercicio (cuando es sintomático)
Hallazgos de laboratorio	n/d	n/d	n/d	Potasio alto en las crisis <sup>‡</sup>	Potasio bajo en las crisis	Potasio alto/bajo en las crisis	Creatina cinasa elevada durante la hipertermia maligna
Pruebas genéticas comerciales disponibles	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí

\*Cromosoma 1 del gen del canal de calcio, cromosoma 17 del gen del canal de sodio.

<sup>†</sup>Ubicación exacta no determinada.<sup>‡</sup>Informes de casos de familias con mutaciones asociadas con parálisis periódica hiperpotasémica y potasio normal. De Statland JM, Barohn RJ: Muscle channelopathies: the nondystrophic myotonias and periodic paryses, *Continuum* 19(6):1598-1614, 2013; Table 4.

**Tabla 629.2** Causas secundarias de parálisis periódica**HIPOPOTASÉMICA**

Tirotóxica  
Hiperaldosteronismo primario (síndrome de Conn)  
Acidosis tubular renal (p. ej., síndrome de Fanconi)  
Hiperplasia del aparato yuxtaglomerular (síndrome de Bartter)  
Pérdidas gastrointestinales de potasio  
Adenoma veloso  
Abuso de laxantes  
Tumores pancreáticos no secretores de insulina con diarrea  
Esprúe no tropical  
Intoxicación por bario  
Diuréticos eliminadores de potasio  
Anfotericina B  
Regaliz  
Corticoides  
Toxicidad por tolueno  
Ácido p-aminosalicílico  
Carbenoxolona

**HIPERPOTASÉMICA**

Enfermedad de Addison  
Hiperaldosteronismo  
Suplementos excesivos de potasio  
Diuréticos ahorradores de potasio  
Insuficiencia renal crónica

De Chinnery PF: Muscle Diseases. En Goldman L, Schafer Al, editors: *Goldman's Cecil medicine*, ed 24, Philadelphia, 2012, Elsevier, Table 429-8, p. 2415.

condrodisplasia. Se hace sintomática en el primer año de vida y es lentamente progresiva hasta la mitad de la adolescencia, tras la cual se estabiliza. Ya no se considera una variante de distrofia miotónica y está producida por una mutación en el gen *HSPG2* que codifica perlecano, el principal proteoglucano de heparán sulfato de las membranas basales. Los bloqueantes de los canales de sodio pueden ser útiles.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 629.2 Hipertermia maligna

Harvey B. Sarnat

Véanse también los capítulos 74 y 626.4.

Este síndrome generalmente se hereda con carácter autosómico dominante. Aparece en todos los pacientes con enfermedad de los núcleos centrales (*central core*), pero no se limita a esta miopatía concreta. El gen defectuoso se encuentra en el locus 19q13.1 tanto en la enfermedad de los núcleos centrales como en la hipertermia maligna no asociada a esta miopatía específica. Al menos 15 mutaciones diferentes de este gen se han relacionado con hipertermia maligna. El gen codifica el receptor de rianodina, un canal tetramérico de liberación del calcio del retículo sarcoplasmico acoplado al canal de calcio dependiente de voltaje del túnel transverso (v. tabla 629.1). Puede observarse raramente en algunos pacientes con enfermedad de Duchenne y otras distrofias musculares, en diversos tipos de miopatías, en algunos niños con escoliosis y como síndrome aislado no asociado a otra enfermedad muscular. Los niños afectados en ocasiones tienen una facies peculiar. Puede producirse a cualquier edad, incluso en recién nacidos prematuros cuyas madres han sido sometidas a anestesia general para la cesárea. Este trastorno afecta de 1:10.000 a 1:250.000 procedimientos anestésicos, pero la prevalencia de alteraciones genéticas puede ser tan alta como 1:400.

Los episodios agudos se desencadenan por la exposición a anestésicos generales y en ocasiones a anestésicos locales. Los pacientes desarrollan súbitamente fiebre muy alta, rigidez muscular y acidosis metabólica y respiratoria; el nivel sérico de CK puede elevarse hasta 35.000 UI/l. La mioglobinuria puede dar lugar a necrosis tubular e insuficiencia renal aguda.

La biopsia muscular obtenida durante un episodio de hipertermia maligna o poco tiempo después no está indicada, pero muestra una necrosis muy diseminada de las fibras musculares, conocida como rabdomiolisis. Entre

los ataques, la biopsia muscular es normal a menos que exista una miopatía crónica subyacente.

Es importante reconocer a los pacientes con riesgo de presentar una hipertermia maligna, ya que los ataques pueden prevenirse administrando dantroleno sódico antes de la anestesia. Los pacientes de riesgo, como los hermanos de aquellos que han tenido un episodio, pueden ser identificados mediante la prueba de la contractura con cafeína: una porción de músculo en fresco de la biopsia, bañada en suero salino, se conecta a un calibrador de esfuerzo y se expone a la cafeína y otros fármacos; un espasmo anormal es diagnóstico. Mediante técnicas inmunohistoquímicas en secciones congeladas de la biopsia muscular puede demostrarse el receptor responsable de este síndrome. En el 50% de los pacientes se demuestra el defecto genético del receptor de la rianodina; se dispone de métodos de diagnóstico molecular para este grupo de pacientes. El receptor también se puede visualizar en la biopsia muscular mediante técnicas inmunorreactivas. Otro gen candidato se encuentra en el locus 1q31.

Además de la hipertermia maligna condicionada genéticamente, algunos fármacos pueden inducir rabdomiolisis aguda con mioglobinuria y una potencial insuficiencia renal, pero esto suele suceder en pacientes con predisposición debida a otros trastornos metabólicos (miopatías mitocondriales). El ácido valproico puede inducir este proceso en niños con citopatías mitocondriales o con deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa.

Las guías para el cribado de ADN incluyen criterios de derivación de pacientes e interpretación clínica de los resultados de laboratorio. El dantroleno sódico es un tratamiento específico o preventivo si se administra a pacientes de riesgo antes de un anestésico.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 629.3 Glucogenosis

Harvey B. Sarnat

Véanse también el capítulo 105.1 y la tabla 629.3.

La **glucogenosis I** (enfermedad de Von Gierke) no es una verdadera miopatía, porque la enzima hepática deficitaria, la glucosa-6-fosfatasa, no suele estar presente en el músculo. No obstante, los niños con esta enfermedad presentan hipotonía y debilidad muscular leve por razones desconocidas.

La **glucogenosis II** (enfermedad de Pompe) es una deficiencia heredada de forma autosómica recesiva de  $\alpha$ -glucosidasa (anteriormente conocida como maltasa ácida) que lisa las uniones glucosídicas  $\alpha$ -1,4 y  $\alpha$ -1,6. De las 12 glucogenosis conocidas, el tipo II es el único con una enzima deficitaria lisosomal. El gen defectivo se encuentra en el locus 17q23, y se han identificado más de 200 mutaciones distintas. Se describen dos formas clínicas. La forma del **lactante** es una miopatía generalizada grave con miocardiopatía. Los pacientes tienen cardiomegalia y hepatomegalia y presentan hipotonía y debilidad muscular generalizada. La CK sérica está muy elevada. La biopsia muscular revela una miopatía vacuolar con actividad enzimática lisosomal anormal de la fosfatasa ácida y alcalina. Con frecuencia se observa una citopatía mitocondrial secundaria, además de estructuras paracrystalinas en las mitocondrias del músculo con el microscopio electrónico y disminución de la concentración de las enzimas de la cadena respiratoria en el tejido muscular. Es habitual que el paciente fallezca durante la lactancia o infancia temprana; no obstante, la terapia de sustitución enzimática ha mejorado el pronóstico.

La forma **infantil tardía o del adulto** es una miopatía mucho más leve, sin cardiomegalia ni hepatomegalia. Puede no manifestarse clínicamente hasta el final de la infancia o el inicio de la vida adulta, o puede debutar con debilidad muscular e hipotonía incluso desde el periodo de lactante. Más de la mitad de los pacientes diagnosticados de deficiencia de maltasa ácida en la edad adulta refieren dificultades de fuerza muscular desde la infancia. También se pueden observar alteraciones ultraestructurales demostrativas de una citopatía mitocondrial secundaria, como en la enfermedad de Pompe del lactante. La RM del músculo puede mostrar cambios distintivos que difieren de los de otras miopatías.

La CK sérica está muy elevada y los hallazgos en la biopsia muscular son diagnósticos incluso en fases presintomáticas. El diagnóstico de glucogenosis II se confirma mediante el análisis cuantitativo de la actividad de maltasa ácida en la biopsia muscular o hepática. Recientemente se ha publicado una revisión basada en la evidencia y guías canadienses para el diagnóstico y manejo.

**Tabla 629.3** Enfermedades metabólicas que afectan al músculo

NOMBRE(S)	DEFICIENCIA ENZIMÁTICA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS
Enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo II (enfermedad de Pompe)	$\alpha$ -1,4-glucosidasa (enzima GAA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pompe de inicio infantil: mala alimentación, retraso motor e hipotonía con debilidad, dificultades respiratorias, problemas cardíacos (intervalo P-R corto con complejo QRS ancho, cardiomegalia, obstrucción del flujo de salida del VI, miocardiopatía)</li> <li>Pompe de inicio tardío: patrón de debilidad de extremidades y cinturas, insuficiencia respiratoria sin cardiopatía clínica</li> <li>Terapia de reemplazo de enzimas GAA disponible</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Medir la actividad de la enzima <math>\alpha</math>-glucosidasa (GAA) en el cribado neonatal en sangre seca</li> <li>Confirmar mediante secuenciación del gen GAA mutaciones bialélicas para el diagnóstico definitivo</li> <li>CK elevada basal (<math>\sim x10</math> normal) en forma de inicio infantil; la CK basal puede ser normal en la forma adulta</li> <li>La biopsia muscular puede mostrar vacuolas (lisosomas) y acumulación de glucógeno con PAS que tiñe positivamente; 20-30% de los pacientes con forma adulta pueden no mostrar cambios específicos en la biopsia</li> </ul>
Enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo IIIa (dérbit de Brancher, enfermedad de Cori, enfermedad de Forbes)	Amilo-1,6-glucosidasa	Hipoglucemias cetósicas, hepatomegalia, hiperlipidemia, enzimas hepáticas elevadas, miocardiopatía en la infancia, patrón de debilidad de extremidades y cintura a los 20-30 años	<ul style="list-style-type: none"> <li>CK basal elevada (<math>x2-20</math> normal)</li> <li>Los triglicéridos, el colesterol y las enzimas hepáticas están elevados</li> <li>Secuenciación del gen AGL muestra mutaciones bialélicas para el diagnóstico definitivo</li> </ul>
Enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo IV (deficiencia de Brancher, enfermedad de Andersen)	Enzima de ramificación de glucógeno	<ul style="list-style-type: none"> <li>Subtipo neuromuscular perinatal fatal: acinesia fetal, polihidramnios, hidropesía fetal</li> <li>Subtipo neuromuscular congénito: recién nacido hipotónico, dificultad respiratoria, miocardiopatía dilatada, muerte en la infancia</li> <li>Subtipo neuromuscular infantil: miopatía crónica progresiva, miocardiopatía dilatada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Demostrar deficiencia de GBE en el hígado, músculo o fibroblastos de la piel</li> <li>Secuenciación del gen GBE1 que muestra mutaciones bialélicas para el diagnóstico definitivo</li> </ul>
Enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo V (enfermedad de McArdle)	Miosoforilasa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Calambres musculares inducidos por el ejercicio y dolor, especialmente al comienzo del ejercicio, que mejoran con el descanso o una intensidad más baja (fenómeno del 2.º aliento)</li> <li>Mioglobinuria recurrente +/- rabdomiolisis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CK basal elevada (<math>x &gt; 5</math> normal)</li> <li>Secuenciación del gen PYGM que muestra mutaciones bialélicas para el diagnóstico definitivo</li> <li>La biopsia muscular (tinción) muestra ausencia virtual de actividad enzimática cuantitativa o cualitativa</li> <li>Acumulación de glucógeno subsarcolemal en la biopsia muscular en LM (ya sea PAS positivo o vacuolas en H&amp;E) y EM</li> </ul>
Enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo VII (enfermedad de Tarui)	Fosfofructocinasa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Forma clásica: dolor muscular, calambres, intolerancia al ejercicio, mioglobinuria, náuseas/vómitos después del ejercicio intenso, comenzando en la infancia; anemia hemolítica</li> <li>Forma de inicio tardío: calambres, mialgia, debilidad proximal leve en la edad adulta</li> <li>Forma infantil: hipotonía, artralgias, discapacidad intelectual, fatal en la infancia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CK basal elevada</li> <li>Secuenciación del gen PFK que muestra mutaciones bialélicas para el diagnóstico definitivo</li> </ul>
Enfermedad por almacenamiento de glucógeno VIII (deficiencia de fosforilasa cinasa [PhK])	Fosforilasa cinasa b	<ul style="list-style-type: none"> <li>Intolerancia al ejercicio, calambres, mioglobinuria, debilidad muscular progresiva en la infancia hasta la edad adulta</li> <li>Hepatomegalia, retraso del crecimiento, cetosis en ayunas e hipoglucemias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CK basal elevada</li> <li>La actividad de la enzima PhK se reduce en el músculo</li> <li>Secuenciación del gen PHKA1 y/o secuenciación del gen PHKB que muestran mutaciones bialélicas para el diagnóstico definitivo</li> </ul>
	Fosforilasa cinasa a1	Igual que el anterior pero ligado al cromosoma X y muy raro	
Enfermedad de almacenamiento de glucógeno IX (deficiencia de fosfoglicerato cinasa)	Fosfoglicerato cinasa	Forma miopática: debilidad muscular, dolor, calambres, especialmente con ejercicio con mioglobinuria +/- rabdomiolisis	<ul style="list-style-type: none"> <li>CK basal ligeramente elevada</li> <li>Secuenciación del gen PGK1 que muestra mutaciones bialélicas para el diagnóstico definitivo</li> </ul>
Enfermedad de almacenamiento de glucógeno X (deficiencia de fosfoglicerato mutasa)	Fosfoglicerato mutasa	Intolerancia al ejercicio extenuante, calambres, mioglobinuria	<ul style="list-style-type: none"> <li>CK basal ligeramente elevada</li> <li>Secuenciación del gen PGAM2 que muestra mutaciones bialélicas para el diagnóstico definitivo</li> </ul>
Enfermedad de almacenamiento de glucógeno XI (deficiencia de lactato deshidrogenasa)	Lactato deshidrogenasa	Intolerancia al ejercicio, calambres, mioglobinuria recurrente	<ul style="list-style-type: none"> <li>CK normal entre ataques</li> <li>Secuenciación del gen LDHA que muestra mutaciones bialélicas para el diagnóstico definitivo</li> </ul>

**Tabla 629.3** Enfermedades metabólicas que afectan al músculo (cont.)

NOMBRE(S)	DEFICIENCIA ENZIMÁTICA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS
Deficiencia sistémica primaria de carnitina	Familia de transportadores de solutos 22 (transportador de carnitina dependiente de sodio)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Forma miopática infantil: hipotonía, miocardiopatía dilatada que podría provocar la muerte, debilidad muscular proximal en la primera infancia (2-4 años)</li> <li>Forma adulta: fatigabilidad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CK basal elevada</li> <li>Reducción de los niveles plasmáticos de carnitina</li> <li>Mayor depósito de lípidos en la biopsia muscular</li> <li>Secuenciación del gen <i>SLC22A5</i> que demuestra mutaciones bialélicas para el diagnóstico definitivo</li> </ul>
Déficit de carnitina palmitoiltransferasa II	Carnitina palmitoiltransferasa II (CPT II)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Forma miopática: mialgias recurrentes y mioglobinuria después de ejercicio prolongado, frío o ayuno; debilidad durante las crisis; inicio desde la infancia hasta la edad adulta</li> <li>Forma infantil grave: insuficiencia hepática, miocardiopatía, convulsiones, hipoglucemia hipocetósica, miopatía antes de 1 año de edad (raro)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CK normal entre ataques</li> <li>Secuenciación del gen <i>CPT II</i> que muestra mutaciones bialélicas para el diagnóstico definitivo</li> <li>La biopsia muscular puede ser normal</li> </ul>

CK, creatina cinasa; EM, microscopia electrónica; H&E, hematoxilina y eosina; LM, microscopia óptica; VI, ventrículo izquierdo; PAS, ácido periódico-Schiff. De Konersman C: Hypotonia, weakness, and stroke. En Kliegman RM, Lye PS, Bordini BJ, et al (eds): *Nelson symptom-based diagnosis*, Philadelphia, 2018, Elsevier, Table 29.12.

Existe una forma leve, poco frecuente, de glucogenosis tipo II, en la que se ha encontrado una actividad de maltasa ácida muscular en el límite bajo de la normalidad, con descensos intermitentes a valores inferiores a los normales, pero los hallazgos en la biopsia muscular son similares aunque de menor intensidad. Otra forma es la **enfermedad de Danon**, transmitida con carácter recesivo ligado al cromosoma X y localizada en el locus Xq24, en la que la deficiencia primaria es de la proteína de la membrana lisosómica-2 (LAMP2) y que da lugar a miocardiopatía hipertrófica, miopatía proximal y discapacidad intelectual.

La **glucogenosis III** (enfermedad de Cori-Forbes), debida a la deficiencia de la enzima desramificante (amilo-1,6-glucosidasa), es la forma más frecuentemente diagnosticada de las glucogenosis y en general la menos grave. La hipotonía, la debilidad muscular, la hepatomegalia y la hipoglucemias en ayunas son frecuentes en el periodo de lactante, pero estos hallazgos a menudo se resuelven espontáneamente y los pacientes permanecen asintomáticos durante la infancia y la vida adulta. Otros desarrollan atrofia muscular distal lentamente progresiva, cirrosis hepática, hipoglucemias recurrentes e insuficiencia cardiaca. En la población inuit, la enfermedad puede tener un curso crónico más grave. En la biopsia muscular se observan cambios miopáticos leves, como la vacuolización de las fibras musculares.

La **glucogenosis IV** (enfermedad de Andersen) se produce por la deficiencia de enzima ramificante, que da lugar a la formación de una molécula anormal de glucógeno, la amilopectina, en el hígado, las células reticulodenteliales y el músculo esquelético y cardíaco. Los signos habituales de afectación muscular son hipotonía, debilidad generalizada, atrofia y contracturas. La mayoría de los pacientes fallecen antes de los 4 años de edad debido a insuficiencia hepática o cardíaca. Se han descrito algunos casos sin manifestaciones neuromusculares.

La **glucogenosis V** (enfermedad de McArdle) se debe a un déficit de fosforilasa muscular que se hereda con carácter autosómico recesivo que se encuentra en el locus 11q13, codificado por el gen *PMG*. La manifestación clínica característica es la intolerancia al ejercicio. El esfuerzo físico produce calambres, debilidad muscular y mioglobinuria, pero, entre crisis, la fuerza muscular es normal. La CK sérica está elevada solo durante el ejercicio. Un hallazgo clínico característico es que no se eleva el lactato sérico durante el ejercicio isquémico debido a la incapacidad para convertir el piruvato en lactato en condiciones anaerobias *in vivo*. Se puede observar la deficiencia de miofosforilasa en la biopsia muscular mediante técnicas histoquímicas o bioquímicas. Algunos pacientes tienen un defecto en la fosforilasa-β-cinasa muscular dependiente de adenosina monofosfato, una enzima activadora de la fosforilasa. La deficiencia de fosforilasa muscular fue la primera enfermedad neuromuscular diagnosticada mediante RM espectroscópica, en la que se objetiva que el pH intramuscular no disminuye con el ejercicio y no se produce depleción de adenosina trifosfato, pero la concentración de fosfocreatina disminuye excesivamente. Esta técnica no invasiva puede ser de utilidad en algunos pacientes si el radiólogo tiene experiencia en esta enfermedad.

Existe una **forma neonatal**, poco frecuente, de **deficiencia de miofosforilasa** que se manifiesta por dificultades para la alimentación durante la

lactancia y puede producir la muerte del paciente en los primeros meses de vida, o bien puede seguir una evolución lentamente progresiva con debilidad muscular similar a una distrofia muscular. El pronóstico a largo plazo es bueno. Los pacientes deben aprender a moderar sus actividades físicas, pero no desarrollan incapacidades miopáticas crónicas graves ni afectación cardíaca.

La **glucogenosis VII** (enfermedad de Tarui) se debe a la deficiencia de fosfofructocinasa muscular. Aunque este trastorno es más raro que la glucogenosis V, los síntomas de intolerancia al ejercicio, la evolución clínica y la incapacidad para convertir el piruvato en lactato son idénticos. La distinción se realiza por el estudio bioquímico en la biopsia muscular. Se transmite con carácter autosómico recesivo en el locus 1cenq32, y son particularmente prevalentes algunas mutaciones en la población judía asquenazi.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 629.4 Miopatías mitocondriales

Harvey B. Sarnat

Véanse también los capítulos 105.4 y 616.2 y la tabla 629.4.

Varias enfermedades que afectan al músculo, al cerebro y a otros órganos se asocian a anomalías estructurales y funcionales de las mitocondrias y producen defectos del metabolismo celular aerobio, de la cadena de transporte de electrones y del ciclo de Krebs (v. tablas 629.4 y 629.5). Dado que las mitocondrias se encuentran en todas las células, excepto en los eritrocitos maduros, se usa preferentemente el término **citopatía mitocondrial** para hacer énfasis en la naturaleza multisistémica de estas enfermedades. Las alteraciones estructurales se observan mejor mediante microscopia electrónica de la muestra de la biopsia muscular, que revela una proliferación de crestas de forma anómala, con inclusiones apiladas o en espiral y estructuras paracristalinas que ocupan el espacio entre crestas y están formadas por CK. Las biopsias musculares de neonatos, lactantes y niños pequeños muestran una afectación más grave de las células endoteliales de los capilares intramusculares que de las miofibrillas, al contrario de lo que sucede en adultos, aunque las estructuras paracristalinas endoteliales son globulares más que en forma de ladrillo como ocurre en las miofibrillas. El retículo endoplásmico está adherido de forma anómala a la mitocondria. Se observan alteraciones mitocondriales endoteliales similares en el cerebro en la enfermedad de Leigh y en otras encefalopatías mitocondriales infantiles. El estudio histoquímico de la biopsia muscular revela una acumulación anómala de la actividad enzimática oxidativa y fibras aisladas con pérdida de actividad de citocromo-c oxidasa y con aumento de los lípidos neutros dentro de las miofibrillas. Se observan fibras musculares rojas rasgadas en algunas miopatías mitocondriales, particularmente en aquellas en las que existe una deficiencia combinada de los complejos I y IV de la cadena respiratoria. El acúmulo de este material membranoso bajo la membrana de la

Tabla 629.4

Selección de trastornos mitocondriales con hipotonía clasificados por fenotipos clínicos

FENOTIPO CLÍNICO	MUTACIONES ASOCIADAS	TIPO DE HERENCIA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS FRECUENTES
Síndrome de MELAS (encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios tipo ictus)	Mutaciones puntuales de ARNt: • m.3243A>G en tRNA Leu (~80% de los casos) • m.3217T>C en tRNA Leu (~7,5% de los casos) • m.13513G>A codificación de NADH-ubiquinona (<15% de los casos) • m.3252A>G en tRNA Leu (<5% de los casos) • Otras múltiples mutaciones puntuales de ADNmt	Materna	<ul style="list-style-type: none"> <li>Principales: episodios similares a ictus, encefalopatía intermitente, anomalías T2/FLAIR en la RM cerebral que no respetan el territorio vascular, acidosis láctica</li> <li>Otros: pérdida de audición, diabetes, talla baja, problemas gastrointestinales</li> </ul>
Síndrome MERRF (epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas)	Mutaciones puntuales de ARNt: • m.8344A>G en tRNA Lys (>80% de los casos) • m.8356T>C en tRNA Lys • m.8363G>A en tRNA Lys • m.8361G>A en tRNA Lys • Otras múltiples mutaciones puntuales de ADNmt	Materna	<ul style="list-style-type: none"> <li>Principales: mioclonia, debilidad proximal, epilepsia generalizada, ataxia</li> <li>Otros: lipomatosis múltiple, pérdida auditiva, deterioro cognitivo, neuropatía</li> </ul>
KSS (Síndrome Kearns-Sayre)	Deleción de ADNmt grande y única (1,1-10 kb) • m.8470_13446del4977 (eliminación de 4977 pares de bases; más común) • Otras múltiples delecciones de ADNmt	Esporádica	<ul style="list-style-type: none"> <li>Principales: enfermedad multisistémica con oftalmoplejía externa progresiva, retinopatía pigmentaria, miocardiopatía antes de los 20 años</li> <li>Otros: talla baja, debilidad muscular proximal, pérdida auditiva, demencia, ataxia, endocrinopatías múltiples (diabetes, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, hipogonadismo)</li> </ul>
CPEO (oftalmoplejía externa progresiva crónica)	Deleción de ADNmt grande y única (1,1-10 kb) • m.3243A>G en tRNA Leu (más común; igual que MELAS) • Otras múltiples mutaciones puntuales de ADNmt • Múltiples delecciones de ADNmt causadas por mutaciones en los siguientes genes nucleares: SLC25A4 que codifica ANT1, C10orf2 que codifica la helicasa mitocondrial, POLG1 que codifica ADNm polimerasa, POLG2, OPA1	Esporádica Materna Autosómica dominante	<ul style="list-style-type: none"> <li>Principal: trastorno del músculo esquelético con ptosis, oftalmoparesia, debilidad muscular proximal +/-</li> </ul>
Síndrome de Leigh (encefalomiopatía necrotizante subaguda)	Mutaciones de ADNmt: • m.8993T>G o m.8993T>C en MT-ATP6 (~10% de los casos) • Otras múltiples mutaciones puntuales de ADNmt • m.8470_13446del4977 (deleción de 4977 pares de bases; también visto en KSS) Mutaciones genéticas nucleares que resultan en deficiencias del complejo de la cadena respiratoria: • Complejo I: NDUV1, NDUFS1, NDUFS2, NDUFS3, NDUFS4, NDUFS7, NDUFS8, NDUFA1, NDUFA2, NDUFA10, NDUFA9, NDUFA12, NDUFAF2, NDUFAF5, NDRFA1 • Complejo II: SDHA, SDHAF1 • Complejo III: BC51L, UQCRC, TTC19 • Complejo IV: SURF1, COX10, COX15, SCO2, NDUFA4, PET100, LRPPRC	Materna Espirádica Autosómica recesiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipotonía, espasticidad, trastornos del movimiento (corea), ataxia cerebelosa, neuropatía, lesiones de los ganglios basales bilaterales, convulsiones, acidosis láctica, retraso/regresión psicomotora, especialmente con enfermedad entre los 3 y 12 meses de edad</li> <li>Miocardiopatía hipertrófica</li> </ul>
NARP (debilidad muscular neurogénica, ataxia, retinitis pigmentosa)	• m.8993T>G o m.8993T>C en MT-ATP6 (50% de los casos)	Materna	<ul style="list-style-type: none"> <li>Debilidad muscular neurogénica proximal, neuropatía sensorial, convulsiones, ataxia, retinopatía pigmentaria, dificultades de aprendizaje, demencia con inicio generalmente en la infancia</li> </ul>
Síndrome de depleción del ADN mitocondrial	• Mutaciones en homocigosis o heterocigosis compuestas en TK2 (timidina cinasa 2), una desoxirribonucleasa mitocondrial, que produce depleción mitocondrial	Autosómica recesiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipotonía, debilidad muscular proximal, debilidad axial, insuficiencia respiratoria, marcada variabilidad clínica con muerte desde la infancia hasta la edad adulta temprana debido a insuficiencia respiratoria</li> </ul>

ADNmt, ADN mitocondrial; ARNt, transferencia de ARN; FLAIR, recuperación de inversión atenuada por fluido; GI gastrointestinal; NADH, nicotinamida adenina dinucleótido, forma reducida; RI, resonancia magnética.

Datos de DiMauro S, Hirano M: MERRF, GeneReviews [Internet], June 3, 2003, Seattle: University of Washington; DiMauro S, Hirano M: MELAS, GeneReviews [Internet] February 27, 2001, Seattle: University of Washington; Thorburn DR, Rahman S: Mitochondrial DNA-associated Leigh syndrome and NARP, GeneReviews [Internet], October 30, 2003, Seattle: University of Washington; Liang C, Ahmad K, Sue CM: The broadening spectrum of mitochondrial disease: shifts in the diagnostic paradigm, *Biochim Biophys Acta* 1840:1360-1367, 2014; Konersman C: Hypotonia, weakness, and stroke. En Kliegman RM, Lye PS, Bordini BJ, et al (eds): *Nelson symptom-based diagnosis*, Philadelphia, 2018, Elsevier, Table 29.11.

**Tabla 629.5** Espectro clínico de las enfermedades mitocondriales

#### SISTEMA NERVIOSO

- Hipotonía
- Fallo de medro
- Regresión motora
- Accidente cerebrovascular (no vascular)
- Demencia
- Encefalopatía episódica (lactato elevado en el líquido cefalorraquídeo)
- Discapacidad intelectual
- Neuropatía (ganglionopatía axonal, desmielinizante o sensorial)
- Oftalmoparesia (lentamente progresiva)
- Ptosis (lentamente progresiva; poca variación diurna; asimétrica al inicio)
- Atrofia óptica
- Retinosis pigmentaria (perimacular; la visión por lo general no se ve afectada)
- Ataxia
- Apnea central
- Epilepsia (mioclono focal o multifocal, estatus epiléptico, desencadenado por valproato sódico)
- Migrñas
- Pérdida auditiva neurosensorial (asimétrica, inicio joven, posible recuperación parcial)

#### CORAZÓN

- Miocardiopatía
- Bloqueo de la conducción o arritmia

#### MÚSCULO ESQUELÉTICO

- Miopatía (debilidad simétrica proximal; mialgia)
- Intolerancia al ejercicio
- Rabdomiolisis episódica

#### OTROS

- Acidosis láctica
- Obstrucción intestinal recurrente (seudoobstrucción)
- Talla baja
- Diabetes (inicio en la juventud, no obesos)

Datos de Amato A, Russell J: *Neuromuscular disorders*, 1st ed, New York, 2008, McGraw-Hill; Liang C, Ahmad K, Sue CM: The broadening spectrum of mitochondrial disease: shifts in the diagnostic paradigm, *Biochim Biophys Acta* 1840:1360-1367, 2014.

fibra muscular se observa mejor con tinciones especiales, como, por ejemplo, el tricrómico de Gomori modificado.

Estas características histoquímicas y los cambios ultraestructurales se observan con mayor frecuencia en las mutaciones puntuales del ARN mitocondrial de transferencia. Las grandes delecciones del ADN mitocondrial (ADNm) de 5 o 7,4 kb (el único cromosoma mitocondrial tiene 16,5 kb) se asocian a defectos de los complejos enzimáticos oxidativos de la cadena respiratoria solo con que se vean afectadas un 2% de las mitocondrias, pero puede que en la biopsia muscular solo se observen mínimos cambios o que incluso con la microscopía electrónica no se detecten alteraciones inmunohistoquímicas ni morfológicas; por ello, son necesarios estudios bioquímicos cuantitativos del tejido muscular para confirmar el diagnóstico. Como la mayoría de las subunidades de los complejos de la cadena respiratoria son codificadas más por ADN nuclear (ADNn) que por ADNm, se puede observar con mayor frecuencia una herencia autosómica mendeliana en lugar de una herencia materna, como sucede con las mutaciones puntuales puras de ADNm. El complejo II (succinato deshidrogenasa) es el único complejo enzimático en el que todas las subunidades están codificadas por ADNm. El lactato sérico está elevado en algunas enfermedades, siendo más característica la elevación del lactato en líquido cefalorraquídeo (LCR), incluso si la concentración sérica es normal.

Se conocen varias enfermedades mitocondriales que pueden afectar fundamentalmente al músculo estriado o al músculo y al cerebro. Se pueden dividir en procesos que cursan con y sin fibras rojas rasgadas. Los que cursan con fibras rojas rasgadas son el síndrome de Kearns-Sayre, el síndrome MELAS (acrónimo inglés de encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios tipo ictus), el síndrome MERRF (acrónimo inglés de epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas) y síndromes con oftalmoparesia progresiva externa, que se asocian a defectos combinados de los complejos I y IV de la cadena respiratoria. Los procesos que cursan sin fibras rojas ras-

gadas son la encefalopatía de Leigh y la atrofia óptica hereditaria de Leber, que se asocian a defectos aislados del complejo I o IV, aunque en niños es más común la deficiencia combinada de los complejos III y V. El **síndrome de Kearns-Sayre** se caracteriza por la tríada de oftalmoparesia externa progresiva, degeneración pigmentaria de la retina e inicio antes de los 20 años de edad. Con frecuencia se asocia bloqueo cardiaco, alteraciones cerebelosas y aumento de la concentración de proteínas en el LCR. Los potenciales evocados visuales son anormales. Los pacientes generalmente no presentan debilidad muscular en el tronco ni en las extremidades, ni disfagia. La mayoría de los casos son esporádicos.

La **oftalmoparesia externa progresiva crónica** puede aparecer aislada o asociarse a debilidad muscular en los miembros, disfagia y disartria. Algunos pacientes presentan afectación adicional del sistema nervioso central (SNC), cuadro que se denomina *oftalmoparesia plus*. En algunas familias se encuentra una herencia autosómica dominante, pero la mayor parte de los casos son esporádicos.

Los **síndromes MERRF y MELAS** son otros trastornos mitocondriales que afectan a los niños. El segundo se caracteriza por detención del crecimiento, vómitos episódicos, crisis comiciales y episodios cerebrales recurrentes que causan hemiparesia, hemianopsia o incluso ceguera cortical y demencia. La enfermedad se comporta como un trastorno degenerativo y los niños fallecen en unos pocos años.

Otros procesos «degenerativos» del SNC que también presentan miopatía con anomalías mitocondriales son la **encefalopatía necrosante subaguda de Leigh** (v. cap. 105.4) y la **enfermedad cerebrohepatorenal (de Zellweger)**, **principalmente una enfermedad peroxisomal con alteraciones mitocondriales secundarias** (v. cap. 104.2). Otra miopatía mitocondrial reconocida es el **déficit de citocromo-c oxidasa**. La **distrofia muscular oculofaríngea** también es fundamentalmente una miopatía mitocondrial.

El **síndrome de depleción mitocondrial neonatal** se caracteriza por un descenso grave de la actividad enzimática oxidativa en la mayoría o en la totalidad de los cinco complejos; además de debilidad muscular generalizada, los neonatos y lactantes pueden mostrar síntomas de afectación multisistémica. El síndrome se presenta de varias formas: miopática, encefalomiotípica, hepatoencefalopática e intestinal encefalopática. Puede aparecer miocardiopatía y en algunas ocasiones lesiones cutáneas bullosas o edema generalizado. El **síndrome de Alpers** es genéticamente homogéneo y es producido por depleción del ADNm y mutaciones en el gen *POLG1*. Se han identificado otros genes diversos, principalmente en las formas de inicio más tardío, de ahí que la depleción mitocondrial sea un síndrome y no una sola enfermedad. El **síndrome de Barth** es un trastorno mitocondrial recesivo ligado al X que se caracteriza por miocardiopatía, miopatía del músculo estriado, retraso en el crecimiento, neutropenia y concentraciones séricas y urinarias elevadas de ácido 3-metil-glutacónico.

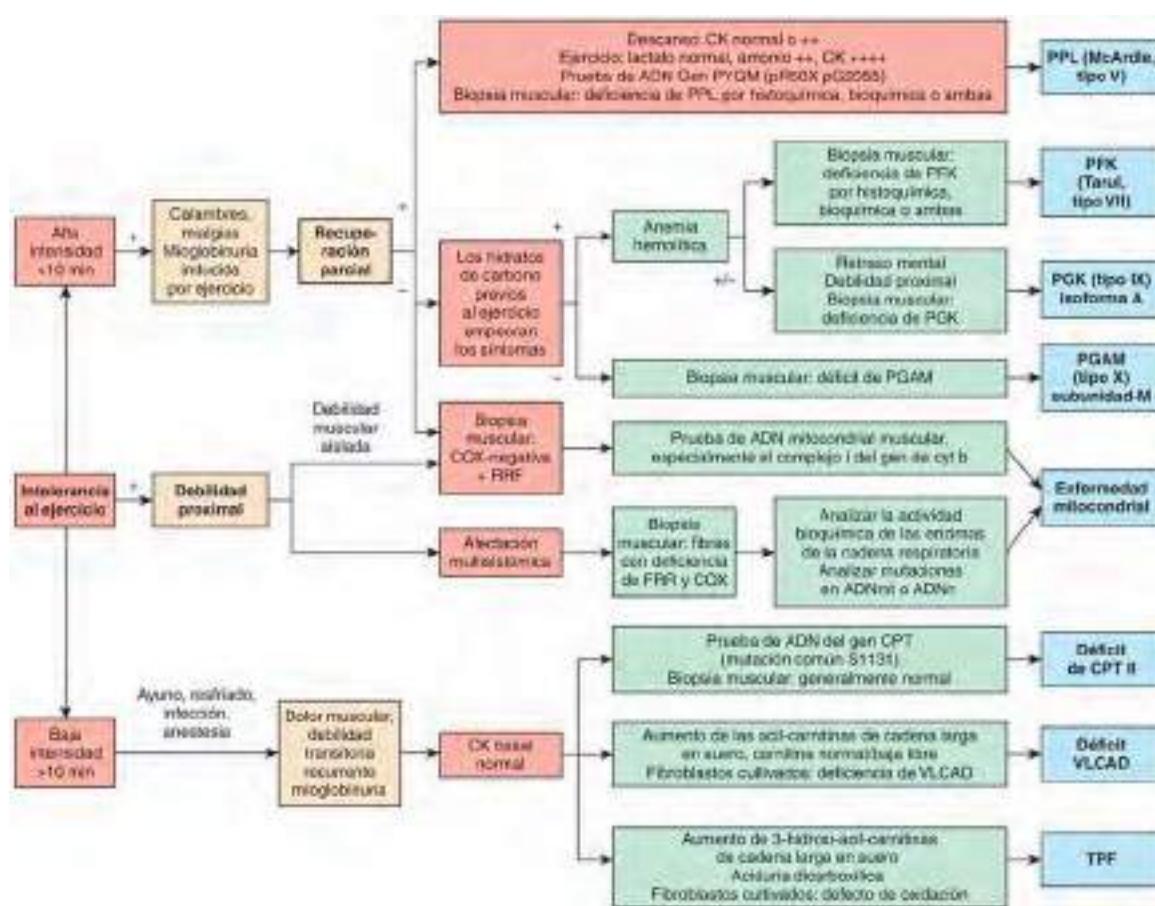
Se sospecha que algunas enfermedades raras de las que solo se han comunicado unos pocos casos pueden ser trastornos mitocondriales. También se reconoce actualmente que defectos mitocondriales secundarios ocurren en la evolución de enfermedades no mitocondriales, como miopatías inflamatorias autoinmunes, la enfermedad de Pompe y algunas malformaciones cerebrales, y también pueden ser inducidos por drogas y agentes tóxicos, por lo que la interpretación de las alteraciones mitocondriales como defecto primario debería realizarse con cautela.

El ADNm es diferente del ADN del núcleo celular y se hereda exclusivamente de la madre; las mitocondrias están presentes en el citoplasma del óvulo, pero no en la cabeza del espermatozoide, la única parte que penetra en el óvulo durante la fertilización. La frecuencia de mutaciones del ADNm es 10 veces superior a la del ADNn. Cada complejo enzimático de la cadena respiratoria tiene subunidades codificadas o por el ADNm o por el ADNn. Así, el complejo II (succinato deshidrogenasa, una enzima del ciclo de Krebs) tiene cuatro subunidades, todas ellas codificadas en el ADNn; el complejo III (ubiquinol o citocromo-*b* oxidasa) tiene nueve subunidades: solo una de ellas está codificada por el ADNm y las ocho restantes dependen del ADNn; el complejo IV (citocromo-*c* oxidasa) tiene trece subunidades, de las cuales solo tres están codificadas por el ADNm. Por esta razón, las enfermedades mitocondriales pueden transmitirse con carácter autosómico recesivo y no solo por transmisión materna, incluso aunque todas las mitocondrias se hereden de la madre.

En el síndrome de Kearns-Sayre se ha identificado una única delección grande del ADNm, pero se conocen otras variantes genéticas; en los síndromes MERRF y MELAS de miopatía mitocondrial existen mutaciones puntuales del ARN de transferencia.

#### INVESTIGACIONES

El estudio de las citopatías mitocondriales comienza con la determinación de lactato en suero. El ácido láctico no está aumentado en todas las citopatías mitocondriales, por lo que un resultado normal no es necesariamente



**Fig. 629.1** Algoritmo de diagnóstico clínico para pacientes con intolerancia al ejercicio en los que se sospecha una miopatía metabólica. ADNm, ADN mitocondrial; ADNn, ADN nuclear; CK, creatina cinasa; COX, citocromo-c oxidasa; CPT, carnitina palmitoiltransferasa; cyt b, citocromo b; PFK, fosfofructocinasa; PGAM, fosfoglicerato mutasa; PGK, fosfoglicerato cinasa; PPL, miofosforilasa; RRF, fibras rojas desiguales; TPF, deficiencia de proteína trifuncional; VLCAD, acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena muy larga. (De Berardo A, Di Mauro S, Hirano M: A diagnostic algorithm for metabolic myopathies, Curr Neurol Neurosci Rep 10:118-126, 2010, Fig. 1.)

tranquilizador; el lactato en líquido cefalorraquídeo está elevado en algunos casos en los que el lactato sérico es normal, particularmente si existen signos clínicos de encefalopatía. Con frecuencia está aumentado el ácido 3-metilglutacálico en las citopatías mitocondriales en general, demostrado en más de 50 mutaciones genéticas diferentes y de ahí que sea un buen marcador de cribado; raramente aumenta en otras enfermedades metabólicas. Este producto también puede estar aumentado en orina. Deben medirse las enzimas hepáticas (transaminasas) en sangre. La evaluación cardíaca a menudo está justificada. La determinación de marcadores moleculares en sangre para las enfermedades con mutaciones puntuales de ADNm conocidas identifica muchas de las citopatías mitocondriales que aparecen en la edad adulta o en la adolescencia, aunque con menos frecuencia en niños y aún menos en lactantes de corta edad. La RM cerebral puede mostrar lesiones hiperintensas en los ganglios basales y la espectroscopia por RM puede demostrar un pico de lactato aumentado. La biopsia muscular proporciona la mejor evidencia en todas las miopatías mitocondriales y debería incluir estudios histoquímicos de enzimas oxidativas, microscopía electrónica y análisis bioquímico de los complejos enzimáticos de la cadena respiratoria y de la coenzima Q10; también puede analizarse el ADNm del tejido muscular. Muchos trastornos mitocondriales también pueden afectar a las células de Schwann y a los axones de los nervios periféricos y presentarse clínicamente con una neuropatía, de la que pueden medirse las velocidades de conducción sensitivas y motoras en pacientes seleccionados; solo en raras ocasiones se requiere una biopsia del nervio sural si la neuropatía es el hallazgo predominante y el diagnóstico no es evidente a partir de otros estudios.

Se puede observar un abordaje diagnóstico en la figura 629.1.

## TRATAMIENTO

No existe un tratamiento eficaz de las citopatías mitocondriales, pero con frecuencia se utilizan empíricamente varios «cócteles» para intentar mejorar las deficiencias metabólicas. Estos incluyen suplementos orales de carnitina,

riboflavina, coenzima Q10, ácido ascórbico (vitamina C), vitamina E y otros antioxidantes. Aunque en algunas publicaciones aisladas se han observado resultados favorables, no se han publicado estudios controlados que demuestren su eficacia.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## 629.5 Miopatías lipídicas

Harvey B. Sarnat

Véase el capítulo 104.4.

Considerado como un órgano metabólico, el músculo esquelético es el órgano más importante para el metabolismo de los ácidos grasos de cadena larga debido a su gran masa y a su elevada densidad de mitocondrias, donde se metabolizan los ácidos grasos. Estos son la fuente principal de energía para el músculo esquelético durante el ejercicio sostenido o el ayuno. Los trastornos hereditarios del metabolismo lipídico que causan miopatía progresiva constituyen un grupo de enfermedades musculares importantes, relativamente frecuentes y con frecuencia tratables (tabla 629.6). Se puede ver un aumento de lípidos en las fibras musculares de algunas miopatías mitocondriales y este hecho, que se observa con mayor frecuencia de lo que explicaría el azar, es un hallazgo característico de estas enfermedades. Dentro de los trastornos con fibras rojas rasgadas, el síndrome de Kearns-Sayre siempre cursa con aumento de lípidos neutros, mientras que los síndromes MERRF y MELAS no; este dato diferenciador puede ser de utilidad diagnóstica para el patólogo. Los ácidos grasos libres se convierten en acil-coenzima A mediante la acil-CoA sintetasa; los ácidos grasos de cadena larga resultantes son transportados al interior de la mitocondria, donde se produce

**Tabla 629.6** Deficiencias en el metabolismo de los lípidos

Carnitina palmitoiltransferasa*
Deficiencia primaria sistémica/muscular de carnitina
Deficiencia secundaria de carnitina
Defectos de β-oxidación
Medicamentos (ácido valproico)

\*La deficiencia puede producir intolerancia al ejercicio y mioglobinuria.  
De Chinnery PF: Muscle diseases. En Goldman L, Schafer Al, editors: *Goldman's Cecil medicine*, ed 24, Philadelphia, 2012, Elsevier, Table 429-7, p. 2413.

la β-oxidación. Los trastornos en la utilización del combustible de los lípidos y los trastornos del almacenamiento de lípidos pueden dividirse en defectos en el transporte y oxidación de los ácidos grasos exógenos en el interior de la mitocondria y defectos en el catabolismo endógeno de los triglicéridos.

El **déficit de carnitina muscular** es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones del gen *SLC22A5*, que implica un transporte deficitario de la carnitina de la dieta a través de la mucosa intestinal. La carnitina se obtiene de los alimentos, pero también se sintetiza en el hígado y los riñones, a partir de lisina y metionina; es el transportador obligatorio de los ácidos grasos de cadena larga y media al interior de las mitocondrias del músculo.

Clínicamente puede manifestarse por exacerbaciones súbitas de debilidad muscular o puede simular una distrofia muscular progresiva con miopatía proximal generalizada y en ocasiones afectación facial, faríngea y cardiaca. Los síntomas generalmente comienzan al final de la infancia o en la adolescencia, pero pueden retrasarse hasta la edad adulta. La progresión es lenta, pero puede provocar la muerte.

La CK sérica está ligeramente elevada. La biopsia muscular muestra vacuolas llenas de lípidos en las fibras musculares junto con cambios inespecíficos sugestivos de una distrofia muscular. Las mitocondrias pueden ser normales o anormales. La determinación de carnitina en el tejido de biopsia muscular está reducida, pero el nivel sérico de carnitina es normal.

El tratamiento detiene la progresión de la enfermedad e incluso puede restablecer la fuerza muscular perdida si la enfermedad no está demasiado avanzada. Consiste en una dieta especial baja en ácidos grasos de cadena larga. Los corticoides pueden estimular el transporte de los ácidos grasos. El tratamiento específico con l-carnitina oral en grandes dosis supera la barrera intestinal en algunos casos. Algunos pacientes también mejoran cuando se administran suplementos de riboflavina y otros parecen mejorar con propranolol.

El **déficit de carnitina sistémico** es una enfermedad debida a la afectación de la síntesis renal y hepática de carnitina y no es una miopatía primaria. Los pacientes con esta enfermedad autosómica recesiva presentan una miopatía proximal progresiva y muestran cambios en la biopsia muscular similares a los de la deficiencia de carnitina muscular; sin embargo, el inicio de la debilidad muscular es más precoz y puede ser evidente al nacer. También puede existir una fibroelastosis endocárdica. Pueden aparecer episodios de encefalopatía hepática aguda que recuerdan el síndrome de Reye. La hipoglucemia y la acidosis metabólica complican los episodios agudos. La miocardiopatía puede ser la característica predominante en algunos casos y puede producir la muerte.

En los niños se producen infartos cerebrales y miopatía, particularmente cuando se acompaña de hipoglucemia. La edad promedio de presentación es de 9 años aproximadamente. La RM cerebral muestra cambios característicos relacionados con infartos múltiples de tamaños diversos.

La concentración de carnitina está disminuida en el suero, así como en el músculo y el hígado. La deficiencia de l-carnitina puede corregirse mediante la administración diaria de carnitina.

Puede aparecer un cuadro clínico similar como complicación del síndrome renal de Fanconi, debido a la pérdida urinaria excesiva de carnitina o a pérdidas en la hemodiálisis crónica.

El tratamiento con l-carnitina mejora el mantenimiento de la glucosa sanguínea y de los niveles séricos de carnitina, pero no revierte la cetosis ni la acidosis ni mejora la capacidad para el ejercicio.

El **déficit de carnitina palmitoiltransferasa (CPT) muscular** se manifiesta por episodios de rabdomiolisis, coma y elevación de la CK. Es la causa identificada más frecuente de mioglobinuria recurrente en adultos, aunque la mioglobinuria no es una característica constante en todos los casos. La CPT transfiere los residuos acil-coenzima A de los ácidos grasos de cadena larga a la carnitina en la membrana mitocondrial externa para su transporte al interior de la mitocondria. La intolerancia al ejercicio y la mioglobinuria

recuerdan a las glucogenosis V y VII. El grado de ejercicio que desencadena un ataque tiene una gran variabilidad individual y puede suceder con un simple paseo o con un esfuerzo agotador. La mioglobinuria es una característica inconstante. También puede aparecer hipoglucemias con el ayuno. Algunos pacientes solo manifiestan mialgias al final de la adolescencia o en la vida adulta. La transmisión genética es autosómica recesiva, debido a un defecto del cromosoma 1 en el locus 1p32. La administración de ácido valproico puede precipitar una rabdomiolisis aguda con mioglobinuria en los pacientes con déficit de CPT; debería evitarse en el tratamiento de las crisis convulsivas o la migraña cuando coexisten. La *deficiencia de acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena muy larga* tiene una presentación clínica similar, aunque principalmente es de inicio en el adulto.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 629.6 Miopatía por déficit de vitamina E

Harvey B. Sarnat

El déficit de vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol, un antioxidante también importante en la formación mitocondrial de radicales superóxido) en animales de experimentación produce una miopatía progresiva que recuerda mucho a una distrofia muscular. En seres humanos con ausencia de ingesta adecuada de este antioxidante se reconocen una miopatía y una neuropatía. Los pacientes con malabsorción crónica, los sometidos a diálisis a largo plazo y los recién nacidos prematuros que no reciben suplementos de vitamina E son particularmente vulnerables. El tratamiento con altas dosis de vitamina E puede revertir el déficit. También existe una miopatía debida a hipervitaminosis E crónica.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

# Capítulo 630

## Trastornos de la transmisión neuromuscular y de las neuronas motoras

### 630.1 Miastenia grave

Diana X. Bharucha-Goebel

#### MIASTENIA GRAVE AUTOINMUNE

La miastenia grave (MG) es una enfermedad autoinmune crónica de la placa motora terminal postsináptica que conduce a una transmisión o bloqueo neuromuscular anormal, que se caracteriza por la rápida fatigabilidad del músculo estriado, especialmente de los músculos extraoculares y palpebrales y de los de la deglución. Debe distinguirse del síndrome miástenico congénito, un trastorno genético de los receptores presinápticos y membranas postsinápticas, así como de la unión neuromuscular y de los trastornos de la neurotransmisión inducidos por toxinas, como el botulismo (v. más abajo). En la MG, la liberación de acetilcolina (ACh) en la hendidura sináptica por la terminación axonal es normal, pero la membrana muscular postsináptica (esto es, el *sarcolema*) o *placa motora terminal* tiene una reactividad menor de lo normal. Esto se debe a los anticuerpos contra el receptor de acetilcolina postsináptico (AChR), lo que conduce a una arquitectura/patrón de plegamiento anormal de la membrana postsináptica, así como a una disminución del número de receptores a los que puede unirse la acetilcolina.

Tabla 630.1

Clasificación de los síndromes miasténicos congénitos\*

SÍNDROMES	PORCENTAJE
<b>PRESINÁPTICOS</b>	
Déficit de colina acetiltransferasa	5
Déficit SNAP25	0,3
Déficit sinaptotagmina 2†	0
<b>SINÁPTICOS ASOCIADOS A LA MEMBRANA BASAL</b>	
Déficit de AChE en la placa terminal	12,6
Déficit de laminina β2	0,3
<b>POSTSINÁPTICOS</b>	
Déficit primario de AChR ± alteraciones cinéticas menores	33
Déficit cinético primario ± deficiencia menor de AChR	17,5
Miastenia del canal de Na	0,3
Déficit de plectina	
<b>DEFECTOS EN EL DESARROLLO Y MANTENIMIENTO DE LA PLACA TERMINAL</b>	
Déficit de agrina	0,3
Déficit de LRP4	0,6
Déficit de MuSK	0,3
Déficit de Dok-7	9,8
Déficit de rapsina	14
<b>DEFECTOS CONGÉNITOS DE LA GLICOSILACIÓN</b>	
Déficit GFPT1	3
Déficit DPAGT1	0,6
Déficit ALG2†	0
Déficit ALG14†	0
<b>OTROS SÍNDROMES MIASTÉNICOS</b>	
Síndrome de delección PREPL	0,3
Defectos en el transportador de citrato sintasa mitocondrial	0
SMC asociados con miopatías centronucleares	0,3
<b>TOTAL</b>	<b>100%</b>

\*Clasificación basada en cohorte de 353 pacientes con síndrome miástico congénito estudiados en la Clínica Mayo entre 1988 y 2014.

†Se identificaron defectos en ALG2 y ALG14, en la sinaptotagmina 2 y en el portador de síntesis de citrato mitocondrial en otros centros médicos.

Modificada de Darras BT, Monani UR, De Vivo DC: Genetic disorders affecting the motor neuron: spinal muscular atrophy. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al (eds): *Swaiman's pediatric neurology*, 6/e, Elsevier, 2018 Philadelphia, Table 144-1.

Los lactantes que nacen de madres con miastenia pueden sufrir un **síndrome miástico neonatal transitorio** secundario al paso de anticuerpos anti-AChR a través de la placenta, diferente de los síndromes miásticos congénitos (tablas 630.1 a 630.3).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La edad de inicio de la MG mediada por el sistema inmune varía entre los 11 meses y los 17 años. En los grupos de edad prepuberales, la relación mujer:hombre es de aproximadamente 1,5:1, y en los grupos de edad pospuberales es de aproximadamente 1:1. En la MG autoinmune juvenil suelen observarse como signos más precoces y constantes una *ptosis* unilateral o bilateral, aunque habitualmente *asimétrica*, y algún grado de debilidad de la musculatura extraocular. La debilidad extraocular no se limita a músculos inervados por solo uno o dos de los tres núcleos correspondientes en el tronco del encéfalo y es progresiva. Los niños mayores pueden quejarse de diplopia, y los niños pequeños pueden intentar mantener los ojos abiertos con los dedos o los pulgares cuando la ptosis es lo suficientemente importante como para impedir la visión. Las respuestas pupilares a la luz están conservadas. Con frecuencia se asocia disfagia y debilidad muscular facial, de forma que la dificultad para la alimentación suele ser el signo revelador de la enfermedad en los primeros meses de vida; en los casos graves puede producirse aspiración y obstrucción de la vía aérea. Puede ser prominente una dificultad para sostener la cabeza por debilidad de los músculos flexores del cuello. La afectación puede estar limitada a los músculos con inervación bulbar, pero la enfermedad en la mayoría de los casos es sistémica y hay debilidad de los músculos de las cinturas y de

los músculos distales de las manos. No se acompaña de fasciculaciones musculares, mialgias ni síntomas sensitivos. Los reflejos de estiramiento muscular pueden estar disminuidos, pero casi nunca desaparecen. La *miastenia ocular* puede ser transitoria a lo largo del tiempo, aunque en algunos pacientes nunca progresa para afectar a los músculos axiales o apendiculares. Este trastorno representa aproximadamente el 25% de todos los pacientes con MG juvenil y es más frecuente en los niños de descendentes chinos y del sudeste asiático, lo que sugiere una predisposición genética. Además, los pacientes prepuberales tienen más probabilidades de tener miastenia ocular solamente, mientras que la mayoría de los pacientes pospuberales con miastenia tendrán síntomas generalizados.

La rápida fatigabilidad de los músculos es un síntoma característico de la MG, y que la distingue de la mayoría de las enfermedades neuromusculares. La ptosis palpebral aumenta progresivamente cuando se pide a los pacientes que mantengan la mirada hacia arriba durante 30-90 segundos. Al paciente le es muy difícil mantener la cabeza levantada de la superficie de la camilla de exploración en decúbito supino (indicativo de debilidad en la flexión del cuello), y no puede superarse la gravedad durante más de unos segundos. La apertura y el cierre repetitivos de los puños producen una rápida fatiga en los músculos de la mano y los pacientes no pueden elevar los brazos durante más de 1-2 minutos debido a la fatiga de los deltoides. Los síntomas se acentúan al final del día o cuando el paciente está cansado. Pueden tener dificultades para la alimentación por disfagia y por fatigabilidad muscular con la masticación. Revisar las actividades de la vida diaria ayuda a determinar la gravedad de los síntomas (tabla 630.4). Los desencadenantes adicionales para la exacerbación de la debilidad pueden incluir calor y enfermedades intercurrentes.

Si no se trata, la MG suele ser progresiva y puede poner en peligro la vida del paciente debido a la afectación de los músculos respiratorios y al riesgo de aspiración, especialmente cuando el niño tiene una infección concomitante de las vías respiratorias superiores. La miastenia grave familiar (síndrome miástico congénito) no suele ser progresiva, pero puede variar en gravedad desde formas más leves, formas de cinturas y extremidades, hasta formas más graves, incluidas aquellas con insuficiencia respiratoria.

Una **crisis miástica** consiste en un aumento agudo o subagudo grave de la debilidad en pacientes con MG, generalmente precipitada por una infección intercurrente, cirugía o incluso estrés emocional. Puede requerir inhibidores de la colinesterasa intravenosos, inmunoglobulinas, plasmaféresis e incluso apoyo ventilatorio transitorio. Debe distinguirse de una **crisis colinérgica** secundaria a una sobredosis de fármacos anticolinesterásicos. Los efectos muscarínicos comprenden dolor cólico abdominal, diarrea, sudoración profusa, sialorrea, bradicardia, aumento de la debilidad y miosis. Las crisis colinérgicas solo requieren tratamiento de soporte y la suspensión de dosis posteriores de fármacos colinérgicos, y se pasan en unas pocas horas; la dosis de reinicio de medicación debería reconsiderarse, salvo que el paciente haya tomado una sobredosis que no estaba prescrita.

Aproximadamente el 70-80% de los niños y adolescentes más jóvenes con MG mediada por el sistema inmune tendrán anticuerpos contra AChR elevados. Aproximadamente el 30% de los adolescentes afectados muestran elevaciones, aunque solo se demuestran de forma ocasional anticuerpos anti-AChR en el plasma de niños prepúberes. Algunos de ellos con títulos negativos de acetilcolinesterasa exhiben anticuerpos circulantes anti-tirosina cinasa muscular específica (MuSK). La MuSK se localiza en la unión neuromuscular y parece esencial para el desarrollo fetal de esta unión. Los autoanticuerpos adicionales relacionados con la MG inmune incluyen anticuerpos LRP4, titina y receptor de rianodina (RyR)

Los **niños que nacen de madres con miastenia** pueden sufrir insuficiencia respiratoria e incapacidad para la succión o la deglución, así como hipotonía y debilidad muscular generalizada, un síndrome típicamente conocido como miastenia neonatal transitoria. Pueden mostrar poca actividad motora espontánea durante varios días o incluso semanas. El inicio de los síntomas generalmente ocurre en los primeros 1-3 días de vida. Algunos requieren ventilación asistida y alimentación enteral durante este periodo. Algunos pacientes también pueden requerir tratamiento con piridostigmina (inhibidor de la acetilcolinesterasa) de manera transitoria. Tras la desaparición de los anticuerpos anormales de la sangre y el tejido muscular, los lactantes recuperan la fuerza y no presentan un mayor riesgo de desarrollar MG más adelante en la infancia. Los pacientes generalmente muestran una recuperación completa a los 2 meses de edad. Una minoría desarrolla una secuencia de *acinesia fetal* con contracturas articulares múltiples (*artrogriposis*) que se desarrollan en el útero debido a la carencia de movimientos fetales. Habitualmente puede demostrarse la presencia de anticuerpos anti-AChR en la sangre materna, aunque a veces pueden no detectarse anticuerpos en la madre. Se estima que las tasas de miastenia neonatal transitoria son tan altas como del 10 al 20% de los bebés nacidos de madres con MG.

**Tabla 630.2** Características clínicas y electrodiagnósticas distintivas del síndrome miasténico congénito

	PRESINÁPTICO		SINÁPTICO	POSTSINÁPTICO			
	DÉFICIT DE COLINA ACETILTRANSFERASA	FORMA TIPO LEMS	DÉFICIT DE AChE	DÉFICIT PRIMARIO DE AChR	SMC DEL CANAL LENTO	SMC DEL CANAL RÁPIDO	MUTACIONES DOK7
Herencia autosómica dominante				X (la mayoría de mutaciones)			
Apnea episódica desencadenada por estrés	X						
Hipotonía neonatal e insuficiencia respiratoria	X	X	X (en casos graves)	X (en casos graves)			
Deformidades esqueléticas			X	X		X (en casos graves)	
Respuestas pupilares a la luz retrasadas			X				
Debilidad prominente de extensores de cuello, muñeca y dedos					X		
PMAC repetitivos tras un estímulo único			X		X		
Decremento progresivo tras ejercicio prolongado en la estimulación repetitiva	X			X			
Incremento marcado (>200%) en la estimulación repetitiva a frecuencias altas		X					
Mejoría del decremento con inhibidores de la AChE				X		X	
Mejoría clínica con inhibidores de la AChE			X			X	
Empeoramiento clínico con inhibidores de la AChE			X		X		X

AChE, acetilcolinesterasa; AChR, receptor de acetilcolina; LEMS, síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton; PMAC, potenciales musculares de acción compuestos; SMC, síndrome miasténico congénito.

De Muppidi S, Wolfe GI, Barhon RJ: Diseases of the neuromuscular junction. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, editors: *Swaiman's pediatric neurology*, ed 5, Philadelphia, 2012, Elsevier, Table 91-3.

**Tabla 630.3** Diagnóstico diferencial de los síndromes miasténicos

<b>PERÍODO NEONATAL, INFANCIA, NIÑEZ</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Atrofia muscular espinal</li> <li>Miopatías congénitas morfológicamente distintas (enfermedad del núcleo central, miopatía nemalínica, miopatía miotubular)</li> <li>Distrofias musculares congénitas</li> <li>Distrofia de cinturas o distrofia muscular facioescapulohumeral</li> <li>Distrofia miotónica infantil</li> <li>Miopatía mitocondrial</li> <li>Anomalía del tronco encefálico</li> <li>Síndrome de Möbius</li> <li>Fibrosis congénita de los músculos oculares externos</li> <li>Botulismo infantil</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Formas seropositivas y seronegativas de miastenia grave autoinmune</li> <li>Miastenia grave autoinmune neonatal mediante transferencia pasiva de anticuerpos maternos, con o sin artrogripnosis múltiple</li> </ul> <p><b>ADULTO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedad de la neuronas motoras</li> <li>Neuropatía periférica*</li> <li>Distrofia-cintura o distrofia facioescapulohumeral</li> <li>Miopatía mitocondrial</li> <li>Síndrome de fatiga crónica</li> <li>Formas seropositivas y seronegativas de miastenia grave autoinmune</li> </ul>

\*Este diagnóstico se sospechaba en algunos casos de SMC de canal lento.

De Darras BT, Monani UR, De Vivo DC: Genetic disorders affecting the motor neuron: spinal muscular atrophy. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al. (eds): *Swaiman's pediatric neurology*, 6/e, Elsevier, 2018, Philadelphia, 2018, Box 144-2.

## SÍNDROMES MIASTÉNICOS CONGÉNITOS

Se denomina **síndromes miasténicos congénitos** (SMC) a un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas de la transmisión neuromuscular. La etiología y la patogenia de estos síndromes no están relacionadas ni con la miastenia neonatal transitoria producida por la transferencia placentaria de anticuerpos maternos ni con la MG autoinmune, a pesar del solapamiento de los síntomas clínicos. Los SMC son casi siempre trastornos permanentemente

estáticos sin remisiones espontáneas (v. [tablas 630.1 y 630.2](#)). Se conocen diferentes formas genéticas, casi todas iniciadas en el nacimiento o en la infancia temprana con síntomas que pueden incluir hipotonía, oftalmoplejia externa, ptosis, disfagia, llanto débil, debilidad facial, habitualmente fatigabilidad muscular precoz y, a veces, insuficiencia o fallo respiratorio, que suele ser precipitado por infecciones respiratorias leves. En las formas de inicio en la infancia son comunes hallazgos tales como fatigabilidad,

Tabla 630.4

Escala de las actividades de la vida diaria en la miastenia grave (MG-ADL)

GRADO	0	1	2	3
Hablar	Normal	Disartria intermitente o voz nasal	Disartria o voz nasal constante, aunque inteligible	Dificultad para comprender el habla
Masticar	Normal	Fatiga con alimentos sólidos	Fatiga con alimentos blandos	Sonda gástrica
Deglutir	Normal	Episodios raros de atragantamiento	Episodios frecuentes de atragantamiento, modificaciones dietéticas	Sonda gástrica
Respirar	Normal	Disnea de esfuerzo	Disnea de reposo	Dependiente del respirador
Dificultad para lavarse los dientes o peinarse	Ninguna	Esfuerzo extra, pero no precisa períodos de reposo	Necesita períodos de reposo	No puede hacer una de estas funciones
Dificultad para levantarse de una silla	Ninguna	Leve, a veces usa los brazos	Moderada, siempre usa los brazos	Grave, requiere ayuda
Visión doble	Ninguna	Ocurre, aunque no a diario	A diario, aunque no constante	Constante
Caída del párpado	Ninguna	Ocurre, aunque no a diario	A diario, aunque no constante	Constante
PUNTUACIÓN TOTAL MG-ADL				

De Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, et al: Myasthenia gravis activities of daily living profile, Neurology 52:1487-1489, 1999.

retraso en la adquisición de los hitos motores y síntomas oculares fluctuantes (ptosis y debilidad muscular extraocular). Los inhibidores de la colinesterasa suelen tener un efecto beneficioso, pero en algunas formas los síntomas y signos clínicos realmente empeoran. Los niños con la mayoría de los tipos de MG congénita no experimentan crisis miasténicas y rara vez presentan elevaciones de anticuerpos anti-ACh en plasma.

Las mutaciones responsables de los SMC se han identificado en 24 genes diferentes. Se conocen las mutaciones genéticas en *menos de la mitad* de los niños con SMC. Los genes más comunes asociados con SMC incluyen *CHAT*, *CHRNE*, *DOK7*, *COLQ*, *GFPT1* y *RAPSN*. Los SMC pueden ser causados por mutaciones que afectan a las proteínas involucradas en la síntesis de ACh, la fusión de vesículas en la hendidura sináptica, la degradación de ACh en la hendidura sináptica y la recaptación de colina, dentro de las subunidades del receptor de acetilcolina postsináptico, así como en las vías de glicosilación postsináptica. Las proteínas asociadas a la lámina basal pueden conducir a anomalías de la hendidura sináptica debido a mutaciones en los genes *COLQ*, *COL13A1* y *LAMB2*. Estas vías enfatizan el papel de la integridad de las proteínas de la matriz extracelular en la formación y mantenimiento de la sinapsis. Los anticuerpos anti-AChR y anti-MuSK, generalmente, aunque no siempre, están ausentes en el suero, al contrario que en las formas autoinmunes de MG que afectan a niños mayores y a adultos.

Pueden existir pistas clínicas que ayuden en el diagnóstico (tabla 630.5). En pacientes con episodios de apnea, considere *RAPSN*, *CHAT* y *COLQ*. Los episodios de apnea en pacientes con mutaciones de colina aciltransferasa (*CHAT*) pueden ser episódicos, pero también pueden poner en peligro la vida. Aunque la mayoría de los SMC se heredan de forma recessiva, hay varios en los que se puede ver un patrón de herencia autosómico dominante o un patrón de herencia dominante de novo, incluidos *CHRNA1*, *CHRNB1*, *CHRNQ*, *CHRNE* y *SYT2*. Las mutaciones en el gen *RAPSN* pueden conducir a una hipotonía de inicio temprano con insuficiencia respiratoria y apnea episódica, pero también pueden presentarse con patrones más leves de debilidad de las cinturas y extremidades con un inicio en la infancia o la adolescencia. Los genes asociados con fenotipos del síndrome miásténico de las cinturas y extremidades incluyen *GFPT1*, *DPAGT1*, *ALG2*, *ALG14*, *GMPPB* y *PREPL*. Los genes que afectan las subunidades AChR postsinápticas pueden estar asociados con un SMC de canal lento, en el cual los pacientes pueden tener debilidad variable, típicamente con empeoramiento con inhibidores de AChE, así como con un síndrome de SMC de canal rápido; pueden mostrar una mejoría en los síntomas en respuesta a los inhibidores de AChE.

### OTRAS CAUSAS RARAS DE MIASTENIA

En ocasiones, la MG es secundaria a un hipotiroidismo, generalmente a **tiroiditis de Hashimoto**. También puede estar asociada a otras enfermedades vasculares del colágeno y a algunas miopatías centronucleares, que pueden estar asociadas con defectos en la transmisión neuromuscular. En los niños con MG, a diferencia de lo que ocurre en los adultos, raramente se asocia a timomas; de la misma manera, los carcinomas pulmonares, que se presentan en adultos asociados al síndrome miásténico de Eaton-Lambert, no se han observado en niños. El síndrome de Eaton-Lambert es raro en niños, aunque se ha descrito asociado a trastornos linfoproliferativos y a

Tabla 630.5

Pistas clínicas que apuntan a un síndrome miásténico congénito específico o proteína de la enfermedad

- Herencia dominante: SMC de canal lento, *SNAP25* y sinaptotagmina
- Refractario o empeoramiento por los inhibidores de AChE: *ColQ*, *Dok-7*, *MuSK*, agrina, *LRP4*, plectina y laminina- $\beta$ 2
- Potencial de acción muscular compuesto repetitivo (CMAP) provocado por estímulos nerviosos únicos: SMC de canal lento y deficiencia de *ColQ*
- Respuesta pupilar tardía a la luz: algunos pacientes con deficiencia de *ColQ*
- Contracturas congénitas: rapsina, subunidad AChR  $\delta$  o  $\gamma$ , *ChAT*, *SNAP 25*
- Disminución de más del 50% de la amplitud de CMAP después de la estimulación subtetánica a 10 Hz durante 5 min seguida de una recuperación lenta durante 5-10 min: deficiencia de *ChAT*
- Episodios de apnea repentinos provocados por fiebre o estrés: *CHAT*, rapsina, miastenia de los canales de sodio
- Distribución de la debilidad en cinturas y axial: *Dok7*, *GFPT1*, *DPAGT1*, *ALG2*, *ALG14*, *LRP4*, y ocasionalmente rapsina y *ColQ*
- Debilidad selectiva grave y atrofia del músculo distal de las extremidades: síndrome de canal lento y en algunos pacientes con deficiencia de agrina
- Agregados tubulares del retículo sarcoplasmico en fibras musculares: *GFPT1*, *DPAGT1*, *ALG2*
- Miopatía autofágica: *GFPT1* y *DPAGT1*
- Estridor y parálisis de las cuerdas vocales en recién nacidos o lactantes: *Dok-7*
- Síndrome nefrótico y malformaciones oculares (síndrome de Pierson): laminina- $\beta$ 2
- Asociación con crisis convulsivas o discapacidad intelectual: *DPAGT1*
- Discapacidad intelectual y ataxia cerebelosa: *SNAP25*
- Anomalías del desarrollo del ojo, el cerebro y el corazón: deficiencia de transportador de citrato mitocondrial
- Asociación con epidermolisis ampollosa simple: deficiencia de plectina

De Selcen D, Engel AG: Congenital myasthenic syndrome. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al (eds): *Swaiman's pediatric neurology*, 6/e, Elsevier, 2018, Philadelphia, Box 144-3.

neuroblastoma. La MG postinfecciosa en niños es transitoria y generalmente suele observarse a las 2-5 semanas de la infección por varicela-zóster, como una respuesta inmunológica.

### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS Y DIAGNÓSTICO

La MG es una de las pocas enfermedades neuromusculares en las que el electromiograma (EMG) tiene mayor especificidad diagnóstica que la biopsia muscular o del nervio. La estimulación repetitiva del nervio

produce un *decremento de la respuesta*; la amplitud de los potenciales musculares disminuye rápidamente hasta que el músculo se vuelve refractario a nuevas estimulaciones. Electrofisiológicamente, esta respuesta se debe a que los potenciales de la placa motora terminal disminuyen con los estímulos repetitivos posteriores, de modo que los estímulos ya no dan como resultado potenciales de la placa motora terminal que alcancen un umbral para generar un potencial de acción motriz en propagación. Esto da como resultado una disminución acumulativa de la amplitud del potencial de acción muscular compuesto (CMAP) con los estímulos repetidos. Una disminución de más del 10% entre las ondas 1:4 en la estimulación repetitiva es diagnóstica para una respuesta decreciente y sugiere un trastorno de transmisión neuromuscular. La velocidad de conducción nerviosa motora es normal. Este patrón del EMG típico es la correlación electrofisiológica de la fatigabilidad muscular observada clínicamente y se revierte tras administrar un inhibidor de la colinesterasa. El decremento miasténico puede estar ausente o ser difícil de observar en los músculos que no están afectados. Este hecho puede generar confusiones en los casos precoces o en pacientes que solo muestran debilidad en los músculos extraoculares. Para la clasificación de los SMC se requiere un estudio electrofisiológico especial que implique la estimación del número de AChR por placa terminal y el estudio *in vitro* de la función de la placa terminal. Este tipo de estudios, así como los registros de las propiedades cinéticas de los canales mediante la técnica de fijación de voltaje, se realizan en muestras de músculo intercostal, que incluyen tanto el origen como la inserción del músculo, pero solo se llevan a cabo en centros especializados. Si la miastenia está limitada a la musculatura extraocular, al elevador del párpado y a los músculos faríngeos, la estimulación repetitiva del nervio de los músculos distales y proximales (p. ej., de los músculos abductor corto del pulgar o trapecio, respectivamente) suele ser normal, aunque sea diagnóstica en la enfermedad generalizada.

Los **anticuerpos anti-AChR** deben determinarse en el plasma, pero se detectan de forma irregular. Deberían buscarse anticuerpos anti-MuSK en niños que carezcan de anticuerpos circulantes contra el AChR (si están elevados, es un hallazgo diagnóstico), lo que define aún más la etiología. Muchos casos de MG congénita derivan del fallo en la síntesis o en la liberación de Ach a la membrana presináptica. En algunos casos existe una mutación del gen que media la enzima colina acetiltransferasa para la síntesis de ACh. En otros hay una deficiencia en la liberación de cuantos de Ach que contienen las vesículas. El tratamiento de estos pacientes con inhibidores de la colinesterasa es inútil. En algunos pacientes, como aquellos con mutaciones en *COLQ* y *DOK7*, así como en la miastenia de canal lento, los inhibidores de la acetilcolinesterasa (p.ej., piridostigmina) pueden provocar una respuesta nula o incluso empeorar los síntomas. Las pruebas genéticas clínicas para el síndrome miasténico congénito pueden realizarse mediante paneles que están disponibles comercialmente y pueden analizar cualquiera de los 14 a 21 genes asociados con los SMC.

También deben realizarse otras pruebas serológicas de enfermedad autoinmunitaria, como anticuerpos antinucleares y complejos inmunes anormales. Si son positivos, es probable que exista una enfermedad autoinmunitaria generalizada que implique una vasculitis o que afecte a otros tejidos, además del músculo. Siempre se debe examinar la función tiroidea. El nivel de creatina cinasa (CK) en el suero es normal en la MG.

No hay afectación cardiaca y no se observan alteraciones electrocardiográficas. Las radiografías de tórax revelan a menudo un crecimiento del timo, pero la hipertrofia no es sinónimo de timoma. Esto puede definirse mejor con una tomografía o una TC o RM del mediastino anterior si los hallazgos de la radiografía no son concluyentes, aunque se debe tener precaución al seleccionar cuál de estas modalidades de imagen es la óptima, debido a la exposición a radiación de la TC y al riesgo anestésico en pacientes miasténicos pediátricos.

El papel de la biopsia muscular convencional en la MG es limitado. **No es necesaria en la mayor parte de los casos, pero aproximadamente un 17% de los pacientes muestran cambios inflamatorios**, en ocasiones denominados *linforragias*, que algunos médicos interpretan como un trastorno inmunológico mixto de miastenia-polimiositis. La biopsia muscular en la MG muestra una atrofia inespecífica de las fibras musculares de tipo II similar a la que se observa en la atrofia por desuso, en la miopatía inducida por esteroides, en la polimialgia reumática y en otros muchos procesos. La ultraestructura de las placas motoras terminales muestra una reducción de los pliegues de la membrana; los AChR están localizados en estos pliegues postsinápticos, como se demuestra con la bungarotoxina (veneno de serpiente), que se une específicamente a los AChR.

Existe una prueba clínica para la MG que consiste en la administración de un inhibidor de la colinesterasa de acción rápida, normalmente cloruro

de edrofonio. La ptosis y la oftalmoplejía mejoran en unos segundos y la fatigabilidad de otros músculos disminuye de forma significativa.

### Recomendaciones sobre el uso de los inhibidores de la colinesterasa como prueba diagnóstica para la MG en lactantes y niños

#### En niños de dos o más años de edad

- ◆ El niño debe tener una fatigabilidad muscular específica que pueda medirse, como ptosis palpebral, disfagia o incapacidad de los músculos cervicales para sujetar la cabeza. La debilidad muscular generalizada e inespecífica, sin déficit motor de los pares craneales, no es un criterio.
- ◆ Debe canalizarse una vía venosa que permita la administración de medicación en el caso de que se produzca una reacción adversa.
- ◆ Se recomienda la monitorización electrocardiográfica durante la prueba.
- ◆ Debe disponerse de una dosis de sulfato de atropina (0,01 mg/kg), preparada en una jeringa y lista para ser administrada por vía intravenosa durante la prueba del edrofonio, para bloquear los efectos muscarínicos agudos del inhibidor de la colinesterasa, fundamentalmente calambres abdominales y/o diarrea súbita por incremento del peristaltismo, secreciones broncoatraqueales abundantes que pueden obstruir la vía respiratoria o, en muy pocos casos, arritmias cardíacas. Algunos médicos tratan a todos los pacientes con atropina antes de administrar el edrofonio, aunque esta práctica no es recomendable a menos que existan antecedentes de reacciones adversas en pruebas previas. La atropina puede hacer que las pupilas permanezcan dilatadas hasta 14 días después de una dosis única y que los efectos pupilares de la homatropina puedan durar entre 4 y 7 días.
- ◆ El cloruro de edrofonio se administra de forma intravenosa. La dosis inicial de prueba es 0,01 mg/kg (no más de 1 mg para niños <30 kg y no de más de 2 mg inicialmente para niños de >30 kg). Después de la dosis inicial se pueden repetir dosis por vía intravenosa. Para niños <30 kg, se repite la dosis de 1 mg cada 30-45 segundos hasta una dosis máxima acumulativa de 5 mg. Para niños >30 kg, se repite la dosis de 1 mg cada 30-45 segundos hasta una dosis máxima acumulativa de 10 mg. En adultos, la dosis media de edrofonio que muestra respuestas positivas es de aproximadamente 3,3 mg para la ptosis y de aproximadamente 2,6 mg para los síntomas oculomotores. Los efectos secundarios consisten en náuseas y vómitos; la sensación de mareo debida a la bradicardia (el antídoto es la atropina) y el broncoespasmo son efectos secundarios menos frecuentes. La prueba de edrofonio se puede realizar mediante inyección intramuscular o subcutánea, pero puede requerir la modificación de la dosis.
- ◆ Los efectos deben observarse durante los 10 primeros segundos y desaparecen tras 120 segundos. Se debe cuantificar la debilidad muscular (p. ej., la distancia entre los párpados superior e inferior antes y después de la administración, el grado de oftalmoplejía externa y la capacidad para tragarse un poco de agua).
- ◆ Los inhibidores de la colinesterasa de acción prolongada, como la piridostigmina, no suelen utilizarse para la valoración aguda de la debilidad muscular miasténica. Puede realizarse la prueba de neostigmina (prostigmina) como se explica a continuación, pero los resultados diagnósticos no son tan significativos como con la prueba de edrofonio.

#### En niños menores de dos años de edad

- ◆ En el mejor de los casos se debe poder medir la fatigabilidad muscular específica, como la ptosis palpebral, la disfagia o la incapacidad de los músculos cervicales para sostener la cabeza. En la debilidad muscular generalizada inespecífica sin déficit motor de los pares craneales, los resultados son más difíciles de valorar, pero en ocasiones sí puede constituir un criterio de evaluación.
- ◆ Debe canalizarse una vía venosa para la administración rápida de fármacos en el caso de que aparezcan efectos adversos con la medicación de la prueba.
- ◆ Se recomienda la monitorización electrocardiográfica durante la prueba.
- ◆ No se recomienda el pretratamiento con sulfato de atropina para bloquear los efectos muscarínicos de la medicación de la prueba, pero se debe tener preparado. Si es necesario, se debe administrar una dosis de 0,1 mg/kg por vía intravenosa.
- ◆ No se recomienda el uso de edrofonio en los lactantes, ya que su efecto es demasiado rápido como para hacer una valoración objetiva, y con este fármaco se ha observado una incidencia elevada de arritmias cardíacas agudas en los lactantes, especialmente en neonatos.
- ◆ Se administra una dosis de 0,04 mg/kg de metilsulfato de prostigmina (neostigmina) por vía intramuscular. Si el resultado es negativo o no es concluyente, puede administrarse otra dosis de 0,04 mg/kg 4 horas después de la primera (la dosis habitual es de 0,5-1,5 mg). El efecto máximo se observa tras los primeros 20-40 minutos. La prostigmina por vía

Tabla 630.6

Tratamientos potenciales de los síndromes miasténicos congénitos

SÍNDROME	TRATAMIENTO
AChE	Efedrina 3 mg/kg/día, dividida en 3 dosis; comenzar con 1 mg/kg; no se puede obtener en varios países Si no se puede obtener efedrina, 3,4-diaminopiridina 1 mg/kg/día, dividida en 4 dosis, hasta 60 mg/día en adultos Evitar los inhibidores de AChE
Déficit AChR	Inhibidores de la AChE: bromuro de piridostigmina (Mestinon) 4-5 mg/kg/día, dividido en 4-6 dosis Si es necesario, agregue 3,4-diaminopiridina 1 mg/kg/día, dividida en 4 dosis, hasta 60 mg/día en adultos
AChR del canal rápido	Inhibidores de la AChE: bromuro de piridostigmina (Mestinon) 4-5 mg/kg/día, dividido en 4-6 dosis Si es necesario, agregue 3,4-diaminopiridina 1 mg/kg/día, dividida en 4 dosis, hasta 60 mg/día en adultos
AChR del canal lento	Sulfato de quinidina • Adultos: comenzar por 1 semana con 200 mg tres veces al día; aumento gradual para mantener un nivel sérico de 1-25 µg/ml • Niños: 15-60 mg/kg/día, dividido en 4-6 dosis; no disponible en varios países Si el sulfato de quinidina no está disponible, fluoxetina 80-100 mg/día en adultos Evitar los inhibidores de AChE
ChAT	Inhibidores de la AChE: bromuro de piridostigmina (Mestinon) 4-5 mg/kg/día, dividido en 4-6 dosis Si es necesario, agregue 3,4-diaminopiridina 1 mg/kg/día, dividida en 4 dosis, hasta 60 mg/día en adultos
DOK7	Efedrina 3 mg/kg/día, dividida en 3 dosis; comenzar con 1 mg/kg; no se puede obtener en varios países Si no se puede obtener efedrina, 3,4-diaminopiridina 1 mg/kg/día, dividida en 4 dosis, hasta 60 mg/día en adultos Evitar los inhibidores de AChE
Laminina $\beta_2$	Efedrina 3 mg/kg/día, dividida en 3 dosis; comenzar con 1 mg/kg; no se puede obtener en varios países Evitar los inhibidores de AChE
MuSK	Inhibidores de la AChE: bromuro de piridostigmina (Mestinon) 4-5 mg/kg/día, dividido en 4-6 dosis Si es necesario, agregue 3,4-diaminopiridina 1 mg/kg/día, dividida en 4 dosis, hasta 60 mg/día en adultos
Rapsina	Inhibidores de la AChE: bromuro de piridostigmina (Mestinon) 4-5 mg/kg/día, dividido en 4-6 dosis Si es necesario, agregue 3,4-diaminopiridina 1 mg/kg/día, dividida en 4 dosis, hasta 60 mg/día en adultos

Modificada de Eytemard B, Hantaï D, Estouenet B: Congenital myasthenic syndromes, *Handb Clin Neurol* 113:1469-1480, 2013.

intravenosa está contraindicada debido al riesgo de arritmias cardíacas, incluyendo fibrilación ventricular fatal, especialmente en lactantes de corta edad.

- Los inhibidores de la colinesterasa de acción prolongada administrados por vía oral, como la piridostigmina, no suelen ser tan efectivos para la valoración precisa de la debilidad miasténica porque el inicio y la duración de su acción son menos predecibles.

La prueba debe llevarse a cabo en el servicio de urgencias, en el área de hospitalización o en la unidad de cuidados intensivos; lo más importante es la preparación para tratar posibles complicaciones, como arritmias cardíacas o crisis colinérgicas, como se ha explicado previamente.

## TRATAMIENTO

Algunos pacientes con formas leves de MG no requieren tratamiento. Los fármacos inhibidores de la colinesterasa son los principales agentes terapéuticos. El bromuro de piridostigmina (Mestinon) se puede administrar por vía oral a partir de 0,5-1 mg/kg por dosis cada 4-6 horas mientras el paciente está despierto, hasta un máximo de 60 mg por dosis. La dosis máxima diaria recomendada es de 7 mg/kg/día. La mayoría de los adultos logran un efecto con dosis diarias totales <960 mg por día, divididas en 4-8 dosis. La piridostigmina se administra en formas de acción corta y también se puede usar en forma de acción prolongada al acostarse, para pacientes con más debilidad al despertarse por la mañana. La sobredosis de inhibidores de la colinesterasa produce crisis colinérgicas con síntomas como aumento de secreciones, diarrea y calambres; la atropina bloquea los efectos muscarínicos, pero no bloquea los efectos nicotínicos que producen una debilidad adicional del músculo esquelético. En los casos más raros de MG familiar causada por ausencia de acetilcolinesterasa en la placa motora terminal, los inhibidores de la colinesterasa no son útiles y con frecuencia aumentan la debilidad muscular. Estos pacientes pueden tratarse con efedrina o con diaminopiridina; ambos fármacos potencian la liberación de ACh en los axones terminales.

Debido a la base autoinmunitaria de la enfermedad, el tratamiento esteroideo con prednisona a largo plazo puede ser eficaz. Debe considerarse la timectomía porque puede ser curativa. La timectomía es más eficaz en los pacientes con títulos altos de anticuerpos anti-AChR en el plasma y con síntomas de menos de 2 años de evolución. La timectomía es ineficaz en las formas congénita y familiar de MG. El tratamiento del hipotiroidismo

generalmente evita la miastenia asociada sin la utilización de inhibidores de la colinesterasa ni esteroides.

Si se puede identificar la mutación genética específica en un paciente con alguno de los SMC, existen abordajes terapéuticos específicos que difieren de los tratamientos enumerados antes.

La plasmaféresis es un tratamiento eficaz en algunos niños, particularmente en aquellos que no responden a los corticoides, pero solo proporciona una remisión temporal. En ocasiones, la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) es beneficiosa, y se puede intentar este tratamiento antes de la plasmaféresis porque es menos invasivo. Tanto la plasmaféresis como la IGIV parecen ser más eficaces en pacientes con altos niveles circulantes de anticuerpos anti-AChR. Los pacientes refractarios, como son los pacientes con MG asociada a MuSK, pueden responder de forma más efectiva al rituximab, un anticuerpo monoclonal frente al antígeno CD20 de los linfocitos B.

Los neonatos con MG transitoria por transmisión materna solo requieren inhibidores de la colinesterasa durante los primeros días o en ocasiones durante unas semanas, especialmente para mejorar su alimentación. Generalmente no requieren otro tratamiento. En la MG congénita no debida a transferencia de anticuerpos maternos, es importante identificar el defecto molecular específico para establecer un tratamiento adecuado; en la tabla 630.6 está resumida la terapia específica para cada tipo.

## COMPLICACIONES

Los niños con MG no toleran los fármacos bloqueantes neuromusculares como la succinilcolina y el pancuronio y pueden presentar parálisis durante semanas tras la administración de una única dosis. Los anestesiólogos deben hacer una valoración cuidadosa de los pacientes miasténicos que necesitan ser anestesiados. Estos anestésicos solo deberían ser administrados por un facultativo/anestesiólogo experimentado. Además, ciertos antibióticos, como los aminoglucósidos, betabloqueantes, la procainamida, la cloroquina y las fluoroquinolonas, pueden potenciar la miastenia, por lo que deben evitarse.

## PRONÓSTICO

Algunos pacientes con MG mediada por el sistema inmune presentan una remisión espontánea tras un periodo de meses o años; otros tienen una enfermedad permanente que se prolonga hasta la vida adulta. La inmunosupresión, la timectomía y el tratamiento del hipotiroidismo asociado pueden ser curativos. Los síndromes miasténicos congénitos

determinados genéticamente pueden mostrar un empeoramiento inicial en la lactancia, aunque permanecen estáticos a lo largo de toda la infancia y en la edad adulta.

## OTRAS CAUSAS DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR

Las sustancias químicas organofosforadas, utilizadas frecuentemente como insecticidas, pueden causar un síndrome miasteniforme en niños expuestos a estos tóxicos (v. cap. 77).

El **botulismo** es causado por la ingestión de alimentos contaminados por la toxina de *Clostridium botulinum*, un bacilo grampositivo anaerobio formador de esporas (v. cap. 237). El periodo de incubación es corto, solo unas pocas horas, y los síntomas comienzan con náuseas, vómitos y diarrea. Pronto sigue la afectación del nervio craneal, con diplopía, disfagia, succión débil, debilidad facial y ausencia de reflejo nauseoso. El mecanismo es la escisión por parte de la toxina botulínica de varias de las glicoproteínas estructurales de la pared (es decir, la membrana) de las vesículas sinápticas dentro de los terminales del axón. Entre estas glicoproteínas se incluyen la sinaptobrevina y la sinaptotagmina, aunque la sinaptobrevina es resistente.

En el **botulismo infantil**, que se presenta clásicamente entre los 4 y 7 meses de edad, la miel y las esporas de la suciedad (p.ej., cerca de los sitios de construcción) son fuentes comunes de contaminación. Los primeros signos suelen ser estreñimiento, mala alimentación y luego un llanto débil. En la exploración, los pacientes están hipotónicos, con succión débil, debilidad facial, disfagia y náuseas. Se puede presentar debilidad generalizada con riesgo de insuficiencia respiratoria. El bloqueo neuromuscular está documentado por electromiografía (EMG) con estimulación nerviosa repetitiva. La estimulación nerviosa repetitiva lenta puede mostrar una respuesta decremental, y las amplitudes basales de CMAP pueden ser bajas. Con la estimulación nerviosa repetitiva rápida hay una respuesta incremental. Los estudios con EMG/estimulación nerviosa repetitiva pueden ayudar a confirmar un diagnóstico si la presentación clínica no es típica. Sin embargo, cuando se sospeche, los estudios de toxina botulínica deben enviarse preferentemente de muestras de heces del paciente, y el tratamiento debe iniciarse lo antes posible con inmunoglobulina botulínica IV (Baby-BIG o BIG-IV). BIG-IV, que es un anticuerpo de toxina de antíbotulismo derivado de humanos, está aprobado por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos para el tratamiento del botulismo infantil tipos A y B. El uso temprano de BIG-IV ha acortado la duración total de la hospitalización y ha mejorado el tiempo de recuperación. Es posible que se requiera soporte respiratorio y para la alimentación/sonda durante días o semanas, hasta que la toxina se elimine del cuerpo.

La **parálisis causada por picadura de garrapata** es un trastorno de la liberación de ACh por las terminaciones axónicas debido a una neurotoxina que bloquea la despolarización. También afecta a las grandes fibras nerviosas mielínicas motoras y sensitivas. Esta toxina está producida por la garrapata de la madera o la garrapata del perro, insectos frecuentes en los montes Apalaches y en las montañas Rocosas de Norteamérica. La garrapata introduce su cabeza en la piel, generalmente en el cuero cabelludo, y la producción de neurotoxina es máxima unos 5-6 días después. Los síntomas motores comprenden debilidad muscular, pérdida de coordinación y en ocasiones una parálisis ascendente que recuerda al síndrome de Guillain-Barré. Los reflejos de estiramiento muscular están abolidos. Los síntomas sensitivos consisten en parestesias y disestesias en la cara y las extremidades. El diagnóstico se confirma mediante la identificación de la garrapata, y el tratamiento implica la pronta extracción de la garrapata entera. Es importante controlar a los pacientes de cerca, porque algunos pueden mostrar empeoramiento de los síntomas respiratorios durante el primer día después de la extracción de la garrapata. La mayoría de los pacientes mostrarán una mejora rápida en unas pocas horas o en unos pocos días desde el momento de la extracción de la garrapata.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## 630.2 Atrofias musculares espinales

Goknur Haliloglu

La atrofia muscular espinal (AME) es un trastorno degenerativo de las neuronas motoras que comienzan en la vida fetal y continúa progresando durante la lactancia y la infancia. Entre los trastornos autosómicos recesivos en la infancia, la AME es la causa más común de mortalidad infantil y es la segunda en prevalencia al nacer, solo superada por la fibrosis quística. La

incidencia de AME se estima en 1 de cada 6.000-10.000 recién nacidos, con una frecuencia de portadores de aproximadamente 1/40-1/60. Es un trastorno clínicamente heterogéneo, panétnico. La AME es causada por una delección en homocigosis del gen de supervivencia de la neurona motora 1 (*SMN1*) en el cromosoma 5q13. Se han descrito con poca frecuencia familias con herencia autosómica dominante y también se presenta una forma recesiva ligada al cromosoma X rara. También hay un grupo diferenciado de formas de AME no 5q clínicamente y genéticamente heterogéneas (v. cap. 630.3).

El sello distintivo de la patología de la AME es la denervación progresiva del músculo. Esta se compensa parcialmente por la reinervación desde unidades motoras adyacentes, con lo que se crean así unidades motoras gigantes; tras la afectación de la neurona motora de la que depende la reinervación, las fibras musculares se atrofian. Las neuronas motoras de los nervios craneales III, IV y VI para los músculos extraoculares, así como las de la médula espinal sacra que inervan el músculo estriado de los esfínteres uretral y anal están indemnes de forma selectiva. Las neuronas motoras superiores (capa 5 de neuronas piramidales en la corteza cerebral) también permanecen normales.

La AME se clasifica en una forma grave del lactante, también conocida como **enfermedad de Werdnig-Hoffmann** o AME tipo I, una **forma infantil tardía de progresión más lenta** o AME tipo II, una forma más crónica o forma juvenil, **enfermedad de Kugelberg-Welander** o AME tipo III, y una **forma de inicio en la edad adulta** (AME tipo IV). Se ha descrito una forma fetal grave, generalmente letal durante el periodo perinatal, que se ha denominado AME tipo 0, en la que se observa degeneración de las neuronas motoras de la médula espinal en la mitad del periodo gestacional. Esta diferenciación clínica se basa en la edad de inicio, la gravedad de la debilidad muscular, hitos motores máximos alcanzados y la evolución (tabla 630.7). Algunos pacientes se encuentran entre los tipos I y II o entre los tipos II y III en términos de función clínica. Cabe destacar que la región del gen *SMN* comprende una copia centromérica que contiene el gen *SMN2*. Aunque hasta cierto punto existe una correlación entre la gravedad de la enfermedad, la edad de inicio y el número de copias *SMN2*, se cree que el fenotipo de AME abarca un amplio espectro sin una delimitación clara de los subtipos.

La biopsia muscular no distingue entre los tipos I y II, mientras que el tipo III muestra un patrón de denervación y reinervación más típico en el adulto que en el niño. En el tipo 0 se pueden encontrar en la biopsia muscular hallazgos similares a una miopatía miotubular, resultado de la detención de la maduración; también se pueden observar miotúbulos y otras fibras fetales inmaduras aisladas en las biopsias musculares de los pacientes con los tipos I y II, pero no son predominantes. Aunque las neuronas motoras de los sistemas simpático y parasimpático también resultan afectadas, no muestran signos clínicos hasta las últimas etapas. En las tres formas de AME pueden observarse alteraciones autonómicas en el detrusor de la vejiga o en el músculo liso de los esfínteres uretral y anal. En algunos pacientes con AME tipo I y dificultad respiratoria puede producirse una pérdida importante de regulación autonómica con colapso cardiovascular que provoque el fallecimiento o una lesión isquémica cerebral grave. Se puede observar el diagnóstico diferencial en la tabla 630.8.

## ETIOLOGÍA

La causa de la AME es genética, con rasgo mendeliano autosómico recesivo. Parece ser la continuación patológica de un proceso de muerte celular programada (apoptosis) que es normal durante la vida embrionaria. Existe un exceso de neuroblastos motores y otras neuronas que se generan a partir del neuroectodermo primitivo, pero solo sobreviven la mitad y maduran para convertirse en neuronas. El resto de las células tiene un ciclo vital limitado y degeneran. Cuando el proceso que detiene la muerte celular fisiológica no consigue intervenir en un determinado estadio, la muerte neuronal puede continuar durante la vida fetal tardía y posnatal. El gen que regula la supervivencia de neurona motora (*SMN*) detiene la apoptosis de los neuroblastos motores. Al contrario que en la mayor parte de los genes que están conservados durante la evolución, el gen *SMN* es exclusivo en los mamíferos. Una función adicional del gen *SMN*, a nivel central y periférico, es transportar proteínas de unión al ARN al cono de crecimiento del axón, con lo que se asegura la transcripción de una adecuada cantidad de proteínas esenciales para el crecimiento axonal durante el desarrollo fetal y en la remodelación sináptica posnatal.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN

Los síntomas principales del fenotipo clásico y más común de la **AME tipo I** pueden resumirse como una presentación antes de los 6 meses con hipotonía grave (fig. 630.1), debilidad muscular generalizada simétrica que afecta más a las extremidades inferiores que a las superiores, proximal más que distal,

**Tabla 630.7** Clasificación clínica de la atrofia muscular espinal

TIPO DE ATROFIA MUSCULAR ESPINAL	OTROS NOMBRES	EDAD DE INICIO	ESPERANZA DE VIDA CON LA HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD	MAYORES HITOS MOTORES ADQUIRIDOS	OTRAS CARACTERÍSTICAS	NÚMERO DE COPIAS DE SMN2
Tipo 0 (<1%)	Muy grave	Neonatal con signos prenatales	No sobreviven más allá de los primeros meses de vida	Nunca alcanzan la sedestación	<ul style="list-style-type: none"> <li>Movimientos intrauterinos reducidos</li> <li>Artrrogriposis</li> <li>Insuficiencia respiratoria</li> <li>Problemas con la alimentación</li> <li>Afectación de pares craneales</li> <li>Diplegia facial</li> <li>Disfunción autonómica</li> <li>Anomalías cardíacas, costillas finas, fracturas</li> </ul>	1
Tipo IA* (50-60%)	AME prenatal, congénita, enfermedad de Werdnig-Hoffmann	Prenatal	<6 meses	La mayoría es incapaz de alcanzar hitos motores	<ul style="list-style-type: none"> <li>Debilidad severa al nacer</li> <li>Hipotonía grave</li> <li>Arreflexia</li> <li>Insuficiencia respiratoria precoz</li> <li>Contracturas articulares</li> </ul>	1-2 copias en el 80% de los pacientes
Tipo IB* Tipo IC (50-60%)	Enfermedad de Werdnig-Hoffmann, AME grave (no se sientan)	Tipo IB (0-3 meses) Tipo IC (3-6 meses)	<2 años sin soporte respiratorio	Nunca alcanzan la sedestación sin apoyo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Debilidad</li> <li>Postura en rana</li> <li>Hipotonía</li> <li>Fasciculaciones de la lengua</li> <li>Hiporreflexia, arreflexia</li> <li>Dificultades para la succión y tragar</li> <li>Insuficiencia respiratoria</li> </ul>	1-2 copias en el 80% de los pacientes
Tipo II (30%)	AME intermedia (se sientan)	6-18 meses	>2 años, ~70% vivos a los 25 años	Se sienta de forma independiente, nunca deambulación	<ul style="list-style-type: none"> <li>Debilidad proximal</li> <li>Hipotonía</li> <li>Tremor postural de la mano</li> <li>Hiporreflexia</li> <li>Habilidades intelectuales normales o por encima de la media en la adolescencia</li> <li>Escoliosis</li> </ul>	3 copias en >80% de pacientes
Tipo III (10%)	Enfermedad de Kugelberg-Welander, AME leve (llegan a andar)	>18 meses Tipo IIIA (antes de 3 años) Tipo IIIB (después de 3 años)	La mayoría normal	Deambulación	<ul style="list-style-type: none"> <li>Puede tener temblor de manos</li> <li>Se asemeja a la distrofia muscular</li> </ul>	3-4 copias en el 96% de pacientes
Tipo IV (AME del adulto) (1%)	AME del adulto	>21 años	Normal	Normal		≥4 copias

\*Los tipos I, IA, IB y IC suman el 60% del total de AME.

Modificada de Darras BT: Spinal muscular atrophies, *Pediatr Clin North Am* 62:743-766, 2015; Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST: Spinal muscular atrophy: controversies and challenges, *Lancet Neurol* 11:443-452, 2012.



**Fig. 630.1** Atrofia muscular espinal tipo I (enfermedad de Werdnig-Hoffmann): manifestaciones clínicas de debilidad muscular axial y de las extremidades en un lactante de 4 meses con hipotonía y debilidad graves. Con suspensión vertical (**A**), noténtese las extremidades inferiores colgantes con falta de flexión de la cadera, la tendencia de las extremidades superiores a deslizarse a través de las manos del examinador y la falta de flexión del cuello con la caída de la cabeza resultante. Cuando el sujeto esté en posición supina, obsérvese la posición de rana y la falta de respuesta de tracción (**B**) y la caída de la cabeza (**C**), con los intentos del examinador de tirar del bebé hacia una posición sentada. (De Oskouie M, Darras BT, De Vivo DC: Spinal muscular atrophy: 125 years later and on the verge of a cure. En Sumner CJ, Paushkin S, Ko C-P, eds: Spinal muscular atrophy: disease mechanisms and therapy, San Diego, 2017, Academic Press, Chapters 1 and 3-19.)

**Tabla 630.8** Diagnóstico diferencial de la atrofia muscular espinal 5q

#### TRASTORNOS DE LA MÉDULA ESPINAL

Neoplasias (AME tipos I, II, III)

Otras mielopatías (AME tipos I, II, III)

#### OTROS TRASTORNOS DE LAS NEURONAS MOTORAS

AMERD1 (AME tipo I)

Atrofia muscular juvenil de la extremidad superior distal (enfermedad de Hirayama)

Enfermedad de Fazio-Londe, síndrome de Brown-Vialetto-van Laere

Otras AME no 5q (AME tipos I, II, III)

ELA juvenil (AME tipos I, II, III)

#### NEUROPATÍAS

Neuropatías congénitas hipomielinizantes o axonales (AME tipos I, II)

Neuropatías hereditarias motoras y sensoriales (AME tipos I, II, III)

CIDP (AME tipos II, III)

#### TRASTORNOS DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR

Botulismo (AME tipo I)

Síndromes miasténicos congénitos (AME tipos I, II, III)

Síndrome miasténico de Lambert-Eaton (AME tipo III)

Miastenia grave autoinmune (AME tipos II, III)

#### MIOPATÍAS

Miopatías congénitas (AME tipos I, II, III)

Distrofia miotónica congénita (AME tipo I)

Distrofias musculares congénitas (AME tipos I, II)

Distrofias musculares (DMD/DMB, LGMD) (AME tipo III)

Miopatías mitocondriales (AME tipos I, II, III)

Maltasa ácida/enfermedad de Pompe (AME tipos I, II, III)

Otras miopatías metabólicas (AME tipos I, II, III)

Miopatías inflamatorias (AME tipo III)

Canalopatías (AME tipo III)

#### OTROS TRASTORNOS

Anomalías cromosómicas (AME tipos I, II, III)

Síndrome de Prader-Willi (AME tipo III)

Anomalías del sistema nervioso central (AME tipos I, II, III)

Deficiencia de hexosaminidasa A (AME tipos III, IV)

DMB, distrofia muscular de Becker; DMD, distrofia muscular de Duchenne; ELA, esclerosis lateral amiotrófica; LGMD, distrofia muscular de la cintura y extremidades; PDIC: polineuropatía inflamatoria crónica; AMERD1, atrofia muscular espinal con dificultad respiratoria 1.

De Darras BT, Monani UR, De Vivo DC: Genetic disorders affecting the motor neuron: spinal muscular atrophy. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al (eds): *Swaiman's pediatric neurology*, 6/e, Elsevier, 2018, Philadelphia, Box 139-1.

postura de rana, ausencia de reflejos tendinosos profundos fasciculaciones de la lengua y afectación selectiva de los músculos de la mandíbula axial e intercostal, pero con preservación del diafragma. La AME está en la lista de diagnóstico diferencial del síndrome de hipotonía infantil (v. cap. 628). Debido a la afectación de los músculos respiratorios intercostales existe un patrón de respiración abdominal paradójico típico, tórax en forma de campana y los débil (vídeo 630.1). Los bebés están hipotónicos con poco movimiento, incapaces de vencer la gravedad y carecen de sostén cefálico. Estos bebés raramente logran mejoras en la función motora ni consiguen hitos del desarrollo motor (v. fig. 626.1). En contraste con su severa debilidad, los bebés con AME tipo I tienen una expresión alerta con funciones cognitivas preservadas. No hay afectación de los músculos faciales y extraoculares en la presentación, aunque la debilidad facial ocurre en etapas posteriores de la enfermedad.

La AME tipo I no es homogénea en sí misma. Al menos tres subgrupos clínicos pueden definirse como 1) debilidad grave desde el nacimiento o el periodo neonatal, y el control de la cabeza nunca se logra; 2) presentación después del periodo neonatal, dentro de los primeros 2 meses, y el control de la cabeza nunca se logra, y 3) inicio después del periodo neonatal, y si se logra el control de la cabeza, algunos de los bebés pueden conseguir sentarse con apoyo. Puede haber una variedad de presentaciones clínicas y distintos tipos de afectación respiratoria y dificultades para tragar y succión débil en este grupo de pacientes con AME tipo I.

Los niños con AME tipo I desarrollan insuficiencia respiratoria dentro de los primeros 2 años de vida y, sin soporte respiratorio y nutricional,

generalmente no sobreviven más allá de su segundo cumpleaños. Un manejo multidisciplinario (intervenciones respiratorias, gastrointestinales y ortopédicas) combinado con soporte ventilatorio no invasivo (NIV) y alimentación enteral ha cambiado el curso natural de la enfermedad a lo largo de los años. Hasta la fecha, la mediana del tiempo hasta la muerte o la ventilación no invasiva a tiempo completo (VNI > 16 h/día) es de 13,5 meses con una mejor atención respiratoria y nutricional de apoyo. Los lactantes con síntomas prenatales o al nacimiento se clasifican como un fenotipo poco frecuente, **AME tipo 0** (<1%); pueden presentarse con debilidad muscular severa, dificultad respiratoria, problemas de alimentación y afectación del nervio craneal. Las contracturas congénitas, que van desde el pie equino varo simple hasta la artrrogripnosis generalizada, ocurren en aproximadamente el 10% de los recién nacidos gravemente afectados (v. cap. 626.10). Existe una percepción de disminución de los movimientos intrauterinos por parte de la madre, y estos bebés generalmente fallecen durante los primeros meses de vida. Aunque las neuronas motoras son las principales afectadas por la AME, otros tejidos, incluidos el cerebro, el sistema cardíaco, el sistema vascular e incluso los nervios sensoriales, también pueden contribuir al fenotipo general, especialmente en las formas más graves de la enfermedad. Los defectos cardíacos congénitos del desarrollo en etapa temprana descritos en pacientes con AME grave, que generalmente llevan una copia de *SMN2*, incluyen defectos del tabique auricular, un ventrículo derecho dilatado, defectos del tabique ventricular y síndrome del corazón izquierdo hipoplásico. Estos pacientes también son propensos a una posible afectación del sistema nervioso autónomo, lo que puede provocar arritmia y muerte súbita. La vasculopatía puede ser otra presentación rara, y también se han descrito úlceras y necrosis de los dedos de manos y pies en dos pacientes con AME tipo I grave.

En la **AME tipo II**, los lactantes afectados suelen ser capaces de succionar y deglutir y la respiración es adecuada al inicio de la lactancia. El retraso en la consecución de los hitos motores gruesos o el estancamiento del desarrollo motor entre las edades de 6 y 18 meses es bastante típico de esta forma. La debilidad muscular proximal es también más marcada en las extremidades inferiores en comparación con las extremidades superiores. Los pacientes pueden sentarse sin apoyo pero no pueden caminar independientemente. Estos niños muestran debilidad muscular progresiva, pero muchos sobreviven hasta la edad escolar o incluso hasta una edad mayor, aunque tienen que estar confinados a una silla de ruedas y presentan graves discapacidades. Con la edad desarrollan una voz nasal y problemas de deglución. Las complicaciones respiratorias son menos graves y se desarrollan más tarde durante el curso de la enfermedad. La escoliosis se convierte en una complicación fundamental en muchos pacientes con tiempos de supervivencia prolongada. El reflujo gastroesofágico puede conducir a malnutrición o a aspiración con una obstrucción aguda de la vía aérea o neumonía.

La **enfermedad de Kugelberg-Welander** es la AME más leve (**tipo III**), y los pacientes pueden no presentar síntomas durante el periodo de lactante. La debilidad muscular progresiva es de distribución proximal, con mayor afectación de los músculos de la cintura escapular. Los pacientes no pierden la marcha y desarrollan una evolución variable de debilidad muscular proximal después de los 18 meses. Puede haber una transición a la AME tipo II, y la pérdida de la deambulación puede ocurrir en algún momento durante el curso de la enfermedad. Los síntomas de debilidad muscular bulbar son raros. Los pacientes con esta forma de AME pueden tener hipertrofia muscular en lugar de atrofia, y puede confundirse fácilmente con una distrofia muscular (vídeo 630.2). La supervivencia puede prolongarse hasta la vida adulta. Las fasciculaciones son un signo clínico específico de denervación muscular. En niños delgados pueden observarse en el músculo deltoides, en el bíceps braquial y en ocasiones en el cuádriceps femoral, pero estos movimientos ondulantes involuntarios continuos pueden estar enmascarados cuando hay una gruesa capa de tejido adiposo subcutáneo. Las fasciculaciones se observan mejor en la lengua, donde apenas existe tejido celular subcutáneo entre la capa muscular y el epitelio. Cuando se contraen los músculos lingüales intrínsecos, como al llorar o al protruir la lengua, las fasciculaciones son más difíciles de observar que cuando la lengua se encuentra relajada. Son frecuentes los calambres y las mialgias de los músculos apendiculares y axiales, especialmente en etapas más tardías, y pueden aparecer problemas miccionales, aunque los pacientes adolescentes pueden avergonzarse de decirlo salvo que el facultativo pregunte por ello directamente.

Los dedos extendidos de los niños con AME suelen mostrar un temblor característico (*polimirimioclonías*) debido a las fasciculaciones y la debilidad muscular (vídeo 630.3). No debe confundirse con el temblor cerebeloso.

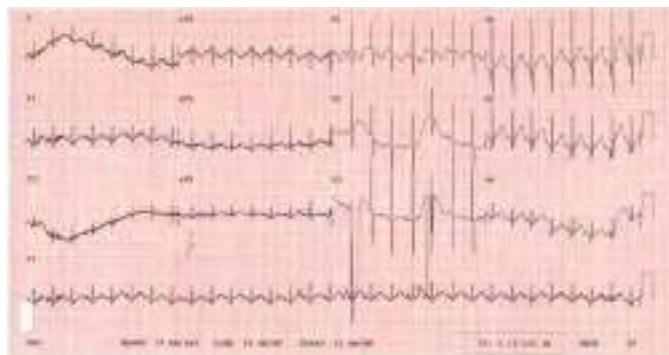
El fenotipo adulto de la enfermedad es la **AME tipo IV**, que se caracteriza por una debilidad muscular leve con un inicio generalmente en la segunda o tercera década de la vida.

Puede haber una variabilidad intrafamiliar en la expresión clínica de la enfermedad.

La inteligencia es normal y los niños suelen parecer más brillantes que sus compañeros sanos, debido a que el esfuerzo que no pueden dedicar a las actividades físicas lo dirigen a las intelectuales, y a menudo están más habituados al lenguaje de los adultos que al infantil por las repercusiones sociales de la enfermedad. El deterioro progresivo de la deambulación y el riesgo elevado de caídas y de fracturas de huesos largos o de la pelvis requieren finalmente el uso de una silla de ruedas; con frecuencia se necesita una silla de ruedas eléctrica porque la debilidad en las extremidades superiores no permite al paciente empujar manualmente las ruedas. La escoliosis progresiva es otra complicación seria y puede tener un efecto adverso posterior sobre la respiración.

### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los niveles de creatina cinasa (CK) sérica pueden ser normales, pero suelen estar ligeramente elevados (por encima de 2 a 4 veces el límite de la normalidad), pero usualmente no más de 10 veces sobre el límite normal. La placa de tórax en el inicio temprano de la enfermedad puede presentar costillas finas. La electrocardiografía (ECG) puede servir como una herramienta simple y práctica en pacientes con AME para demostrar un temblor basal como un artefacto que representa fibrilaciones musculares más prominentes en la derivación II (fig. 630.2). Aunque se observa principalmente en las enfermedades de las neuronas motoras inferiores, incluida la poliomielitis, el reconocimiento de este patrón de ECG puede evitar más pruebas electrofisiológicas (electromiografía [EMG] y estudios de conducción nerviosa [NCS]) en pacientes con AME. Los estudios electrofisiológicos (EMG-NCS) deben reservarse para pacientes con presentación atípica seleccionados. Los resultados de la velocidad de conducción motora son normales, salvo en los estadios terminales de la enfermedad, donde se observa un ligero retraso, siendo una característica importante



**Fig. 630.2** El electrocardiograma estándar de 12 derivaciones (25 mm/s, 10 mV/mm, filtro de diagnóstico 0,05-150 Hz) mostró fibrilaciones musculares somáticas difusas, temblor basal, más prominente en la derivación II.

para diferenciar la AME de la neuropatía periférica. El EMG muestra potenciales de fibrilación y otros signos de denervación muscular. No es necesaria una biopsia muscular, que demostraría un patrón neurogénico con atrofia en todas las formas de AME.

### DIAGNÓSTICO

La prueba diagnóstica de primer nivel más simple y definitiva en un paciente con sospecha clínica de AME y niveles de CK en suero normales y/o ligeramente elevados es un marcador genético molecular en la sangre para la delección en homocigosis de *SMN1* (tabla 630.9). El diagnóstico de referencia actual es la delección/mutación *SMN1* y el número de copias *SMN2*, con un estándar mínimo para la prueba de delección de *SMN1*. La ausencia del exón 7 de *SMN1* (con o sin delección del exón 8) confirma el diagnóstico de AME. La prueba genética para la AME tiene una sensibilidad del 95% y una especificidad de casi el 100% (v. tabla 630.9). Las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real y de amplificación de sonda dependiente de la ligadura múltiple (MLPA) proporcionan el número de copias del gen *SMN1* de forma rápida y fiable. Los ensayos semicuantitativos mejoran la sensibilidad diagnóstica hasta en un 98%. De acuerdo con diferentes escenarios, por ejemplo, si el paciente tiene una sola copia de *SMN1*, la región de codificación del segundo alelo no deletreado debe secuenciarse para identificar la segunda mutación causal, incluidas mutaciones puntuales, inserciones y delecciones. Cabe destacar que en ~30% de los pacientes con fenotipo clínico, las mutaciones no se detectan en la región de codificación *SMN1/SMN2*, que es más común para pacientes con AME tipo III. La secuenciación directa del gen también se recomienda en pacientes con diagnóstico clínico, dos copias de *SMN1* y antecedentes de consanguinidad.

La biopsia muscular se utilizó para el diagnóstico antes de que estuviera disponible el marcador genético a partir de muestras sanguíneas, y la biopsia muscular se usa ahora más selectivamente en pacientes que muestran hallazgos genéticos equívocos o negativos. La biopsia muscular en la lactancia revela un patrón característico de denervación perinatal que es diferente del patrón del músculo maduro. Existen grupos de fibras tipo I gigantes mezcladas con fascículos de fibras muy atróficas de ambos tipos histoquímicos (fig. 630.3). También se pueden ver fibras musculares inmaduras diseminadas que parecen miotúbulos. En la AME juvenil, el patrón puede ser más similar al del músculo adulto que ha sufrido muchos ciclos de denervación y reinervación. Los cambios neurógenos en el músculo también pueden visualizarse mediante EMG, pero, en la infancia, los resultados son menos concluyentes que la biopsia muscular. La biopsia de nervio sural solo se realiza ocasionalmente en la actualidad, pero muestra leves cambios neuropáticos, y la velocidad de conducción nerviosa sensitiva puede estar retrasada; también puede verse hipertrofia y desmielinización de los axones. En la autopsia se observan cambios degenerativos leves en las neuronas sensitivas de los ganglios de las raíces dorsales y en los núcleos somatosensitivos del tálamo, pero estas alteraciones no se traducen clínicamente en forma de hipoestesia ni de parestesias. Las lesiones neuropatológicas más pronunciadas son la extensa degeneración neuronal y gliosis en las astas ventrales de la médula espinal y en los núcleos motores del tronco del encéfalo, especialmente en el núcleo del hipogloso. En casos raros, las características clínicas similares a

**Tabla 630.9** Pruebas de genética molecular en la atrofia muscular espinal

TIPO DE MUTACIÓN	PRUEBA APlicADA	TASA DE DETECCIÓN DE LA MUTACIÓN
Delección en homocigosis del exón 7*	<i>SMN1</i> Análisis de mutaciones dirigidas Análisis de enzimas de restricción/reacción en cadena de la polimerasa o metodologías de amplificación con sondas de ligadura múltiple	Aproximadamente 95-98%
Heterocigosis compuesta (delección de <i>SMN1</i> en el exón 7 [alelo 1] y mutación intrágénica en <i>SMN1</i> † [alelo 2])	Análisis de mutaciones dirigidas en combinación con el análisis de secuencia <i>SMN1</i> ‡	2-5%
Número de copias de <i>SMN2</i>	Análisis cuantitativo de la reacción en cadena de la polimerasa y otras metodologías§	No disponible

\*La prueba para la delección del exón 8 no es necesaria.

†Pequeñas delecciones/inserciones intrágénicas y mutaciones sin sentido, de cambio de erróneo y de splicing.

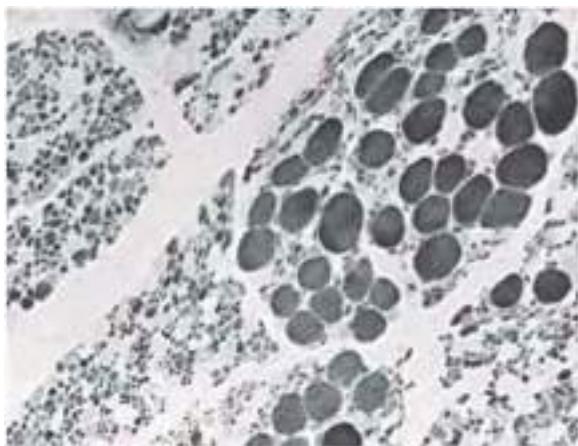
‡No se detectan delecciones/duplicaciones de genes completos.

||El número de copia *SMN2* varía de 0 a 5.

§MLPA, PCR de gran alcance, CMA que incluye los segmentos cromosómicos de *SMN1* y *SMN2*.

De Darras BT: Spinal muscular atrophies, *Pediatr Clin North Am* 62: 743-766, 2015; adaptada de Markowitz JA, Singh P, Darras BT: Spinal muscular atrophy: a clinical and research update, *Pediatr Neurol* 46:1-12, 2012.

las de la AME pueden ser una manifestación clínica de las enfermedades mitocondriales (mutaciones *SCO2*, *DGUOK* y *TK2*). *SCO2* codifica una de las proteínas de ensamblaje COX, y las dos últimas mutaciones genéticas están asociadas con síndromes de depleción de ADN mitocondrial. Los niveles séricos de CK inesperadamente elevados en algún momento del curso clínico de estos pacientes pueden ser una pista para considerar una enfermedad mitocondrial en el diagnóstico diferencial. Dependiendo de la etapa y la progresión de la enfermedad, una biopsia muscular que demuestre fibras rojas irregulares y fibras deficientes en COX puede ayudar en el diagnóstico diferencial.



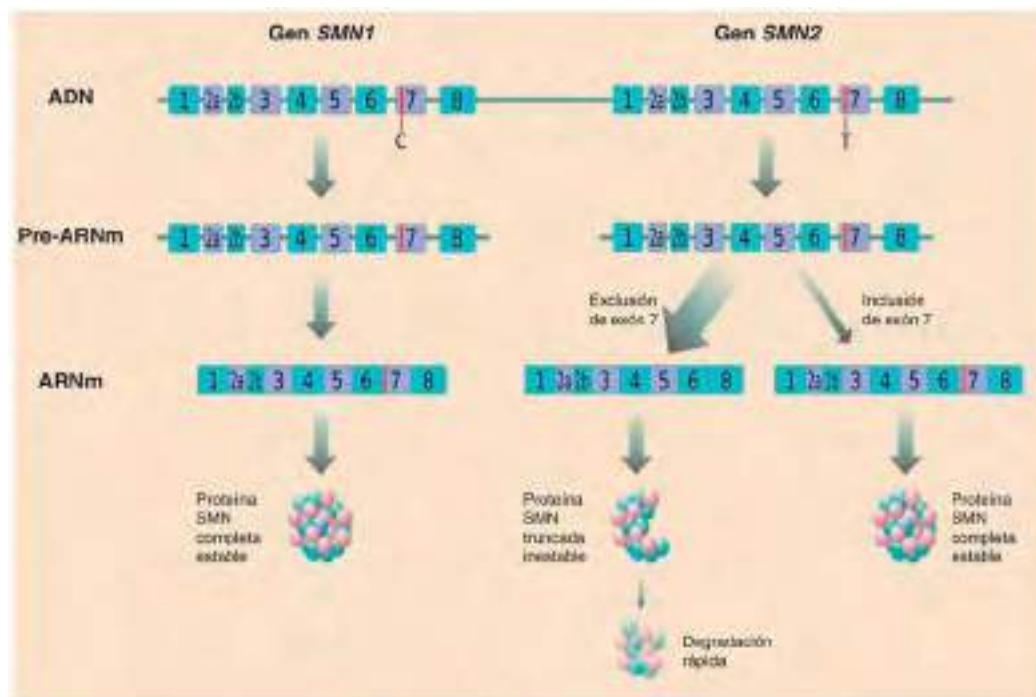
**Fig. 630.3** Biopsia muscular de un neonato con atrofia muscular espinal. Se observan grupos de fibras tipo I gigantes (teñidas de oscuro) en los fascículos del músculo y atrofia grave de ambos tipos histocímicos de fibras. Este es el patrón característico de la denervación muscular perinatal. Adenosina trifosfatasa miofibrilar preincubada a un pH de 4,6 ( $\times 400$ ).

## GENÉTICA

Se dispone de sondas de ADN para el diagnóstico molecular en muestras sanguíneas o en biopsias de tejido muscular o de vellosidades coriónicas para los casos sospechosos o para diagnóstico prenatal. La mayoría de los casos se heredan con carácter autosómico recesivo.

El locus genético para las tres formas frecuentes de AME se encuentra en el cromosoma 5 bp y se debe a una delección en el locus 5q11-q13, lo que indica que son variantes de la misma enfermedad y no enfermedades diferentes. El gen *SMN1* tiene un peso molecular de 38 kDa y contiene 8 exones que abarcan 20 kb, con exones teloméricos y centroméricos que difieren solo en 5 pb y dan lugar a un producto de transcripción que codifica 294 aminoácidos. *SMN1* está duplicado en un gen altamente homólogo llamado *SMN2* y ambos genes se transcriben. *SMN2* permanece presente en todos los pacientes con AME, aunque no puede compensar completamente el defecto de *SMN1*. Sin embargo, una base molecular para la correlación entre el número de copias de *SMN2* y la gravedad clínica de la AME es la capacidad de *SMN2* para codificar una pequeña cantidad idéntica de la proteína SMN. La diferencia crítica entre los genes *SMN1* y *SMN2* es una transición de citosina (C) a timina (T) en el exón 7 de *SMN2* (fig. 630.4).

El complejo SMN tiene un papel en la formación de pequeñas ribonucleoproteínas nucleares (snRNP), a través del ensamblaje de proteínas Sm (una familia distintiva de pequeñas proteínas asociadas al ARN) en pequeños ARN nucleares (SnRNA). Se ha formulado la hipótesis que la deficiencia de SMN y la capacidad reducida de ensamblaje de snRNP causen un splicing o transporte aberrante de RNP a las neuronas motoras. La desregulación de genes involucrados en la sinaptogénesis y el mantenimiento de las uniones neuromusculares en estudios en animales posiblemente expliquen la vulnerabilidad especial de las neuronas motoras. Una segunda teoría es que, independientemente del ensamblaje de snRNP, SMN puede tener una función específica de neurona motora, como el transporte de ARNm a lo largo del axón. Considerando la longitud de los axones, la integridad de las uniones neuromusculares y las interacciones con el músculo esquelético, la deficiencia de proteínas SMN puede ser perjudicial para las neuronas motoras. SMN se localiza en estructuras similares a puntos brillantes, llamadas gomas (gémelos o cuerpos de Cajal) en el núcleo. También está presente en otras estructuras celulares, como el aparato de Golgi, las membranas celulares y, especialmente, los compartimentos del axón y el cono de crecimiento de



**Fig. 630.4** Genética de la atrofia muscular espinal. En humanos, la proteína SMN está codificada por los genes *SMN1* y *SMN2*. La sustitución de C a T en el exón 7 de *SMN2* es traslacionalmente silenciosa, pero altera el splicing de manera que la mayoría de las transcripciones de *SMN2* carecen del exón 7 y la proteína truncada es inestable. Normalmente, *SMN1* produce abundante proteína SMN. En la AME, la mutación en homocigosis de *SMN1* da como resultado solo una pequeña cantidad de proteína SMN funcional, contribuida por los números de copia variables de *SMN2*. ARNm 5, ARN mensajero; SMN 5, neurona motora de supervivencia. (De Farrar MA, Park SB, Vucic S, et al: Emerging therapies and challenges in spinal muscular atrophy, Ann Neurol 81:355-368, 2017.)

las neuronas motoras. Debido a su localización en gránulos de ribonucleoproteína en neuronas y conos de crecimiento en neuronas, SMN modula el crecimiento axonal y la localización del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) β-actina en conos de crecimiento de neuronas motoras. El deterioro funcional temprano de la conectividad sensorial-motora en modelos animales mostró que la pérdida de neuronas motoras sigue a la pérdida de sinapsis aferentes con el mismo patrón temporal y topográfico, con cambios que ocurren primero en las neuronas motoras que inervan los músculos proximales y los músculos axiales, y luego los músculos distales. La tercera vista conecta la función SMN, de manera directa o indirecta, con la actina y los procesos dependientes de actina. Existe un aumento en el espectro de la función SMN, que incluye la movilización de la actina, transporte vesicular, traducción y tráfico de proteínas, transporte de ARNm, apoptosis y muchos otros, que se reflejan en los hallazgos fisiopatológicos generalizados descritos en humanos y modelos animales (fig. 630.5).

La gravedad de la enfermedad está inversamente correlacionada con la cantidad de proteína SMN funcional. En ese sentido, aparte del número de copias de *SMN2*, que es el principal modificador protector, la gravedad del fenotipo también puede verse influida por otros modificadores genéticos, como la plastina 3 y la neurocalcina. La deficiencia nutricional, el estrés oxidativo y la hipoxia pueden contribuir a alteraciones generalizadas del splicing, incluido *SMN2*, y afectar la progresión de la enfermedad.

Las pruebas de los portadores mediante análisis de dosis están disponibles y se basan en una PCR semicuantitativa en tiempo real o MLPA. En este contexto se deben considerar las limitaciones de las pruebas moleculares, las dificultades para predecir el fenotipo de la descendencia basándose únicamente en el número de copias de *SMN2* y el efecto sobre la planificación reproductiva.

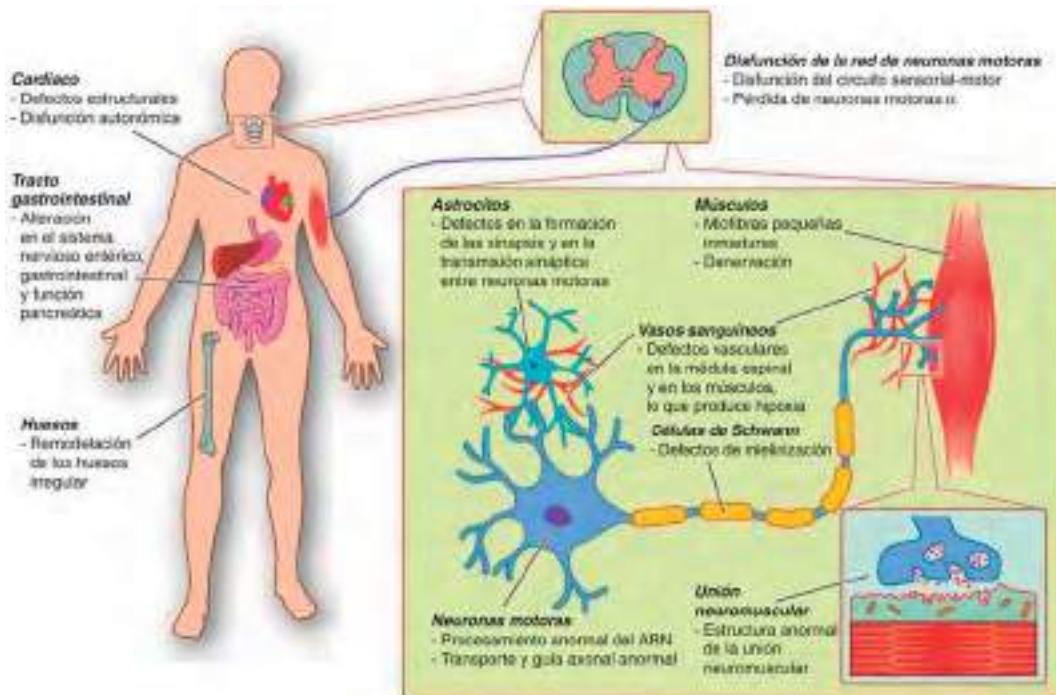
El cribado de los recién nacidos está dirigido a identificar pacientes con AME presintomática. Se ha desarrollado la extracción de ácido desoxirribonucleico (ADN) de pruebas de cribado de sangre del talón del recién nacido, seguida de una matriz de microperlas líquidas o técnicas de PCR en tiempo real, lo que ayuda a identificar las delecciones en homocigosis de *SMN1*. Los retos en el cribado neonatal incluyen la incapacidad de detectar portadores de delecciones en heterocigosis de *SMN1* y la cantidad de copias de *SMN2*.

## MANEJO

Un manejo multidisciplinario y de soporte es la clave en el manejo de un paciente con AME. La coordinación del seguimiento debe ser llevada a cabo por un experto en trastornos neuromusulares, y el equipo idealmente debe incluir un neurólogo pediátrico y uno de adultos, neumólogos, genetistas, gastroenterólogos, médicos de cuidados paliativos, especialistas en rehabilitación, cirujanos ortopédicos y profesionales de la salud aliados. La declaración de consenso para el estándar de atención en AME incluye secciones de cuidados éticos y paliativos. A pesar del aumento de los estándares y los avances tecnológicos, existe una gran variabilidad en términos de soporte ventilatorio, soporte nutricional y cirugía de escoliosis. En cuanto a los avances en los tratamientos modificadores de la enfermedad que cambiarán el curso natural de la enfermedad, las opciones de atención y tratamiento deben discutirse claramente con la familia y/o los pacientes para definir las expectativas, la calidad de vida y las cuestiones de cuidados paliativos. Debido a que la AME es una enfermedad dinámica por naturaleza, se debe introducir un plan proactivo en casi todos los subtemas de atención (tabla 630.10). En general, el tratamiento de soporte debe apuntar a ayudar al paciente a ser funcionalmente tan independiente como sea posible.

## Avances terapéuticos

El oligonucleótido antisentido SMN (ASO) nusinersen administrado por vía intratecal está aprobado por la FDA de los EE. UU. y por la Agencia Europea de Medicamentos para todo tipo de pacientes con AME. Modifica el splicing de *SMN2* al inducir un aumento de la retención del exón 7 en el pre-ARNm de *SMN2*, lo que finalmente permite un producto proteico similar a *SMN1*. Los estudios de fase 1 a fase 3 en pacientes con AME tipo I (0-6 meses) y AME tipos II/III (2-14 años) mostraron una seguridad adecuada, tolerabilidad y una eficacia clínica alentadora. El objetivo primario de valoración se cumplió en cada estudio en el análisis intermedio, con una mejora estadísticamente significativa de los hitos motores. En un ensayo clínico abierto, el efecto también se ha probado en pacientes presintomáticos con AME, con resultados favorables hasta el momento. Es necesario un seguimiento a largo plazo para evaluar el efecto de este tratamiento en diferentes etapas de la enfermedad. La escoliosis, las intervenciones quirúrgicas y la enfermedad respiratoria grave pueden complicar el procedimiento de punción lumbar.



**Fig. 630.5 Hallazgos fisiopatológicos en la AME.** Se han identificado múltiples anomalías funcionales en las redes motoras en ratones y humanos con AME, incluidos defectos en astrocitos, células de Schwann, neuronas motoras y músculo esquelético. Los fenotipos asociados a la enfermedad también se han reportado en una variedad de otros órganos en ratones AME (en algunos casos con el respaldo de datos de pacientes humanos), incluyendo anormalidades estructurales y funcionales cardíacas, disfunción del tracto gastrointestinal y remodelación ósea irregular. Un posible factor unificador puede ser una deficiencia en el desarrollo de la vasculatura en la AME, con la hipoxia resultante que probablemente afecte a una variedad de tipos de células. AME, atrofia muscular espinal. (De Farrar MA, Park SB, Vucic S, et al: Emerging therapies and challenges in spinal muscular atrophy, Ann Neurol 81:355-368, 2017.)

**Tabla 630.10** Manejo de la atrofia muscular espinal

	<b>PROBLEMAS</b>	<b>ESTUDIOS</b>	<b>INTERVENCIONES</b>
Respiratorio	Debilidad muscular respiratoria Respiración paradójica, tórax en forma de campana Tos débil Dificultades en la movilización de moco Infecciones pulmonares recurrentes Tapones de moco Atelectasia Insuficiencia respiratoria	Efectividad de la tos Pruebas de función de los músculos respiratorios Oximetría nocturna Capacidad vital forzada ( $>6$ años) Polisomnografía durante la noche si se sospechan trastornos respiratorios Infecciones respiratorias agudas	Remitir a un especialista en respiratorio Inmunizaciones de rutina Vacunación anual contra la gripe Técnicas de depuración de las vías respiratorias y asistencia para la tos (fisioterapia torácica, drenaje postural, asistencia mecánica o manual para la tos) Dispositivos respiratorios: ventilación no invasiva (nocturna y/o diurna si está indicado)* Los antibióticos ayudan al aclaramiento mucociliar de las vías respiratorias Aumento del soporte de ventilatorio*
Nutricional	Disfunción de deglución Fallo de medro Tiempos de alimentación prolongados Reflujo gastroesofágico Alto riesgo de neumonía por aspiración Estreñimiento Vaciado gástrico enlentecido Aumento de la masa grasa y riesgo particular de sobrepeso (pacientes con AME no deambulantes tipo II) Disminución de la intensidad mineral ósea	Evaluación de la alimentación y deglución Evaluar la ingesta calórica Evaluar signos de reflujo o aspiración Evaluar el estreñimiento Evaluar el estado de calcio y vitamina D	Suplementos nutricionales Modificaciones en la consistencia de los alimentos Optimizar la ingesta oral Alteraciones de los lugares de apoyo Gastostomía nasogástrica, nasoyeyunal o percutánea (tan pronto como se reconozca una ingesta oral reducida) Funduplicatura de Nissen (si está indicado) Hidratación, aperitivos orales regulares Suplementos de calcio y vitamina D (si está indicado)
Fisioterapia ortopédica	Escoliosis, subluxación de cadera, contracturas articulares (pacientes con AME no deambulantes tipo II) Dolor Movilidad limitada	Postura, movilidad, función Contracturas Escoliosis Subluxación/luxación de cadera	Equipamiento para ayudar con la movilidad, el autocuidado y la función Fisioterapia, férulas, ortesis Cirugía de la columna† Estiramiento, posicionamiento adecuado Ejercicios con baja resistencia o alta repetición Evaluación con escalas motoras funcionales desarrolladas para pacientes con AME
Otros órganos involucrados	Masa muscular reducida Mayor riesgo de hipoglucemia durante el ayuno Insuficiencia cardiaca congénita (AME tipo 0) Obesidad, hiperinsulinemia con resistencia a la insulina y/o alteración del metabolismo de la glucosa (pacientes con AME tipo II no ambulatorios)	Considérese la hipoglucemia durante la cirugía y los episodios febriles Evaluar el metabolismo de la glucosa si está indicado	Tratamiento apropiado si está indicado Remitir a cardiólogo Remitir al endocrinólogo
Psicológico	Cuestiones relacionadas con los índices de calidad de vida Evaluación del núcleo familiar	Evaluar la depresión/ansiedad	Asesoramiento, farmacoterapia Referencias apropiadas

El manejo de la AME incorpora un enfoque multidisciplinario y de soporte, que incluye neurólogos (adultos y pediátricos), médicos de respiratorio, genetistas, gastroenterólogos, médicos de cuidados paliativos, especialistas en rehabilitación, cirujanos ortopédicos y profesionales de la salud relacionados.

\*El nivel apropiado de soporte intervenciónista para prolongar la vida, particularmente en la AME tipo I, es controvertido, y la declaración de consenso reconoce la importancia del diálogo con la familia para explorar y definir la posible calidad de vida y los problemas de los cuidados paliativos. La filosofía y la introducción del soporte respiratorio proactivo en pacientes con AME tipo I varía considerablemente y la práctica varía internacionalmente.

†No hay consenso sobre el manejo de la escoliosis o la subluxación/luxación de la cadera en pacientes no ambulatorios. Si no hay una progresión rápida de la escoliosis, la cirugía debe retrasarse hasta al menos los 10-12 años de edad para permitir un crecimiento óptimo. De lo contrario, se deben considerar las barras de crecimiento y las costillas de titanio protésicas expandibles verticales. Se debe tener en cuenta la posibilidad de administración intratecal de medicamentos.

Modificada de Farrar MA, Park SB, Vucic S, et al: Emerging therapies and challenges in spinal muscular atrophy, Ann Neurol, 81:355-368, 2017; y de Pechman A, Kirschner J: Diagnosis and new treatment avenues in spinal muscular atrophy, *Neuropediatrics* 48(4):273-281, 2017.

Las moléculas pequeñas administradas por vía oral (RG7916 y LMI070) también pueden promover la inclusión del exón 7 y están actualmente en investigación.

Otro enfoque terapéutico es la terapia génica (AVXS-101) para reemplazar *SMN1* y, así, aumentar la producción de la proteína SMN de longitud completa. El vector viral asociado a adenovirus (AAV-9) puede transportar una copia funcional de *SMN1* que cruza la barrera hematoencefálica. Un análisis intermedio de un ensayo clínico de fase I de AVXS-101 administrado por vía intravenosa en pacientes con AME tipo I reveló un perfil de seguridad y eficacia, con el logro de hitos motores.

En cuanto a estrategias neuroprotectoras, los estudios de fase 2 con *oleosoxime* oral (TRO19622) en la población de pacientes con AME tipo II o no ambulante tipo III mostraron estabilización o mejoría en comparación con placebo. Aunque no se alcanzó el objetivo primario, la *oleosoxime* era segura y podría usarse en combinación con otros medicamentos dirigidos

a otros mecanismos de la enfermedad. El papel del ejercicio como medida neuroprotectora también está bajo investigación. Los ensayos clínicos actuales también incluyen un activador rápido de troponina esquelética (CK2127107), piridostigmina y 4-aminopiridina para mejorar la función nerviosa o muscular.

El **consejo genético**, dependiendo de las pruebas de detección de portadores, o en presencia de un niño previamente afectado con AME, puede ayudar con la planificación reproductiva (diagnóstico prenatal o diagnóstico de preimplantación). El **diagnóstico prenatal** debe ofrecerse a las familias con un paciente índice en la familia (el riesgo de recurrencia es del 25%), y el cribado prenatal mediante el análisis de vellosidades corionicas entre la 10.<sup>a</sup> y la 12.<sup>a</sup> semana de gestación del embarazo puede servir para el análisis de delecciones/mutaciones de *SMN1*.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

### 630.3 Otras enfermedades de la neurona motora

Goknur Haliloglu

Las enfermedades de las neuronas motoras (EMN) son un grupo heterogéneo de trastornos neurodegenerativos progresivos caracterizados por disfunción neuronal superior e inferior, con inicio desde el nacimiento hasta la edad adulta. Se debe considerar una variedad de causas, que incluyen enfermedades hereditarias, inmunomedidas, infecciosas, paraneoplásicas y esporádicas.

La **parálisis flácida aguda** es la presentación más común de EMN en niños; puede ocurrir en brotes. La *poliomielitis* solía ser una causa fundamental de discapacidad crónica, pero, desde el empleo rutinario de la vacuna de la polio, esta infección vírica es poco común (v. cap. 276). Otros enterovirus, como los virus coxsackie y echo, o la vacuna de la polio con virus vivos también pueden causar una infección aguda en las neuronas motoras con síntomas y signos similares a la poliomielitis, aunque generalmente más leves. Las pruebas de la PCR y los cultivos virales del líquido cefalorraquídeo son diagnósticos. Se ha reportado una agrupación de casos de parálisis flácida aguda durante los brotes de enterovirus D68 en múltiples estados en niños (edad media de 7-11 años). La debilidad de las extremidades suele ser asimétrica e incluye debilidad bulbar, así como afectación de los nervios craneales VI y VII. La RM puede demostrar lesiones longitudinales de la médula espinal con afectación dominante de las células del asta anterior (fig. 630.6). La pleocitosis del líquido cefalorraquídeo y las proteínas elevadas son un hallazgo común. Los tratamientos propuestos incluyen los esteroides e inmunoglobulina intravenosa; la paresia persistente es una secuela frecuente. También se puede producir una infección de la neurona motora por el virus del Nilo Occidental.

En los niños, un inicio insidioso, una progresión lenta y antecedentes familiares pueden ser pistas para una base genética. Aunque la EMN más común en los niños es la AME asociada a 5q13, con un fenotipo típico o predominante de la neurona motora inferior, existe un grupo clínico y genéticamente heterogéneo de EMN que se superponen con **paraparesias espásticas hereditarias (PHE)**, **neuropatías sensoriales motoras hereditarias (HSMN)** y **formas juveniles de esclerosis lateral amiotrófica (ELA)**.

Un grupo menos común de EMN, no asociado con SMN1, se llama **AME no asociada a 5q13**; este grupo heterogéneo puede asociarse con AME ligadas al cromosoma X, autosómicas dominantes o autosómicas recesivas, **AME distal, AME segmentaria o neuropatías o neuronopatías motoras hereditarias distales**. Características adicionales, como sordera, epilepsia, encefalopatía, espasticidad, discapacidad visual o trastornos del tronco encefálico, cerebelosos, gastrointestinales o reumatológicos pueden ser indicativos de una afectación generalizada. Estos **fenotipos atípicos de AME** también se pueden llamar **síndromes de AME plus**, y muestran una superposición fenotípica extensa y heterogeneidad genética molecular (tabla 630.11). La afectación primaria de la neurona motora superior, con una pérdida progresiva de la neurona motora superior e inferior, caracteriza la **esclerosis lateral amiotrófica juvenil**, que es rara y, en última instancia, mortal.

Paralelamente a los avances en las técnicas de nueva generación ha habido un aumento en el rendimiento del diagnóstico molecular y una expansión de los fenotipos clínicos. Esto ayuda no solo a comprender el curso natural y los mecanismos fisiopatológicos comunes involucrados, sino que también indica el asesoramiento genético apropiado y el diagnóstico prenatal.

Se debe evaluar un patrón de debilidad, amiotrofia y progresión (compromiso proximal o distal, bulbar o respiratorio), la presencia de espasticidad, reflejos tendinosos profundos y antecedentes familiares. A diferencia de la AME típica, los estudios electrofisiológicos y la electromiografía (EMG) pueden servir como herramientas importantes para demostrar una base neurogénica. Se requiere una evaluación multisistémica, que incluye visión, audición y desarrollo cognitivo. La evaluación clínica y el reconocimiento de las características distintivas ayudarán a clasificar la EMN y considerar formas **tratables de EMN** en el diagnóstico diferencial.

La **AME con dificultad respiratoria (AMERD)** es una enfermedad autosómica recesiva rara debido a mutaciones en el gen que codifica IGHMBP2 en el cromosoma 11q13. A diferencia de la AME clásica tipo I, la **debilidad distal es predominante con parálisis diafragmática** que produce insuficiencia respiratoria grave. Por lo general hay una presentación temprana entre las 6 semanas y los 6 meses de edad, con retraso del crecimiento intrauterino, llanto y succión débiles y deformidades congénitas del pie. La radiografía de tórax de rutina puede revelar una *eventración*

*diafragmática*, que causa insuficiencia respiratoria temprana. También se han descrito pacientes atípicos con neuropatía periférica y sin afectación respiratoria. Más allá de los síntomas centrales, la disfunción sensorial y autónoma (sudoración excesiva, retención urinaria, estreñimiento y arritmia cardiaca), las convulsiones y la afectación progresiva del nervio craneal pueden ser características adicionales.

El **síndrome de Brown-Vialetto-van Laere (BVVL)** es un trastorno raro neurodegenerativo heterogéneo caracterizado por afectación de los nervios craneales VII a XII, debilidad facial progresiva, sordera neurosensorial, disfagia, amiotrofia de la lengua, fasciculaciones, parálisis bulbar e insuficiencia respiratoria. Puede presentarse a todas las edades. La debilidad de los brazos y las manos, la atrofia óptica y la ataxia pueden ser presentaciones adicionales. La presentación clínica del **síndrome de Fazio-Londe** es la misma, y se caracteriza por una parálisis bulbar progresiva que resulta de la degeneración de la neurona motora más en el tronco encefálico que en la médula espinal, sin sordera neurosensorial.

La identificación de mutaciones en los genes transportadores de riboflavina (v. tabla 630.11) proporcionó una estrategia terapéutica dirigida, con *suplementos de riboflavina en dosis altas* orales o intravenosas con una dosis habitual de 10 mg/kg/día. La respuesta clínica en este grupo puede ser variable, desde una respuesta rápida hasta una mejoría gradual durante 12 meses, estabilización clínica o raramente ninguna respuesta. También debe tenerse en cuenta el reconocimiento de *perfíles anormales de acilcarnitina* que imitan la *deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa* en el BVVL. También es evidente una respuesta bioquímica al *tratamiento*. El fenotipo central común de esta EMN tratable incluye neuropatía axonal sensoriomotora progresiva (que se manifiesta con ataxia sensorial y debilidad grave de las extremidades superiores y músculos axiales con potencia muscular claramente conservada de las extremidades inferiores), pérdida auditiva, atrofia óptica e insuficiencia respiratoria.

La forma clásica de **hipoplasia pontocerebelosa con AME (PCH1)** se caracteriza por hipotonía severa, arreflexia, debilidad muscular, discapacidad visual central, disfagia, insuficiencia respiratoria y microcefalia adquirida, con presentación en los primeros meses de vida y muerte durante la infancia. Existe un amplio espectro clínico, con un inicio prenatal grave que representa el extremo más severo del espectro con artrrogripnosis y polihidramnios.

La **AME con epilepsia mioclónica progresiva (AMEPME)** se caracteriza por una epilepsia mioclónica progresiva resistente al tratamiento combinada con debilidad muscular proximal, arreflexia, atrofia, debilidad progresiva y disfagia, seguida de hitos normales del desarrollo. Debilidad facial leve, fasciculaciones de la lengua, pérdida auditiva neurosensorial y temblor pueden ser características adicionales. Las variantes raras incluyen la *artritis poliarticular recientemente descrita con AME, AME leve sin convulsiones, estatus epiléptico mioclónico del párpado y ausencia y convulsiones atónicas* en la adolescencia.

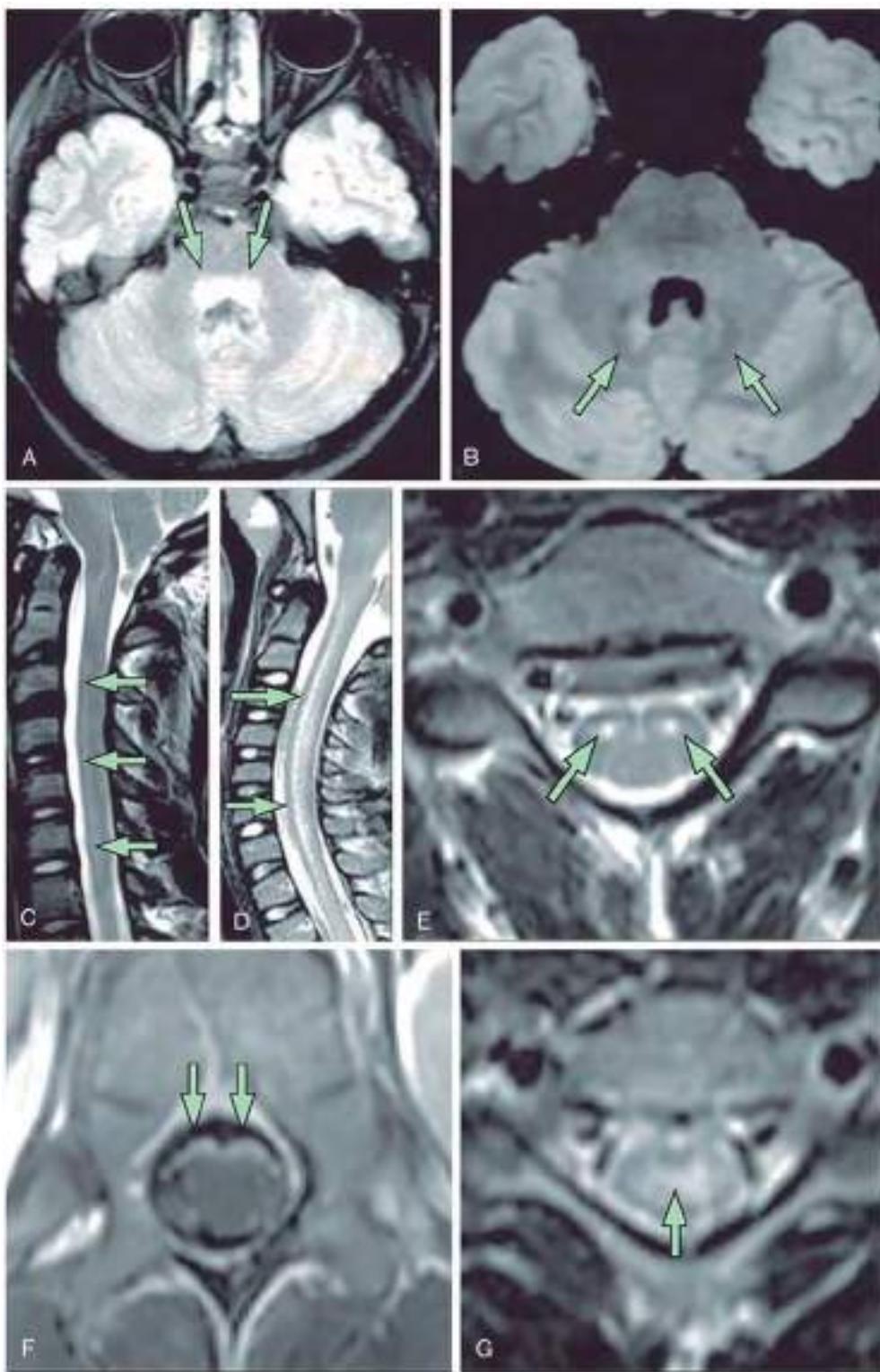
La **artrogripnosis letal con enfermedad de las células del asta anterior (LAAHD)** y la **AME con artrogripnosis congénita y fracturas** son formas atípicas de AME dentro del espectro de acinesia/hipocinesia fetal (v. cap. 626.10).

Una variedad de **enfermedades mitocondriales** pueden presentarse con un fenotipo clínico similar a la AME. Además de la hipotonía, la debilidad y la insuficiencia respiratoria, existe un espectro más extenso de afectación multisistémica, como la miocardiopatía hipertrófica infantil, insuficiencia hepática, espasticidad, síndrome de Leigh, encefalopatía, convulsiones, disfunción del tronco encefálico, retraso del desarrollo global, ptosis, y oftalmoplejía. La acidosis láctica y el aumento de los niveles séricos de CK pueden ayudar aún más a incluir genes involucrados en las *proteínas de ensamblaje COX* y en los *síndromes de depleción mitocondrial* en el estudio genético molecular.

La **AME con predominio de las extremidades inferiores (AMELED)** se caracteriza por debilidad y atrofia muscular congénita o de inicio temprano, predominante en la extremidad inferior proximal. Nuevamente hay una amplia gama de presentaciones clínicas desde el periodo prenatal hasta la edad adulta. La espasticidad y el deterioro cognitivo pueden ser parte del cuadro clínico en algunos pacientes.

La **AME escapuloperoneal** es una afección autosómica dominante definida por su compromiso muscular selectivo, debilidad distal progresiva y atrofia. La parálisis laríngea, la sordera neurosensorial, la talla baja, la escoliosis y la extremidad leve y la displasia esquelética pueden acompañar al cuadro clínico.

Las neuronas motoras se ven afectadas por varias enfermedades metabólicas del sistema nervioso, como la gangliosidosis (enfermedad de Tay-Sachs), la ceroidolipofuscinosísis (enfermedad de Batten) y la glucogenosis II (enfermedad de Pompe), pero los signos de denervación pueden ser mínimos o estar solapados por la mayor afectación de otras partes del sistema nervioso



**Fig. 630.6** RM de cerebro y médula espinal. Imagen axial FLAIR a nivel de la protuberancia que muestra una señal aumentada en el tegmentum (**A**; caso 2). La imagen axial FLAIR a nivel de la protuberancia muestra una señal aumentada en los núcleos dentados, en la derecha mayor que en la izquierda, y la imagen sagital ponderada en T2 de la columna cervical muestra hiperintensidad de segmento largo en el cordón ventral (**B, C**; caso 5). La imagen sagital ponderada en T2 muestra una señal aumentada extensa en el cordón central y la inflamación del cordón (**D**) en la presentación (**D a F**; caso 1). Cinco semanas después de la presentación, la imagen axial ponderada en T2 de la columna cervical muestra un aumento de la señal residual en las astas anteriores (**E**) y una imagen axial poscontraste ponderada en T1 muestra la mejora de la raíz del nervio ventral a nivel del cono medular (**F**). Imagen axial ponderada en T2 de la columna cervical que muestra un aumento de la señal en la materia gris central (**G**; caso 6). Los casos 2, 5 y 6 fueron niños con enterovirus D68 identificados en la nasofaringe. (De Messacar K, Schreiner TL, Maloney JA, et al: A cluster of acute flaccid paralysis and cranial nerve dysfunction temporally associated with an outbreak of enterovirus D68 in children in Colorado, USA, Lancet 385:1662-1671, 2015, Fig. 3.)

**Tabla 630.11** Principales formas de AME no ligada a *SMN1* (AME no-5q, síndromes AME plus, AME atípicas)

TIPO DE VARIANTE DE AME	EDAD DE INICIO	CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES	HERENCIA/GEN/FUNCIÓN DEL GEN
AME con hipoplasia pontocerebelosa (PCH1)	Infancia temprana	La hipotonía grave, la arreflexia, la debilidad muscular, la discapacidad visual central, la disfagia, la insuficiencia respiratoria, la microcefalia adquirida y la resonancia magnética craneal muestran hipoplasia cerebelosa con afectación variable de protuberancias	AR <i>VRK1</i> <i>EXOSC3</i> <i>EXOSC8</i> <i>TSEN54</i> <i>SLC25A6</i> Procesamiento del ARN <i>MORC2</i> Reparación del ADNmt, procesamiento del ARN, metabolismo lipídico
AME con epilepsia mioclónica progresiva (AMEPME)	Infancia con desarrollo inicial normal	Debilidad muscular proximal, hipotonía, arreflexia, desgaste muscular Fasciculación de la lengua y posible pérdida auditiva neurosensorial, artritis poliarticular y debilidad facial Epilepsia mioclónica farmacorresistente posterior	AR <i>ASA1</i> Arquitectura del citoesqueleto: ramificación axonal, autofagia (lisosomas)
AME con anomalías esqueléticas AME con artrogriposis congénita y fracturas AME ligado al X (AMEX2) Artrogriposis letal con degeneración de células del asta anterior (LAAHD) (finlandeses) Síndrome de contractura congénita letal 1 (LCCS1) (finlandeses) Síndrome de contractura congénita letal 2 (LCCS2) (israelíes-beduinos)	Antenatal	Artrogriposis, fracturas, defectos cardíacos, hipotonía grave, debilidad, arreflexia con fasciculaciones de la lengua e insuficiencia respiratoria Muerte temprana Fracturas congénitas, artrogriposis y fasciculación de la lengua Secuencia de deformación de la acinesia fetal Muerte intraútero o a los pocos días del parto Médula espinal normal Letal en el periodo fetal, la forma más grave de artrogriposis, médula espinal anormal con adelgazamiento marcado Contracturas congénitas, dismorfismo y afectación de la vejiga urinaria La mayoría tienen una muerte prematura	AR <i>SMN1</i> <i>TRIP4</i> <i>ASCC1</i> <i>UBA1</i> Procesamiento de ARN Ligado al X <i>UBE1</i> Degradación de proteínas a través de proteasomas AR <i>GLE1</i> Procesamiento de RNA - mediador para la exportación del mRNA AR <i>GLE1</i> Procesamiento de ARN mediador para la exportación del ARNm AR <i>ERBB3</i> Procesamiento de ARN-modulador de la fosfatidilinositol-3-cinasa/vía Akt
Trastornos de AME plus, enfermedades mitocondriales relacionadas Cardioencefalomiopatía con deficiencia de citocromo-c oxidasa (CEMCOX1) Síndrome de depleción mitocondrial 2 (MTDP2) Síndrome de depleción mitocondrial 3 (MTDP3)	Infancia Infancia/niñez Infancia	Fenotipo de AME con miocardiopatía hipertrófica, convulsiones, retraso psicomotor, oftalmoplejía, resonancia magnética craneal que muestra anomalías de la sustancia blanca y de los ganglios basales Hipotonía, debilidad muscular, insuficiencia respiratoria, retraso psicomotor con convulsiones y compromiso oftálmico Variabilidad amplia y progresiva AME con disfunción hepática de inicio infantil, nistagmo, atrofia cerebral y muerte	AR <i>SCO2</i> Estructura y función mitocondrial AR <i>TK2</i> Función mitocondrial, deplección del ADNmt AR <i>DGUOK</i> Función mitocondrial, deplección del ADNmt
Trastornos AME plus con patrones distintos de debilidad AME, extremidad inferior predominante 1 (AMELED1) AME, extremidad inferior predominante 2 (AMELED2) AME escapuloperoneal (AMESP) AME distal congénita (AMECD) AME con dificultad respiratoria (AMERD) AME con dificultad respiratoria 2 (AMERD2) Síndrome de Brown-Vialetto-van Laere (BVVL)	Congénita a la edad adulta Congénita a la edad adulta Aduldez temprana Congénita Infancia Desde la primera infancia hasta la edad adulta	No progresivo, debilidad predominante proximal de la pierna, patrón de resonancia magnética específica de la extremidad (preservación de los aductores de muslo y semitendinoso) Progresión lenta debilidad muscular (pierna proximal > pierna distal > brazos), algunas contracturas Debilidad progresiva de los músculos faciales y pectorales con parálisis laringea Puede tener sordera neurosensorial, anomalías esqueléticas, patrón específico de resonancia magnética de las extremidades (preservación de bíceps femoral y gastrocnemio medial) Piernas proximales y distales no progresivas, solo debilidad y contracturas Debilidad de extremidad inferior distal > extremidad superior, proximal > extremidad superior, con debilidad temprana del diafragma e insuficiencia respiratoria Parálisis pontobulbar progresiva con debilidad de brazos, manos y cara, ataxia, disfagia, pérdida de lengua y fasciculaciones, sordera neurosensorial, insuficiencia respiratoria temprana	AD <i>DYNC1H1</i> Dinámica del citoesqueleto, complejo de dineína para el transporte axonal AD <i>BICD2</i> Dinámica del citoesqueleto, complejo de dineína AD <i>TRPV4</i> Canal de calcio AD <i>TRPV4</i> Canal de calcio AR <i>IGHMBP2</i> Biogénesis del ribosomal en el procesamiento del ARN Ligada al X <i>LASIL</i> AR <i>SLC52A3</i> <i>SLC52A2</i> <i>UBQLN1</i> Transporte de vitaminas, degradación de proteínas a través del proteasoma

AD, autosómica dominante; ADNmt, ADN mitocondrial; AR, autosómica recesiva; ARN, ácido ribonucleico.

 Modificada de Teoh HL, Carey K, Sampaio H, et al: Inherited pediatric motor neuron disorders: beyond spinal muscular atrophy, *Neural Plast* 2017:6509493, 2017.

central o del músculo. La amiotrofia relacionada con la degeneración de la neurona motora inferior tiene un papel destacado en el futuro de trastornos multisistémicos, como la distrofia neuroaxonal infantil (INAD), la acalasia-addisonianismo-alacrima (AAA, triple A o síndrome de Allgrove) y el síndrome de Chédiak-Higashi (CHS).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 631

# Neuropatías hereditarias sensitivo-motoras

Harvey B. Sarnat

Las neuropatías hereditarias sensitivo-motoras (NHSM) son un grupo de enfermedades progresivas de los nervios periféricos ([tabla 631.1](#)). El componente motor suele dominar el cuadro clínico, pero en fases avanzadas también se manifiesta afectación sensitiva y autonómica. La biopsia del nervio sural solía ser el método diagnóstico más definitivo, pero al aumentar nuestros conocimientos sobre la genética molecular de este grupo de enfermedades, el diagnóstico puede confirmarse mediante pruebas genéticas menos invasivas. La electromiografía (EMG) continúa siendo un apoyo útil para el diagnóstico clínico y ayuda a distinguir entre las formas **desmielinizantes o hipomielinizantes y axonales**. Las pistas clínicas se describen en las [tablas 631.2](#) y [631.3](#).

La clasificación de las NHSM es difícil porque ningún criterio simple de unificación es capaz de incorporar todas las presentaciones clínicas y genéticas solapadas (v. [tabla 631.1](#)). En algunas neuropatías, un genotipo diverso de mutaciones de genes diferentes en loci cromosómicos distintos puede producir un fenotipo similar. Una clasificación identifica:

I. Neuropatías hereditarias secundarias a enfermedades sistémicas.

II. Neuropatías primarias como:

IIa. Neuropatías hereditarias sensitivo-motoras.

IIb. Neuropatías hereditarias motoras distales.

IIc. Neuropatías hereditarias sensitivas ± autonómicas.

III. Neuropatías sindrómicas, incluidas las neuropatías hipomielinizantes congénitas.

IV. Neuropatía sensitiva hereditaria (enfermedad de Refsum).

### 631.1 Atrofia muscular peroneal (enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, NHSM tipo IIa)

Harvey B. Sarnat

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth es la neuropatía hereditaria más frecuente y tiene una prevalencia global de 3,8/100.000 personas. Se transmite con carácter autosómico dominante con una expresividad del 83%; el gen anormal se ha localizado en el locus 17p11.2. También se ha descrito una forma autosómica recesiva, pero es menos frecuente. El producto génico es la proteína 22 de la mielina periférica (PMP22). Una NHSM tipo I mucho menos común ligada al cromosoma X se debe a un defecto genético en el locus Xq13.1, que causa mutaciones en la proteína de unión conexina 32. Además, se han descrito otras formas clínicas (v. [tabla 613.1](#)). Tanto las uniones de ácidos grasos por PMP22 como la cinética de sus interacciones de membrana se ven afectadas por mutaciones.

**Tabla 631.1** Neuropatías periféricas hereditarias

ENFERMEDAD (N.º OMIM)	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ESTUDIOS DE CONDUCCIÓN NERVIOSA	GEN O LOCUS
CMT1 (DESMIELINIZANTE) CMT1 A-F (NHSM tipo I)	Autosómica dominante. Inicio 1. <sup>a</sup> -4. <sup>a</sup> década. Debilidad predominante distal, REM disminuidos, hipoestesia distal leve, hipertrofia de nervios común  1A (118220) La forma más común reconocida, observada en todas las edades (aunque más en adultos)	Estudios de conducción motora y sensitiva retrasados. Estudios motores típicamente <38 m/s	Duplicación o mutación puntual en PMP22
1B (118200) 1C (601098)	Aproximadamente el 5% del grupo CMT1 Inicio en la infancia, comienza con alteración en la marcha, luego debilidad y atrofia distal, hipertrofia nerviosa ocasional. Raramente, sordera precoz  1D (607678) Posible afectación de nervios craneales. Inicio en la infancia tardía o edad adulta joven  1E (118300) 1F (607734)		MPZ LITAF
Neuropatía hereditaria con susceptibilidad a las parálisis por presión (neuropatía tomaculosa) (162500)  Descensos asintomáticos en las VCN	Autosómica dominante. Mononeuropatía recurrente simple o múltiple, frecuentemente relacionada con traumatismos  A menudo es un grupo misceláneo. Detectada incidentalmente sin síntomas clínicos. Autosómica dominante	Descensos significativos de las velocidades de conducción sensitivas y motoras en los nervios afectados clínicamente, aunque también en nervios no afectados  Velocidades de conducción reducidas moderadamente	EGR2  PMP22 NEFL  Deletión en PMP22  ARHGEF10
CMT2 (AXONAL) CMT2 A-L (NHSM tipo II)	Autosómica dominante (A, B, D, E, F, G, I) Autosómica recesiva (B1, B2, H, K) Clínicamente similar al CMT tipo 1, excepto por inicio más tardío, ausencia de engrosamiento del nervio periférico y debilidad menos marcada	Velocidades de conducción nerviosa mayores que NHSM tipo I (>38 m/s), aunque ocasionalmente por debajo del rango normal	

**Tabla 631.1** Neuropatías periféricas hereditarias (cont.)

ENFERMEDAD (N.º OMIM)	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ESTUDIOS DE CONDUCCIÓN NERVIOSA	GEN O LOCUS
2A1 (118210) 2A2 (609260)	CMT2A: debilidad distal prominente, debilidad proximal también presente en el 60%. Descrita atrofia óptica y afectación central. Forma principal relacionada con mutaciones en <i>MFN2</i>		2A1: <i>KIF1B</i> (una familia) 2A2: <i>MFN2</i>
2B (600882) 2B1 (605588)	CMT2B: hipoestesia grave; complicaciones frecuentes con infecciones, artropatía, amputaciones, úlceras en el pie, debilidad distal		2B: <i>RAB7</i> 2B1: <i>LMNA</i>
2B2 (605589) 2C (606071)	Media de inicio, 34 años (familia de Costa Rica) Afectación de cuerdas vocales, de diafragma y respiratoria, longevidad disminuida. Alélica con la AMEd congénita (600175) y la atrofia muscular escapuloperoneal (181405)		?MED25 <i>TRP4</i> 12q23-q24 <i>TRP4</i>
2D (601472) (alélica a AMEd) 2E (607684) (1F dominante es alélica a CMT2E)	Predominio en miembros superiores 30% asociada a sordera, inicio infantil precoz con alteraciones de la marcha, hiperqueratosis ocasional, afectación sensitiva aumentada	Estudios de conducción nerviosa intermedios/lentos	<i>GARS</i> <i>NEFL</i>
2F (606595) 2G (608591)	Cambios tróficos en pies y rodillas Edad de inicio 9-76 años, media de edad 20 años, gran familia española. También forma grave de inicio precoz		<i>HSPB1</i> ( <i>HSP27</i> ) 12q12-q13
2H (607731) 2H (alélico a CMT4A-CMT4C2 en la publicación original)	Afectación piramidal, afectación de cuerdas vocales	Estudios de conducción nerviosa intermedios/lentos	<i>GDAP1</i>
2I (607677)	CMT I y J: posible inicio tardío, alteraciones pupilares, dolor, hipoaacusia, disfagia		<i>MPZ</i>
2J (607736)	Parálisis de cuerdas vocales, más grave la forma de inicio precoz		<i>MPZ</i>
2K (607831)	Debilidad ocasional proximal en piernas (como NHMd II), gran familia china, con edad de inicio a los 15-33 años. Escoliosis		<i>GDAP1</i>
2L (608673)			<i>HSPB8</i> 12q24 <i>MFN2</i> ; <i>GDAP1</i> Heterogéneo
NHSM II con inicio en la infancia precoz (EOHMSN) Neuropatía axonal grave de inicio precoz (SEOAN)	Autosómica dominante o recesiva. Debilidad en los primeros 5 años, progresión rápida de la debilidad, generalmente parálisis completa, por debajo de los codos y rodillas en la 2.ª década, REM ausentes, cambios sensitivos moderados en la mayoría de los casos. Proteínas en LCR normales. Atrofia óptica o espasticidad ocasional	Patrón axonal de polineuropatía axonal-degenerativa. PANS ausentes, sin respuesta a la estimulación en parálisis cerebral del nervio, miembros superiores normales o enlentecimiento leve. EMG: denervación	
Atrofia muscular espinal con dificultad respiratoria tipo 1 (AMERD1)/neuropatía axonal grave infantil con insuficiencia respiratoria (SIANR) Alélica a NHMd6 AME1 (604320) Neuropatía hereditaria sensitiva y motora (NHSM-P) (tipo Okinawa)	Autosómica recesiva. Inicio en la lactancia (3-6 m), insuficiencia respiratoria, debilidad distal progresiva, finalmente meseta. Sin recuperación	Conducción ausente en la mayoría de casos	<i>IGHMBP2</i>
CMT3 Y 4*			
CMT3 (síndrome de Déjérine-Sottas) (145900)	Inicio primeros 2 años, discapacidad global menos grave que CMT4. Hipotonía, retraso motor al primer año, mala coordinación, ataxia, debilidad distal (máxima en miembros inferiores), talla baja. Debilidad proximal en la 2.ª década, deformidades de pies y manos. Hipertrofia nerviosa. Pérdida sensitiva moderada a grave. Escoliosis. Afectación frecuente de nervios craneales, nistagmo, sordera y diplopía facial leve. Proteínas elevadas en LCR	Velocidades de conducción motora habitualmente <10 m/s. PAS ausentes. EMG: denervación crónica	<i>PMP22</i> , <i>MPZ</i> , <i>PRX</i> , <i>EGR2</i> , <i>FIG4</i>
CMT4 (A-J) Autosómica recesiva	Cuadro clínico similar o discretamente más grave que en la forma CMT1, ataxia aumentada, arreflexia, escoliosis. Hipertrofia nerviosa rara	Enlentecimiento moderado en los estudios de conducción nerviosa	
4A (214400)	Inicio <2 años, familias tunecinas y marroquíes. Gravemente progresiva. Fenotipos europeos menos graves	25-35 m/s	<i>GDAP1</i>
4B1 (601382)	Oftalmoplejía, parálisis de cuerdas vocales, debilidad facial, bulbar (todas infrecuentes). Debilidad por debajo de 5 años, debilidad proximal y distal, REM ausentes	9-20 m/s	<i>MTMR2</i> , ( <i>MPZ</i> )

**Tabla 631.1** Neuropatías periféricas hereditarias (cont.)

ENFERMEDAD (N.º OMIM)	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ESTUDIOS DE CONDUCCIÓN NERVIOSA	GEN O LOCUS
4B2 (604563)	Inicio precoz: 1. <sup>a</sup> década; a veces glaucoma y sordera. Registrada en Túnez, Japón y Turquía	15-30 m/s	<i>SBF2, MTMR13</i>
4C (601596)	Escoliosis de inicio precoz, más común en argelinos, glaucoma y neutropenia. 1. <sup>a</sup> y 2. <sup>a</sup> década	4-37 m/s	<i>SH3TC2</i> ( <i>KIAA1985</i> )
4D (601455) (NHSM-Lom)	Comunidad gitana cerrada; inicio <10 años. Sordera (en la 2. <sup>a</sup> -3. <sup>a</sup> década). Atrofia lingual	10-20 m/s	<i>NDRG1</i>
4E (605253)	Neuropatía hipomielinizante congénita	5-20 m/s	<i>ERG2/KROX 20,</i> <i>MPZ</i> <i>PRX</i>
4F (145900)	Afectación grave en el nacimiento o a los 7 años; artrogriposis múltiple congénita común; dificultades respiratorias y de alimentación; a menudo fallecen jóvenes	<5 m/s	
4G (605285)	Tipo ruso. Inicio 8-16 años. Origen en Bulgaria	30-35 m/s	10q22
4H (609311)	Aumentado en libaneses/turcos. Inicio lactancia a infancia (1-2 años). Retrasos en hitos motores. Escoliosis ocasional, debilidad distal aumentada, generalmente REM ausentes	<10 m/s o ausente	<i>FDG4</i>
4J (611228)	Inicio hacia los 5 años. Trastorno grave. Similitudes con la enfermedad de motoneurona	2-7 m/s; en algunos casos más alta	<i>FIG4</i>
CCFDN (604168)	Catarata congénita, microcórnea, dismorfia facial, retraso mental, neuropatía periférica distal motora	19-33 m/s	<i>CTDP1</i>
<b>PATOLOGÍA MIXTA (AXONAL Y DESMIELINIZANTE)</b>			
CMT X	Dominante ligada al X. Inicio 1. <sup>a</sup> -2. <sup>a</sup> década.		
CMT ligada al X	Debilidad y atrofia progresiva de la musculatura apendicular distal, especialmente manos, más marcada en varones afectados que en mujeres portadoras		
X1 (302800)		Estudio de conducción motora del nervio mediano <40 m/s (aunque más rápida que en CMT1A). Enlentecimiento intermedio menos uniforme a lo largo de los nervios con dispersión más pronunciada	<i>GJB1</i>
X2 (302801)	Recesiva ligada al X. Inicio infantil raro, discapacidad intelectual, mujeres afectadas muy levemente	Mixto desmielinizante/axonal	Xp22.2
X3 (302802)	Recesiva ligada al X. ± Espasticidad. Mujeres no afectadas	Mixto desmielinizante/axonal	Xq26
X4 (310490)	Ligada al X (síndrome de Cowchock). Neuropatía grave, mujeres afectadas muy levemente. Casos aislados descritos. Inicio al nacimiento a infancia precoz. Lentamente progresivo. Muchos desarrollan sordera a los 5 años. Se observa habitualmente retraso mental. Atrofia óptica ocasional	Neuropatía axonal. Velocidades de conducción motora: retraso leve (33-56 m/s). Sensitivos muy alterados. EMG: denervación, potencial de unidad motora grande y fasciculaciones	Xq24-26.1
X5 (311070)	Ligada al X. Neuropatía leve a moderada, sordera, atrofia óptica. Alélico con los síndromes de Rosenberg-Chutorian (neuropatía óptico-acústica) y de Arts	Neuropatía axonal: cambios desmielinizantes leves	Xq21.32-q24 <i>PRPS1</i>
Formas intermedias de CMT	Los pacientes tienen estudios neurofisiológicos con hallazgos comprendidos entre alteraciones axonales y desmielinizantes	«Valores intermedios» 30-40 m/s: más exactos en los nervios medianos motores. Algunas formas tienen estudios de conducción nerviosa normales (DI-CMTB)	
DI-CMTA	Familia italiana		10q24.1-q25.1
DI-CMTB (606482)	Familia americana		<i>DNM2</i>
DI-CMTC (608323)			<i>YARS</i>
DI-CMTD (607791)	Proteína cero de la mielina		<i>MPZ</i>
A: forma autosómica recesiva (608340)	Condiciones solapadas: CMT recesiva con mutaciones <i>GADP1</i> : (CMT2K y 4A) familia española y tunecina: descritas formas infantiles graves. También llamada forma autosómica recesiva DI-CMTA CMT con NF-L: (CMT1F y 2E)		Solapamiento: <i>GJB1</i> <i>NF-L</i> <i>GDAP1</i>
<b>OTRAS NHSM Y SÍNDROMES HSM</b>			
NHSM V/paraplejia espástica con NHSM tipo V/ CMT5 (CMT con signos piramidales) (600631)	Herencia variable. Espasticidad en miembros inferiores que produce dificultad en la marcha y de puntillas. Forma autosómica recesiva asociada a retraso mental. Espasticidad marcada en miembros inferiores con poca debilidad, REM aumentados, respuestas plantares extensoras, pie cavo, a menudo amiotrofia distal. Campo en expansión con subformas múltiples, n = 37. No todas asociadas a neuropatía periférica	PANS pequeños/ausentes. Estudios motores de tipo axonal	<i>SPG3A, SPAST,</i> <i>NIPA1, BSCL2,</i> <i>SPG4, SPG7,</i> <i>SPG20, SPG21,</i> <i>SPG30, PLP1</i>
	CMT con signos piramidales: parte de NHSM V, aunque descrita sin espasticidad		CMT con signos piramidales: <i>MFN2</i>
NHSM VI (alélica CMT2A)	Alteración visual debida a atrofia óptica. Formas dominantes y recesivas. Inicio en la 1. <sup>a</sup> década. Debilidad distal, a menudo también afectación proximal. Menor afectación sensitiva. Escoliosis	No hay respuesta o conducción motora cercana a 45 m/s. A menudo los nervios sensitivos no pueden ser estimulados	<i>MFN2</i>

**Tabla 631.1** Neuropatías periféricas hereditarias (cont.)

ENFERMEDAD (N.º OMIM)	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ESTUDIOS DE CONDUCCIÓN NERVIOSA	GEN O LOCUS
NHSM VII	NHSM con retinitis pigmentosa. Aumento de proteínas en el LCR. Generalmente de inicio en el adulto. Entidad rara descrita en pocas familias, principalmente de inicio adulto		
<b>NEURONOPATÍAS HEREDITARIAS MOTORAS DISTALES (NHMD)</b>			
NHMdI (182960)	Autosómica dominante. Inicio juvenil. Debilidad y atrofia distal	Estudios de conducción nerviosa normales, leve enlentecimiento ocasional. EMG neurógeno	HSPB1 7q34-q36
NHMdII (608634)	Autosómica dominante. Inicio adulto, debilidad y atrofia distal		HSPB8, HSPB3
NHMdIIjuv (158590)	(Alélica CMT2F, CMT2L)		HSPB1
NHMdIII	Autosómica recesiva. Inicio infantil a adulto. Debilidad y atrofia muscular lenta, progresiva, parálisis diafragmática variable		11q13.3
NHMdIV (607088)	Autosómica recesiva. Inicio juvenil. Debilidad y atrofia muscular grave y parálisis diafragmática (Alélica CMT2D)		11q13
AME distal tipo 3	Autosómica dominante. Predominio en miembros superiores, a veces piramidalismo		GARS
NHMdV (600794)	Autosómica dominante. Debilidad y atrofia prominente en músculos de la mano, espasticidad entre leve y grave de los miembros inferiores (Alélica AMERD1)		
NHMd tipo V (síndrome de Silver) (270685)	Autosómica recesiva. Forma infantil grave con dificultad respiratoria		BSCL2
NHMdVI (604320)	Autosómica dominante. Inicio con parálisis de cuerdas vocales		IGHMBP2
NHMdVIIA (158580)	Autosómica dominante. Inicio con parálisis de cuerdas vocales y debilidad facial		DCTN1
NHMdVIB (607641)			2q14 Xq13-q21
NHMd ligada al X			SETX
NHMd/ALS4 (602433)	Recesiva ligada al X. Inicio juvenil con debilidad y atrofia distal		
NHMd-J (Jerash)	Autosómica dominante. Inicio precoz sintomático en la 2.ª década con signos de vía piramidal		9p21.1-p12
AME congénita distal (600175)	Autosómica recesiva. Inicio desde los 6-10 años con piramidalismo en una familia jordana		12q23-q24
NHM autosómica dominante distal congénita no progresiva con contracturas	NHM autosómica dominante distal congénita no progresiva con contracturas		
Neuropatía periférica con agenesia del cuerpo calloso (enfermedad de Charlevoix o síndrome de Andermann) (218000)	Autosómica recesiva. Aumentada en poblaciones francocanadienses. Neuropatía axonal progresiva. Malformaciones del SNC: ausencia/hipoplásia del cuerpo calloso en la mayoría, inicio precoz, retraso del desarrollo, arreflexia, dismorfia. Más tarde aumento de la discapacidad motora, psicosis alucinatoria. Muerte hacia la 3.ª década	EMG: denervación. Neuropatía axonal	SLC12A6 (KCC3)
Neuralgia amiotrófica hereditaria (neuropatía del plexo braquial) (162100)	Autosómica dominante. Episodios de parálisis y debilidad muscular iniciada por dolor grave. Inicio desde el nacimiento o infancia tardía, aunque habitualmente en el adulto. Generalmente buena evolución, aunque algunos presentan disfunción residual. Episodios a menudo desencadenados por infecciones, inmunizaciones y estrés. Algunas agrupaciones familiares dismórficas con hipotelorismo	VCNM normales o levemente prolongadas distales al plexo braquial afectado	SEPT9
<b>NEUROPATÍAS HEREDITARIAS SENSITIVAS Y AUTONÓMICAS</b>			
NHS (NHSA) 1 (162400)	Tipo 1: autosómica dominante. Inicio 2.ª-5.ª década. Predomina la pérdida de la sensibilidad termoalgésica, preservación de la sensibilidad vibratoria, dolor lancinante, afectación motora distal variable	VCNM normales o en el límite bajo, alteración de la velocidad de conducción sensitiva de intensidad variable	SPTLC1 RAB7 3p24-p22
NHS (NHSA) 2(A) (201300)	Autosómica recesiva. Inicio en la lactancia/infancia precoz: primeras dos décadas. Acropatía mutilante. Con frecuencia fracturas no reconocidas. Pérdida sensitiva marcada que afecta a todas las modalidades cutáneas, más marcada distalmente en todas las extremidades. Disfunción autonómica menos marcada. REM ausentes o disminuidos	Tipo 1B: autosómica dominante. Predominantemente neuropatía sensitiva con tos y reflujo gastroesofágico, raramente úlceras. Inicio adulto más frecuente. Audición a menudo normal VCNM normales; PANS ausentes	WNK1

**Tabla 631.1** Neuropatías periféricas hereditarias (cont.)

ENFERMEDAD (N.º OMIM)	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ESTUDIOS DE CONDUCCIÓN NERVIOSA	GEN O LOCUS
NHS (NHSA) 2B (223900)	Autosómica recesiva. Sensibilidad alterada, se desarrollan úlceras y artropatía en la infancia		FAM134B
NHS (NHSA) 3 (síndrome de Riley-Day, disautonomía familiar) (223900)	Autosómica recesiva. Historia de alteración neurológica y de dificultad para alimentarse desde el nacimiento. Fallo habitual en el lagrimo. REM ausentes o reducidos. Reflejos corneales ausentes, hipotensión postural, labilidad. Indiferencia relativa al dolor, ausencia de papillas fungiformes en la lengua, ausencia de inflamación con histamina intradérmica. Inteligencia normal	Velocidades de conducción motoras discretamente por debajo de los valores control. Conducción sensitiva normal o disminuida	IKBAP
NHS (NHSA) 4 (insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis, ICDA) (256800)	Autosómica recesiva. Inicio desde la lactancia, con frecuencia fiebre alta en las épocas de calor debido a anhidrosis en el tronco. Lesiones indoloras de extremidades y zona oral, a menudo por automutilación. Ausencia de sensibilidad dolorosa, tanto periférica como visceral, incapacidad para distinguir frío y calor. REM preservados. Retraso mental leve. Es común la hiperactividad y labilidad emocional	Estudios de conducción nerviosa normales. Respuestas simpáticas cutáneas ausentes (test de histamina)	NTRK1
NHS (NHSA) 5 (608654)	Autosómica recesiva. Inicio en la vida temprana. Trastorno raro. Lesiones indoloras de las extremidades. Ausencia de sensibilidad termoalgésica en las extremidades con preservación de respuestas a estímulos táctiles y mecánicos. Preservación de la fuerza muscular y de los REM. Anhidrosis distal. Fracturas óseas y articulares; artropatía. Inteligencia normal	Estudios de conducción nerviosa motora y sensitiva normales	NGF $\beta$

\*El término CMT3 debería reservarse para las neuropatías hereditarias en las que la hipomielinización es la característica dominante. Esto incluiría la neuropatía hipomielinizante congénita, la enfermedad de Déjérine-Sottas y la neuropatía amielinizante congénita.

AME, atrofia muscular espinal; AMEd, atrofia muscular espinal distal; CCFDN, catarata congénita, microcórnea, dismorfia facial, retraso mental, neuropatía periférica distal motora; CMT, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth; DI, dominante intermedio; EMG, electromiografía; LCR, líquido cefalorraquídeo; NHM, neuropatía hereditaria motora; NHMD, neuropatía hereditaria motora distal; NHS, neuropatía hereditaria sensitiva; NHSA, neuropatía hereditaria sensitiva y autónoma; NHSM, neuropatía hereditaria sensitiva y motora; OMIM, Herencia Mendeliana Humana Online; PAMC, potencial de acción de unidad motora compuesto; PANS, potencial de acción nervioso sensitivo; PAS, potencial de acción sensitivo; REM, reflejo de estiramiento muscular; VCNM, velocidad de conducción nerviosa motora; VCNS, velocidad de conducción nerviosa sensitiva.

De Wilmshurst JM, Ouvrier R: Hereditary peripheral neuropathies of childhood: an overview for clinicians, *Neuromuscul Disord* 21(11):763-775, 2011.

**Tabla 631.2** Polineuropatías con inicio en la infancia

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS PRINCIPALES	FENOTIPO CLÍNICO	GEN	MODO DE HERENCIA
<b>NEUROPATÍAS AXONALES</b>			
Pies cavos con pie caído	CMT2E	NEFL	AD, AR
Atrofia óptica	CMT2A	MFN2	AD, AR
	CMT4A	GDAP1	AR
	IOSCA	C10orf2	AR
Oftalmoparesia	Distrofia neuroaxonal infantil	PLA2G6	AR
	Trastornos mitocondriales	SCO2	AR
		C10orf2	AR
		TK2	
Anomalías esqueléticas	CMT2C, SPAME, AMEd congénita	TRPV4	AD
Artrrogiposis	AMEd congénita	TRPV4	AD
	AMERD1	IGHMBP2	AR
	AME ligada al X	UBE1	Ligada al X
	Hipoplásia pontocerebelosa tipo 1	EXOSC3, VRK1, TSEN54, RARS2	AR
Fracturas congénitas	AME con fracturas congénitas	Desconocido	Desconocido, presumiblemente AR
	AME ligada al X	UBE1	Ligada al X
	AME con fracturas congénitas	Desconocido	Desconocido, presumiblemente AR
Paresia de cuerdas vocales	CMT2A	MFN2	AD, AR
	CMT2C, SPAME, AMEd congénita	TRPV4	AD
	CMT4A	GDAP1	AR
Insuficiencia respiratoria infantil temprana	BVVL/enfermedad de Fazio-Londe	SLC52A3	AR
	AME1	SMN1	AR
	AMERD1	IGHMBP2	AR
	AME ligada al X	UBE1	Ligada al X
	Hipoplásia pontocerebelosa tipo 1	EXOSC3, VRK1, TSEN54, RARS2	AR
	AME con fracturas congénitas	Desconocido	Desconocido, presumiblemente AR
	Polineuropatía motora sensora axonal neonatal AR letal	Desconocido	AR
	Neuropatía axonal congénita con encefalopatía	Desconocido	Desconocido, presumiblemente AR

Tabla 631.2 | Polineuropatías con inicio en la infancia (cont.)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS PRINCIPALES	FENOTIPO CLÍNICO	GEN	MODO DE HERENCIA
Compromiso motor predominante	AMEd congénita, SPAME AME1 AME ligada al X Hipoplasia pontocerebelosa tipo 1 AME con fracturas congénitas Trastornos mitocondriales	<i>TRPV4</i> <i>SMN1</i> <i>UBE1</i> <i>EXOSC3, VRK1, TSEN54, RARS2</i> Desconocido <i>SCO2, TK2</i>	AD AR Ligado al X AR Desconocido, presumiblemente AR AR
Hepatopatía del cabello rizado	Neuropatía axonal gigante Trastornos mitocondriales	<i>GAN</i> <i>DGUOK C10orf2</i>	AR AR
Miocardiopatía	Déficit de MTP/LCHAD Trastornos mitocondriales	<i>HADHA/HADHB</i> <i>SCO2</i> <i>TK2</i> <i>DGUOK</i>	AR AR AR AR
Afectación de SNC	Déficit MTP/LCHAD Hipoplasia pontocerebelosa tipo 1 Neuropatía axonal gigante Distrofia infantil neuroaxonal NHSM/ACC IOSCA CMTX1 Trastornos mitocondriales	<i>EXOSC3, VRK1, TSEN54, RARS2</i> <i>GAN</i> <i>PLA2G6</i> <i>KCC3</i> <i>C10orf2</i> <i>GJB1</i> <i>SCO2</i> <i>TK2</i> <i>DGUOK</i>	AR AR AR AR AR Ligado al X AR AR
Regresión del desarrollo Disautonomía, ulceración cutánea crónica	Adrenoleucodistrofia Adrenoleucodistrofia HSAN III (Síndrome de Riley-Day)	<i>ABCD1</i> <i>ABCD1</i> <i>IKBkap</i>	Ligado al X Ligado al X AR
<b>NEUROPATÍAS DESMIELINIZANTES</b>			
Ataxia sensorial aguda, dificultades para caminar en un niño previamente sano	SGB		
Debilidad lentamente progresiva, ataxia en un niño que anteriormente estaba bien; sensible a los esteroides	CIDP		
Regresión del desarrollo	MLD Enfermedad de Krabbe	<i>ARSA</i> <i>GALC</i>	AR AR
Bebé irritable, rígido y llorando; fiebres ocasionales inexplicables	Enfermedad de Krabbe	<i>GALC</i>	AR
Pies cavos caídos, marcada dificultad para la marcha	CMT1A CMT1B CMT1F CMT4C CMT4E CMT4F CMT4H	<i>PMP22</i> mutaciones puntuales o duplicación <i>MPZ</i> <i>NEFL</i> <i>SH3TC2</i> <i>EGR2</i> <i>PRX</i> <i>FGD4</i>	De novo (AD), AR De novo (AD) AD, AR AR AR, AD AR AR
Insuficiencia respiratoria precoz	CMT1A CMT1B CMT4C CMT4E	<i>PMP22</i> mutaciones puntuales o duplicación <i>MPZ</i> <i>SH3TC2</i> <i>EGR2</i>	De novo (AD), AR De novo (AD) AR AR, AD
Escoliosis grave que requiere cirugía en la infancia	CMT1B CMT4C	<i>MPZ</i> <i>SH3TC2</i>	De novo (AD) AR
Debilidad facial	CMT4B1 CMT4B2 CMT4C	<i>MTMR2</i> <i>SBF2</i> <i>SH3TC2</i>	AR AR AR
Hipoacusia neurosensorial	CMT1A CMT4C CMT4F	<i>PMP22</i> mutaciones puntuales o duplicación <i>SH3TC2</i> <i>PRX</i>	De novo (AD), AR AR AR
Nistagmo congénito	CMT1B CMT4C	<i>MPZ</i> <i>SH3TC2</i>	De novo (AD) AR

AD, autosómica dominante; AME, atrofia muscular espinal; AMEd, atrofia muscular espinal distal; AR, autosómica recesiva; BVVL, síndrome de Brown-Vialetto-van Laere; CMT, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth; HMSN/ACC, neuropatía hereditaria motora y sensorial con agenesia del cuerpo calloso; HSAN, neuropatía hereditaria sensorial y autonómica; IOSCA, ataxia espinocerebelosa de inicio infantil; MLD, leucodistrofia metacromática; MTP/LCHAD, proteína trifuncional mitocondrial/deshidrogenasa de 3-hidroxiacil-CoA de cadena larga; PDIC, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; SGB, síndrome de Guillain-Barré; AMERD, atrofia muscular espinal con dificultad respiratoria tipo 1; SNC, sistema nervioso central; SPAME, atrofia muscular espinal escapuloperoneal.

De Konersman C: Hypotonia, weakness, and stroke. En Kliegman RM, Lye PS, Bordini BJ, et al (eds): *Nelson symptom-based diagnosis*, Philadelphia, 2018, Elsevier, Table 29.19.

**Tabla 631.3** | Neuropatías infantiles desmielinizantes que afectan al SNC

	HERENCIA	GEN	OTRAS CARACTERÍSTICAS
<b>ASOCIADAS CON HIPOMIELINIZACIÓN DEL SNC</b>			
Hipomielinización con cataratas congénitas (HCC)	AR	DRCTNNB1A	Cataratas congénitas, signos piramidales, signos cerebelosos, discapacidad intelectual
Neuropatía desmielinizante periférica, leucodistrofia desmielinizante central, síndrome de Waardenburg y enfermedad de Hirschsprung (PCWH)	AD	SOX10	Síndrome de Waardenburg, enfermedad de Hirschsprung, espasticidad, ataxia, disautonomía, discapacidad intelectual
Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher	Ligada al X	PLP1*	Nistagmo, ataxia, espasticidad, trastorno del movimiento, discapacidad intelectual
Enfermedad similar a Pelizaeus-Merzbacher	AR	GJA12	Nistagmo, ataxia, retraso en el desarrollo
Síndrome de Cockayne	AR	ERCC6, ERCC8	Fallo de medro, fotosensibilidad, retinopatía, deterioro neurológico progresivo
<b>ASOCIADAS CON ALTERACIONES EN LA SUSTANCIA BLANCA DEL SNC</b>			
Leucodistrofia metacromática	AR	ARSA	Regresión psicomotora, espasticidad, convulsiones
Enfermedad de Krabbe	AR	GALC	Irritabilidad extrema, espasticidad, regresión psicomotora
Enfermedad Niemann-Pick tipo C <sup>†</sup>	AR	NPC1, NPC2	Hepatomegalia, parálisis de la mirada vertical, ataxia progresiva, distonía, cataplejia
Distrofia muscular congénita con déficit de meroquina	AR	LAMA2	Debilidad proximal, creatina cinasa elevada, distrofia muscular
Neuropatía Navajo	AR	MPV17	Enfermedad hepática, cicatrización corneal, acidosis metabólica recurrente, infecciones recurrentes, fallo de medro
<b>ASOCIADAS CON OTROS TRASTORNOS DEL SNC</b>			
Trastornos congénitos de la glicosilación	AR	Múltiples genes	Características clínicas variables
Cataratas congénitas, dismorfismo facial y neuropatía (CCFDN)	AR	CTDP1	Cataratas congénitas, microrretina, discapacidad intelectual, dismorfismo facial, baja estatura, hipogonadismo
Síndromes de delección de ADNmt hepatocerebral relacionados con POLG	AR	POLG1	Encefalopatía, convulsiones refractarias, disfunción hepática
Síndrome de Leigh	AR, ligado al X, mitocondrial	Múltiples genes	Regresión psicomotora, signos del tronco encefálico y ganglios basales, niveles elevados de lactato

\*Neuropatía periférica asociada con mutaciones nulas PLP1 solamente.

<sup>†</sup>La neuropatía periférica rara vez se ve en el tipo de enfermedad de Niemann-Pick.

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva.

De Yiu EM, Ryan MM: Demyelinating prenatal and infantile developmental neuropathies, *J Peripher Nerve Syst* 17:32-52, 2012, Table 4.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayor parte de los pacientes permanecen asintomáticos hasta el final de la infancia o el inicio de la adolescencia, pero en ocasiones los niños pequeños muestran dificultades en la marcha incluso desde el segundo año de edad. Los nervios perineales y tibiales son los que se ven afectados antes y con mayor gravedad. Los niños con este trastorno suelen describirse como torpes, se caen mucho o tropiezan con sus propios pies. La aplicación de la Cumberland Ankle Instability Tool for Youth es una forma de documentar y seguir objetivamente esta manifestación. El inicio de los síntomas puede demorarse hasta después de la quinta década.

Los músculos del compartimento anterior de las piernas se atrofian, y estas adquieren un aspecto típico en pata de cigüeña. La atrofia muscular se acompaña de debilidad muscular progresiva a la dorsiflexión del pie y finalmente pie caído. El proceso es bilateral, pero puede ser ligeramente asimétrico. Invariablemente se producirán pies cavos debido a la denervación de los músculos intrínsecos del pie, lo que desestabiliza más la marcha. La atrofia de los músculos de los antebrazos y las manos no suele ser tan grave como la de las extremidades inferiores, pero, en los casos avanzados, las contracturas de las muñecas y los dedos producen una mano en garra. La debilidad muscular proximal es una manifestación tardía y suele ser leve. Los músculos axiales no se ven afectados.

La enfermedad es lentamente progresiva durante toda la vida, pero, en ocasiones, los pacientes muestran un deterioro acelerado de las funciones en unos pocos años. La mayoría de los pacientes no pierden la marcha y tienen una esperanza de vida normal, aunque necesitan aparatos ortésicos para estabilizar los tobillos.

La afectación sensitiva se produce fundamentalmente en las grandes fibras nerviosas mielinicas que transportan la información proprioceptiva y la sensibilidad vibratoria, pero el umbral para el dolor y la temperatura también aumenta. Algunos niños refieren pinchazos o quemazón en los pies, pero no suelen referir dolor. Como hay disminución de masa muscular, los nervios

son más vulnerables a los traumatismos o la compresión. Las manifestaciones autonómicas pueden expresarse en forma de deterioro del control vasomotor con manchas o palidez en la piel de los pies, y los pies excesivamente fríos.

En muchos casos, los nervios se pueden palpar debido a su aumento de tamaño. Se pierden los reflejos de estiramiento muscular a nivel distal. Los nervios craneales no se ven afectados. El control esfinteriano se mantiene. La neuropatía autonómica no afecta al corazón, al tracto gastrointestinal ni a la vejiga. La inteligencia es normal. Una mutación puntual del gen *PMP22* origina una hipoacusia neurosensorial progresiva asociada, que generalmente es de inicio más tardío que la neuropatía periférica.

El **síndrome de Davidenkow** es una variante de la NHSM tipo I con una distribución escapuloperoneal.

## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS Y DIAGNÓSTICO

Las velocidades de conducción nerviosa motora y sensitiva están muy reducidas, en ocasiones hasta un 20% del tiempo de conducción normal. En los casos nuevos sin antecedentes familiares deben llevarse a cabo una exploración y estudios de conducción nerviosa en los dos padres.

La electromiografía (EMG) y la biopsia muscular no suelen ser necesarias para el diagnóstico, pero ambas muestran signos de denervación y reinnervación. La CK sérica es normal. Las proteínas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) pueden estar elevadas, pero sin presencia de células.

La biopsia del nervio sural es diagnóstica. Se observa una disminución del número de fibras mielinicas de tamaño grande y medio, aumento del colágeno y unas **formaciones típicas en bulbo de cebolla** constituidas por el citoplasma de las células de Schwann que proliferan alrededor de los axones. Este hallazgo patológico se denomina **neuropatía hipertrófica intersticial**. También se producen una extensa desmielinización y remielinización segmentaria. El diagnóstico genético molecular definitivo puede realizarse en sangre.

## TRATAMIENTO

Es fundamental estabilizar los tobillos. En fases precoces se puede conseguir con unas botas rígidas que se extienden hasta la parte media de la pantorrilla, y son de especial utilidad cuando el paciente tiene que caminar sobre superficies inestables como hielo, nieve o piedras. A medida que los dorsiflexores del pie se debilitan más se pueden utilizar ortesis plásticas ligeras que se extienden por debajo del pie y alrededor del dorso del tobillo. Se llevan por dentro de los calcetines y no son visibles, por lo que son más estéticas para el paciente. Cuando el pie queda completamente caído, pueden requerirse ortesis externas hasta la pierna. La artrodesis del tobillo puede ser necesaria en algunos casos.

Hay que proteger las piernas de los traumatismos. En los casos avanzados puede prevenirse la neuropatía compresiva durante el sueño colocando almohadas blandas debajo o entre la parte inferior de las piernas. Las parestesias urentes en los pies no son frecuentes, pero a menudo pueden controlarse con fenitoína, carbamazepina o gabapentina. El ejercicio de resistencia progresivo para la dorsiflexión del pie puede atenuar la progresión de la debilidad.

La **neuropatía autonómica sensorial hereditaria 1** se ha tratado, en estudios preliminares, con L-serina oral, con mejoras bioquímicas (disminución de metabolitos tóxicos).

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 631.2 Atrofia muscular peroneal (tipo axonal)

Harvey B. Sarnat

La atrofia muscular peroneal es una enfermedad clínicamente similar a la NHSM tipo I, pero su progresión es más lenta y la discapacidad es menor. El EMG muestra signos de denervación muscular. La biopsia del nervio sural revela una degeneración axonal en lugar de desmielinización y de los ovillos de las prolongaciones de las células de Schwann típicos del tipo I. El locus se encuentra en el cromosoma 1 en la posición 1p35-p36; es una enfermedad diferente de la NHSM tipo I, aunque ambas se transmiten con carácter autosómico dominante. Hay una forma de neuropatía axonal motora de transmisión autosómica recesiva que puede imitar en gran medida a una atrofia muscular espinal.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 631.3 Neuropatía hipomielinizante congénita y enfermedad de Déjérine-Sottas (NHSM tipo III)

Harvey B. Sarnat

La enfermedad de Déjérine-Sottas es una neuropatía hipertrófica intersticial, de transmisión autosómica dominante, clínicamente similar a la NHSM tipo I, pero más grave. Los síntomas se desarrollan en el periodo de lactante y progresan rápidamente, con hipotonía y dificultades respiratorias y de alimentación. Son frecuentes las anomalías pupilares, como la ausencia de reacción a la luz y *pupila de Argyll Robertson*. La cifoescoliosis y los pies cavos complican cerca del 35% de los casos. Los nervios aumentan de tamaño y se hacen palpables a una edad precoz. La enfermedad de Déjérine-Sottas es una variante más lentamente progresiva, con un inicio generalmente antes de los 5 años.

También se conoce una forma autosómica recesiva de neuropatía hipomielinizante congénita y puede ser causada por varias mutaciones genéticas, incluidos *MTMR2*, *PMP22*, *EGR2* y *MPZ*. Una mutación secundaria en el gen *EGR2* puede intensificar la manifestación clínica de la enfermedad de Déjérine. Los hallazgos clínicos más significativos son la hipotonía y el retraso del desarrollo en la lactancia. Muchos pacientes presentan una insensibilidad congénita al dolor. La afectación de los nervios craneales es inconstante, y la dificultad respiratoria y la disfagia son complicaciones raras. Los reflejos de estiramiento muscular están abolidos. Al menos la mitad de los casos pueden presentar **artrogriposis** al nacer.

Las formaciones en bulbo de cebolla observadas en las piezas de biopsia del nervio sural son más pronunciadas. También se observa hipomielinización. En la forma recesiva, la hipomielinización puede no estar acompañada de hipertrofia intersticial en todos los casos.

El locus genético en 17p11.2 es idéntico al de la NHSM tipo I o enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. Las mutaciones monoalelíticas de *MPZ* (proteína cero de la mielina), *PMP22* o *EGR2* (respuesta 2 de crecimiento temprano) son las causas genéticas más frecuentes. Las diferencias clínicas y anatómopatológicas pueden ser variantes fenotípicas de la misma enfermedad, al igual que las distrofias musculares de Duchenne y de Becker. Se ha documentado de forma incompleta una forma autosómica recesiva de la enfermedad de Déjérine-Sottas.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 631.4 Síndrome de Roussy-Lévy

Harvey B. Sarnat

El síndrome de Roussy-Lévy se define como una combinación de una NHSM tipo I y alteraciones cerebelosas que recuerdan a la ataxia de Friedreich, pero no se asocia a miocardiopatía.

## 631.5 Enfermedad de Refsum (NHSM tipo IV) y enfermedad de Refsum infantil

Harvey B. Sarnat

Véase también el capítulo 104.2.

La enfermedad de Refsum es un proceso autosómico recesivo poco frecuente debido a un bloqueo enzimático de la β-oxidación del ácido fitánico en ácido pristánico. El ácido fitánico es un ácido graso de cadena ramificada que deriva principalmente de fuentes dietéticas: espinacas, nueces y café. Los niveles de ácido fitánico están muy elevados en el plasma, el LCR y el tejido cerebral. Los ácidos grasos fitánicos y de cadena muy larga pueden ser lipotóxicos al afectar la función mitocondrial en los sistemas nerviosos central y periférico. El LCR muestra una disociación albuminocitológica con una concentración de proteínas de 100-600 mg/dl. En estudios de ligamiento genético se han identificado dos loci diferentes, el 10p13 y el 6q22-q24, que producen las mutaciones genéticas *PHYH* y *PEX7*, respectivamente. La forma infantil también puede ser producida por los genes *PEX1*, *PEX2* o *PEX26*, los cuales producen diferencias tanto clínicas como bioquímicas de la forma clásica e incluyen una dismorfia facial leve, retinitis pigmentosa, hipoacusia neurosensorial, hipercolesterolemia, hepatomegalia y fallo en el crecimiento. La acumulación de ácido fitánico en la enfermedad de Refsum infantil es secundaria a una trastorno peroxisomal, de ahí que la enfermedad de Refsum autosómica recesiva sea realmente una enfermedad distinta.

El comienzo clínico de la forma clásica de enfermedad de Refsum suele producirse entre los 4 y los 7 años de edad, con una neuropatía motora y sensitiva intermitente. También se desarrolla en grados diversos ataxia, hipoacusia neurosensorial progresiva, retinitis pigmentosa con pérdida de visión nocturna, ictiosis y disfunción hepática. La mayoría de los pacientes presentan malformaciones esqueléticas y afectación cardiaca, miocardiopatía y defectos de conducción, desde el nacimiento. Las velocidades de conducción nerviosa motora y sensitiva están retrasadas. La biopsia del nervio sural muestra una pérdida de axones mielinizados. El tratamiento consiste en una terapia dietética y plasmaférésis periódica. Con un tratamiento adecuado, la expectativa de vida de estos pacientes puede ser normal. La pérdida de audición debido a la afectación del nervio acústico a veces puede mejorarse con un implante coclear.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 631.6 Enfermedad de Fabry

Harvey B. Sarnat

Véase también el capítulo 104.4.

La enfermedad de Fabry es un trastorno poco habitual, de herencia autosómica recesiva ligada al cromosoma X, que se caracteriza por un almacenamiento de ceramida trihexosido debido a la deficiencia de la enzima ceramida trihexosidasa, que separa la galactosa terminal de la ceramida

trihexosido (ceramida-glucosa-galactosa-galactosa); esto produce una acumulación tisular de esta ceramida trihexosido lipídica en las neuronas del SNC, las células de Schwann y las células perineurales, las células ganglionares del plexo mientérico, la piel, los riñones, las células endoteliales de los vasos sanguíneos y las células musculares lisas, el corazón, las glándulas sudoríparas, la córnea y la médula ósea. Se debe a una mutación de cambio de sentido disruptiva de la estructura cristalográfica de la  $\alpha$ -galactosidasa A.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas comienzan al final de la infancia o en la adolescencia, con episodios recurrentes de dolor urente y parestesias en los pies y en la parte inferior de las piernas. Estos episodios son tan intensos que los pacientes son incapaces de caminar; con frecuencia son precipitados por la fiebre o por la actividad física. No se observan deficiencias objetivas sensitivas ni motoras en la exploración neurológica, y los reflejos de estiramiento muscular son normales. La afectación del sistema nervioso autónomo es casi universal y puede causar alteraciones del ritmo cardíaco, moteado cutáneo y alteraciones peristálticas gastrointestinales, pero la expresión autónoma es variable entre los pacientes. La afectación cardíaca no se limita a anomalías autónomas de arritmias y defectos de conducción, sino que también puede incluir hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad coronaria y miopatía infiltrativa valvular. Se observan lesiones cutáneas características en la región perineal, el escroto, las nalgas y la zona periumbilical en forma de telangiectasias planas o elevadas rojo-negruzcas que se conocen como **angioqueratomas corporis diffusum**. Puede existir hipohidrosis. Las opacidades corneales, las cataratas y la necrosis de la cabeza femoral son características inconstantes. Se puede observar tortuosidad de los vasos retinianos y de las arterias vertebral y basilar. La enfermedad es progresiva. La hipertensión y la insuficiencia renal generalmente no aparecen hasta el inicio de la vida adulta. Se producen accidentes cerebrovasculares recurrentes por afectación de la pared vascular. La muerte se produce generalmente en la quinta década debido a infarto cerebral o insuficiencia renal; a pesar de que tiene una elevada morbilidad en la infancia, no suele haber un fallo orgánico importante. Las mujeres heterocigotas portadoras suelen estar asintomáticas o menos gravemente afectadas que los varones sintomáticos; se puede observar opacidad corneal en el 70-80% de los casos, pero es raro que haya cataratas.

## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La velocidad de conducción nerviosa motora y sensitiva es normal o está ligeramente retrasada. Las fibras mielínicas gruesas no están afectadas. Las proteínas en el LCR son normales. Aparece proteinuria en fases precoces de la enfermedad. Una prueba electroquímica de conductancia de la piel es anormal en la mayoría de los pacientes con Fabry, como indicación de afectación del nervio sensorial pequeño y del nervio autónomo. La evaluación cardiaca debe incluir ECG, ecocardiografía y evaluación de la arteria coronaria en casos seleccionados.

A menudo se observan calcificaciones en el pulvinar del tálamo, demostradas mediante tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética RM, y estos son hallazgos de imagen específicos; se cree que están causados por hiperperfusión cerebral. Por el contrario, la tomografía de positrones muestra una velocidad del flujo cerebral reducida y una autorregulación alterada debido al almacenamiento de glucoesfingolípidos en las células endoteliales vasculares.

Las características anatopatológicas se suelen detectar primero en la biopsia de piel o de nervio sural. La microscopía electrónica muestra glucoesfingolípidos cristalinos en forma de *cuerpos de cebra* en los lisosomas de las células endoteliales, en los miocitos lisos de las arteriolas y en las células de Schwann. Los nervios muestran una pérdida selectiva de fibras mielínicas de pequeño calibre, mientras que los axones de calibre medio y grande están relativamente respetados, lo que contrasta con la mayoría de las neuropatías axonales, en las que están más afectadas las fibras mielínicas gruesas.

Se puede determinar la actividad enzimática de la  $\alpha$ -galactosidasa A en leucocitos sanguíneos, fibroblastos cutáneos, y en otros tejidos. Esta prueba puede permitir la detección del estado de portador en las mujeres asintomáticas y para las mujeres, se prefiere la secuenciación genética.

## TRATAMIENTO

Véase el capítulo 104.4 para el tratamiento específico de la enfermedad de Fabry, incluida la sustitución enzimática.

El abordaje terapéutico de las neuropatías dolorosas abarca el tratamiento específico de la enfermedad y el tratamiento sintomático del dolor neuropático independiente de la etiología. El dolor puede ser quemante o asociarse con parestesias, hiperalgesia (respuesta exagerada a un estímulo doloroso) o alodinia (respuesta provocada por un estímulo no doloroso; v. cap. 76). El dolor neuropático puede tratarse con éxito con antidepresivos tricíclicos; los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina son menos

eficaces. Los anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína, gabapentina, lamotrigina), así como los agentes analgésicos narcóticos y no narcóticos, también son efectivos. La terapia de sustitución enzimática ha mejorado a corto y largo plazo el pronóstico de la neuropatía clínica y también revierte el aumento de la velocidad del flujo sanguíneo cerebral.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 631.7 Neuropatía axonal gigante

Diana X. Bharucha-Goebel

La neuropatía axonal gigante es una enfermedad autosómica recesiva poco frecuente, con manifestaciones en la infancia temprana. Es una neuropatía periférica mixta, progresiva, con degeneración de la sustancia blanca central, similar a la de las leucodistrofias. La ataxia y el nistagmo van acompañados de signos de neuropatía periférica progresiva. La mayoría de los niños afectados tienen el cabello encrespado o rizado, con una variación microscópica en el diámetro y la torsión del tallo del pelo, como en la enfermedad de Menkes, por lo que el examen microscópico del cabello puede ser una herramienta diagnóstica útil cuando se sospecha esta enfermedad. El engrosamiento axonal focal se observa tanto en el sistema nervioso periférico como en el SNC, pero la vaina de mielina está intacta. La enfermedad consiste en una proliferación generalizada de los filamentos intermedios, incluidos los neurofilamentos de los axones, los filamentos gliales (es decir, las fibras de Rosenthal) del cerebro, la citoqueratina del pelo y la vimentina de las células de Schwann y los fibroblastos.

Puede haber mutaciones sin sentido, de cambio de sentido, mutaciones en posiciones de splicing o delecciones en el gen *GAN*, con heterogeneidad alélica en 16q24. Estas mutaciones originan una disminución en la síntesis de la proteína gigaxonina, un componente de la superfamilia BTB/kelch del citoesqueleto, fundamental para la unión de las proteínas intermedias y la membrana celular. La RM cerebral muestra alteraciones de sustancia blanca similares a las de las leucodistrofias (fig. 631.1A y B), y la espectroscopia por resonancia magnética muestra elevación de los cocientes de colina:creatina y de minoinositol:creatina, con un descenso en el cociente de *N*-acetil aspartato:creatina, lo que indica desmielinización y proliferación glial tanto como axonal. La gigaxonina se expresa en una amplia variedad de tipos celulares de neuronas y se localiza en el aparato de Golgi y en el retículo endoplásmico. Se han demostrado mutaciones en *GAN* en líneas celulares humanas de células neoplásicas y también en una variedad de tumores.

El diagnóstico se sospecha clínicamente cuando existe un inicio en edad infantil de marcha atáxica, hallazgos de neuropatía y pelo encrespado o rizado (v. fig. 631.1C) y se confirma genéticamente con una prueba genética para el gen *GAN*. Los hallazgos patológicos de los axones agrandados o inflamados en la biopsia del nervio periférico son característicos. Clínicamente, el inicio de los síntomas ocurre dentro de los primeros 5 años de vida, y hay ataxia progresiva y debilidad. A medida que la enfermedad progresiva, los pacientes también desarrollan disfagia, disartria, neuropatía óptica, insuficiencia respiratoria, escoliosis (v. fig. 631.1E), y algunos en etapas posteriores desarrollarán convulsiones. En una mutación de *BAG3*, uno de los diversos genes asociados a la miopatía miofibrilar (v. cap. 626.5), también se pueden observar axones gigantes histológicamente, pero clínicamente se distingue de la neuropatía axonal gigante causada por mutaciones en el gen *GAN*.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## 631.8 Neuropatía tomaculosa hipermielinizante; neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión

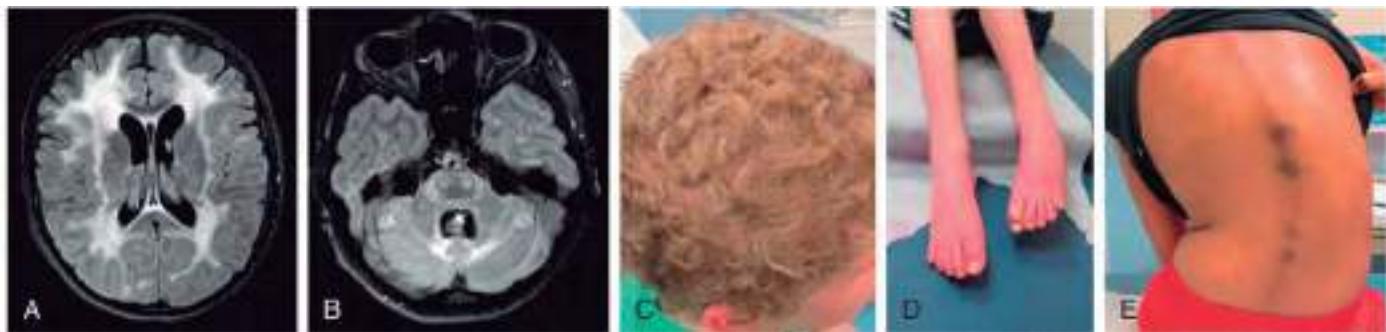
Harvey B. Sarnat

Esta neuropatía hereditaria se caracteriza por una hiperproducción redundante de mielina alrededor de los axones de forma segmentaria irregular, de modo que se forman protuberancias tomaculosas (en forma de salchicha) en las fibras mielínicas aisladas. Otras secciones del mismo nervio pueden mostrar disminución de mielina. Tales nervios son muy propensos a la parálisis por presión, y los síntomas suelen iniciarse en la adolescencia; los pacientes

presentan mononeuropatías recurrentes o intermitentes secundarias a traumatismos leves, o neuropatías por atrapamiento, como síndrome del túnel del carpo, parálisis peroneal e incluso calambre del escribiente. La expresión de fenotipo es variable. Se transmite como rasgo autosómico dominante y el defecto se ha identificado en los loci 17p11.2 y 17p12, con delección de exones del gen *PMP22* (en algunos pacientes solo microdeleciones). Duplicaciones del mismo locus 17p12 originan una enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1A por mutación del gen de la proteína cero de la mielina (*MPZ*). La biopsia del nervio sural es diagnóstica, pero deben realizarse preparaciones especiales de fibra aislada para mostrar de manera más específica las anomalías de la mielina. Una biopsia de piel o de conjuntiva también permite establecer el diagnóstico. Los estudios neurofisiológicos de la conducción del nervio periférico son anormales pero inespecíficos. Los estudios genéticos son definitivos.

El tratamiento es de mantenimiento, evitando traumatismos y la compresión prolongada del nervio mediante determinadas posturas al sentarse o recostarse. La liberación quirúrgica del nervio atrapado está indicada en alguna ocasión, particularmente del nervio cubital.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.



**Fig. 631.1 Neuropatía axonal gigante.** A y B, Anomalías de la sustancia blanca en las secuencias T2/FLAIR observadas difusamente e incluyendo el tronco encefálico y el cerebelo en un paciente con GAN más avanzado. También hay una leve dilatación ex vacuo de los ventrículos, debida a la atrofia progresiva. C, Cabello rizado típico en GAN (es decir, cabello rizado seco y apretado), a menudo evidente en pacientes desde el nacimiento o la primera infancia. D, Los pacientes con GAN desarrollan atrofia y contracturas distales y pueden tener eritema de pedal. E, Los niños con GAN a menudo desarrollan escoliosis entre los 8 y 10 años de edad.

**Tabla 631.4** Trastornos metabólicos hereditarios asociados con neuropatías

CATEGORÍA	ENFERMEDAD	MATERIAL ALMACENADO	EDAD DE INICIO	CARACTERÍSTICAS NEUROFISIOLÓGICAS	CARACTERÍSTICAS NEUROPÁTICAS
1. Lisosomal					
Mucopolisacaridosis	Hurler Hunter Sanfilippo A-D	Dermatán/heparán sulfato Dermatán/heparán sulfato Heparán sulfato	Infantil Infantil Infantil	Desaceleración en los sitios de atrapamiento Desaceleración en los sitios de atrapamiento Desaceleración en los sitios de atrapamiento	Neuropatía por atrapamiento Neuropatía por atrapamiento Neuropatía por atrapamiento
Esfingolipidosis	Enfermedad de Krabbe Enfermedad de Fabry Leucodistrofia metacromática	Galactosilceramida Trihexosilceramida Sulfatida	Infantil a adulto Adolescencia Infancia tardía > adolescencia	NCV <10 en las de inicio precoz NCV anormales de función de fibra pequeña <10	Inclusiones en las células de Schwann y desmielinización segmentaria Inclusiones laminares (células perineurales) y pérdida axonal Célula de Schwann ↑ sulfatida y desmielinización segmentaria
Glicoproteínosis	Fucosidosis Manosidosis α y β Sialidosis I y II Enfermedad de Schindler	Oligosacáridos Oligosacáridos Oligosacáridos Oligosacáridos	Infantil Infantil a adolescencia I = juvenil II = infantil Infantil	Desaceleración en los sitios de atrapamiento Desaceleración en los sitios de atrapamiento II = Retraso en los sitios de atrapamiento; axonopatía marcada	Neuropatía por atrapamiento Inclusión axonal por vacuolas de células de Schwann e inclusiones axonales Esferoides axonales

### 631.9 Leucodistrofias

Harvey B. Sarnat

Varias enfermedades degenerativas hereditarias de la sustancia blanca del SNC también causan neuropatía periférica. Las más importantes son la enfermedad de Krabbe (leucodistrofia de células globoideas), la leucodistrofia metacromática y la adrenoleucodistrofia (v. caps. 104 y 617). En el cerebro producen una desmielinización progresiva pero selectiva, que afecta la materia blanca profunda del centro semiovado con una disminución relativa de fibras U alrededor de cada circunvolución. Los trastornos metabólicos adicionales asociados con la neuropatía periférica se observan en la tabla 631.4.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

**Tabla 631.4** Trastornos metabólicos hereditarios asociados con neuropatías (cont.)

CATEGORÍA	ENFERMEDAD	MATERIAL ALMACENADO	EDAD DE INICIO	CARACTERÍSTICAS NEUROFISIOLÓGICAS	CARACTERÍSTICAS NEUROPÁTICAS
2. Peroxisomal	Adrenomieloneuropatía Enfermedad de Refsum Hiperoxaluria	VLCFA Ácido fitánico Oxalato de calcio	Variable: infancia a adulto Infancia/ adolescencia <5 años	Axonal o desmielinizante NCV lentos Axonal o desmielinizante	Inclusiones de células de Schwann y desmielinización segmentaria Inclusiones de células de Schwann, bulbos de cebolla y desmielinización segmentaria Degeneración axonal y desmielinización segmentaria
3. Trastornos de los lípidos	Xantomatosis cerebrotendinosa Enfermedad de Tánger Abetalipoproteinemia	Colesterol Ésteres de colesterol	Infancia tardía/ adolescencia Infancia/adolescencia Al nacer, pero la neuropatía se desarrolla en la infancia	Síntomas clínicos leves; NCV lentos Neuropatía sensorial; NCV lentos Neuropatía sensorial; CV sensoriales prolongados	Pérdida axonal y vacuolas en células de Schwann Pérdida axonal y vacuolas en células de Schwann Degeneración axonal y desmielinización segmentaria
4. Mitocondrial	LCHAD Leigh NARP	Aciduria 3-hidroxidicarboxílica Lactato/piruvato Lactato/piruvato	Infancia temprana Infancia temprana/ infancia Generalmente en la adolescencia	Axonal o desmielinizante NCV lentos Neuropatía desmielinizante sensorial	Pérdida axonal y desmielinización segmentaria Desmielinización segmentaria Desmielinización segmentaria
5. Otros	Porfiria aguda intermitente	$\delta$ = ácido aminolevulínico	Generalmente después de la pubertad	Puede ser una cuadro clínico axonal motor puro	Degeneración axonal y desmielinización segmentaria

LCHAD, deshidrogenasa de 3-hidroxiacil-CoA de cadena larga; NARP, neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa; NCV, velocidad de conducción del nervio; VLCFA, ácidos grasos de cadena muy larga.

De Brennan KM, Shy ME: Genetic peripheral neuropathies. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al (eds): *Swaiman's pediatric neurology*, 6/e, Elsevier, 2018, Philadelphia, Table 141-5.

## Capítulo 632

# Neuropatías tóxicas

Harvey B. Sarnat

Muchas sustancias químicas (organofosforados), toxinas y fármacos pueden producir una neuropatía periférica ([tabla 632.1](#)). Los **metales pesados** son neurotoxinas bien conocidas. La intoxicación por plomo, especialmente cuando es crónica, causa principalmente una neuropatía que afecta de forma selectiva a los grandes nervios, como los nervios peroneo, radial o mediano, un trastorno conocido como mononeuritis múltiple (v. cap. 739). El arsénico produce parestesias urentes dolorosas y polineuropatía motora. La exposición a sustancias químicas industriales y agrícolas es una causa menos frecuente de neuropatía tóxica en niños que en adultos, pero los insecticidas son neurotóxicos tanto para los insectos como para los seres humanos y, si se utilizan pulverizadores en espacios cerrados, pueden ser inhalados e inducir letargo, vómitos, crisis y neuropatía, sobre todo si la exposición es prolongada o recurrente. Los niños y adolescentes que trabajan en países en vías de desarrollo también pueden tener riesgo. El litio se usa ampliamente en baterías, así como en medicamentos para el tratamiento de la psicosis y otras afecciones psiquiátricas, pero puede ser neurotóxico, especialmente de forma acumulativa con el tiempo. La **intoxicación por pez globo**, que es posible incluso cuando se ha cocinado el pescado, puede producir un cuadro que remeda al síndrome de Guillain-Barré. El abuso de etanol puede ser neurotóxico y afecta particularmente a los nervios ópticos, aunque la neuritis óptica no es una neuropatía periférica.

La causa más frecuente de neuropatías tóxicas en niños es por **fármacos prescritos**, aunque las drogas de abuso e incluso algunos productos legales de

venta libre también pueden ser neurotóxicas. Los fármacos antimetabolitos e inmunosupresores, como la vincristina, el cisplatino y el paclitaxel, producen polineuropatías, como complicación de la quimioterapia antineoplásica para neoplasias, y trastornos inmunológicos, como la artritis juvenil idiopática. Esta causa iatrogénica suele ser una degeneración axonal más que una desmielinización primaria, al contrario que las neuropatías autoinmunes. La ingesta excesiva de *megavitaminas* puede ser neurotóxica. Los compuestos de zinc se venden ampliamente sin receta como suplementos dietéticos y se proponen para el tratamiento de una gran variedad de trastornos, tanto neurológicos (p.ej., hiposmia) como inmunológicos, y para diversos sistemas de órganos viscerales; la mayoría de los argumentos no se sustentan en pruebas basadas en la evidencia. Los iones de zinc son esenciales para la conservación de las membranas postsinápticas y las mitocondrias. La ingesta crónica excesiva de zinc es acumulativa y se vuelve tóxica al afectar la actividad sináptica y las enzimas mitocondriales de la cadena respiratoria, especialmente las enzimas del complejo I, lo que produce una polineuropatía, miopatía y encefalopatía. La disfunción mitocondrial también es una base frecuente de neuropatía en muchos otros tóxicos.

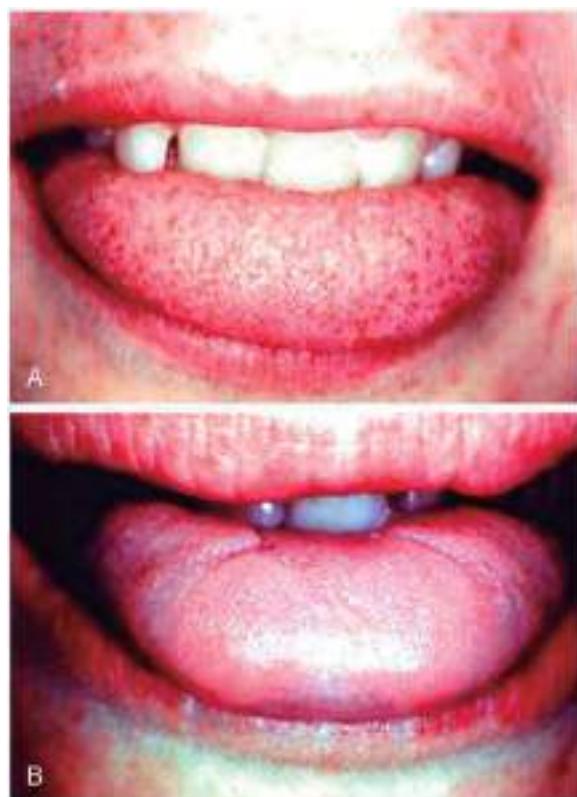
La uremia crónica se asocia a neuropatía y miopatía tóxicas. La neuropatía está causada por la elevada concentración de hormona paratiroides circulante (v. cap. 628). Al descender los niveles séricos de hormona paratiroides se produce la mejoría clínica y la normalización de la velocidad de conducción nerviosa. El daño axonal del nervio periférico, sobre todo de las fibras pequeñas, puede ser secundario a pérdida o disfunción mitocondrial en las neuropatías tóxicas. Los complejos de lípidos anómalos, generados en las células de Schwann por una respiración mitocondrial defectuosa, son capaces de dañar o de destruir los axones vecinos, una neuropatía tóxica mitocondrial secundaria. Las proteínas pequeñas de shock térmico pueden contribuir a una neuropatía tóxica.

Las **neurotoxinas biológicas** asociadas a la difteria, la enfermedad de Lyme, el virus del Nilo Occidental, la lepra, el virus herpes (parálisis de Bell) y la rabia también pueden producir debilidad o parálisis por afectación del nervio periférico o por afectación de la neurona del asta anterior. Las

Tabla 632.1 Neuropatías tóxicas y metabólicas	
<b>METALES</b>	
Arsénico (insecticida, herbicida)	Ocupacional/Industrial
Litio (baterías)	Acrilamida (solución, precipitado)
Mercurio (metálico, vaporizado)	Bifenilos policlorinados
Oro	Cianuro
Plomo (pintura, baterías, cerámica)	Diclorofenoxyacetato
Talio (raticidas)	Dimetilaminopropionitrilo
Zinc (ingesta crónica excesiva)	Disulfuro de carbono (disolvente)
<b>FÁRMACOS</b>	Hexacarbonos (pegamentos, disolventes)
Amiodarona	Organofosforados (insecticidas, aditivos del petróleo)
Cisplatino	Óxido de etileno (gas de esterilización)
Cloranfenicol	Tetraclorobifenilos
Cloroquina	Tricloroetileno
Colchicina	
Dapsone	
Estatinas	
Estilbamidina	
Etambutol	
Etanol	
Fenitoína	
Fluoroquinolonas	
Hidralazina	
Isoniazida	
Metronidazol	
Nitrofurantoína	
Nucleósidos (agentes antirretrovirales dideoxicitidina [ddC], didanosina [ddl], d4T, otros)	
Oro	
Óxido nitroso	
Penicilamina	
Pentamidina	
Piridoxina (exceso)	
Suramina	
Tacrolimús	
Talidomida	
Taxanos (paclitaxel, docetaxel)	
Triptófano (síndrome de eosinofilia-mialgia)	
Vincristina	
	<b>TRASTORNOS METABÓLICOS</b>
	Enfermedad de Fabry
	Enfermedad de Krabbe
	Enfermedad de Tangier
	Leucodistrofias
	Porfiria
	Tirosinemia
	Uremia
	<b>NEUROPATÍAS BIOLÓGICAS E INFECCIOSAS</b>
	Difteria
	Enfermedad de Lyme
	Enfermedad del suero
	Herpesvirus
	Lepra
	Rabia
	VIH
	Virus del Nilo Occidental
	Virus Zika

infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) también producen neuropatía y esta infección es particularmente prevalente en niños de varios países africanos, incluidos aquellos que emigran a países occidentales como refugiados. La parálisis por garrapatas, el botulismo y el envenenamiento paralítico por marisco provocan un bloqueo de la unión neuromuscular más que una verdadera neuropatía. Puede asociarse una neuropatía periférica en diferentes trastornos congénitos del metabolismo por deficiencias o toxicidad de metabolitos (v. parte XI y tabla 632.1).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.



**Fig. 633.1** A, Lengua normal con las papillas fungiformes presentes sobre la punta. B, Lengua disautonómica. Obsérvese la ausencia de papillas fungiformes altamente vascularizadas en la punta de la lengua, lo que confiere el aspecto de una lengua lisa. (De Axelrod FB, Gold-von Simson G: Hereditary sensory and autonomic neuropathies: types II, III, and IV, Orphanet J Rare Dis 2:39, 2007, Fig. 4.)

El diagnóstico diferencial se refleja en las tablas 631.1 y en las tablas 633.1 y 633.2. La tabla 633.4 enumera las pruebas útiles para evaluar la función del sistema nervioso autónomo. El tratamiento de la disfunción autonómica adquirida incluye tanto el manejo de la enfermedad primaria (síndrome de Guillain-Barré, diabetes) como el de las manifestaciones organoespecíficas sistémicas a largo plazo (tabla 633.5).

## 633.1 Disautonomía familiar

Monique M. Ryan

La disautonomía familiar (síndrome de Riley-Day) es un trastorno autosómico recesivo más comúnmente visto en judíos del este de Europa, entre los cuales la incidencia es de 1/10.000-20.000. Es muy raro en otros grupos étnicos, en general, aunque es la neuropatía hereditaria sensorial y autonómica (NHSA) más frecuente. El gen defectuoso se encuentra en el locus 9q31-q33. El gen alterado es el *IKBKAP* (proteína asociada a la IκB cinasa), que está localizado en el locus 9q31-q33. Esta y otras neuropatías autonómicas se denominan frecuentemente **neurocristopatías** porque los tejidos alterados derivan en gran parte de la cresta neural. Las mutaciones en *IKBKAP* afectan el desarrollo y la maduración de los nervios periféricos.

### ANATOMÍA PATOLÓGICA

Esta enfermedad de los nervios periféricos se caracteriza por la disminución del número de fibras nerviosas amielínicas de calibre fino que conducen la sensibilidad dolorosa, térmica y gustativa y que median las funciones autonómicas, incluidos los barorreceptores. También hay pérdida de las fibras nerviosas mielinizadas grandes y pequeñas de los nervios periféricos. Los ganglios de la raíz dorsal son pequeños, con neuronas disminuidas. Se reduce el número de células ganglionares parasimpáticas en los plexos mientéricos. Se produce afectación del nervio óptico, con pérdida predominante de las fibras papilomaculares, que puede alterar la agudeza visual. Las papillas fungiformes y circunvaladas (papillas gustativas) están ausentes o reducidas en número en la lengua (fig. 633.1).

## Capítulo 633

# Neuropatías autonómicas

Monique M. Ryan

**Tabla 633.1** Clasificación de las neuropatías autonómicas pediátricas

ETIOLOGÍA	TOPOGRAFÍA	FRECUENCIA	NEUROTRANSMISIÓN
Funcional Síncope reflejo (vasovagal) Síndrome de taquicardia postural Intolerancia ortostática sin taquicardia Neuropatías autonómicas sensoriales hereditarias Otros trastornos genéticos raros Síncope reflejo (vasovagal) Síndrome de taquicardia postural Intolerancia ortostática sin taquicardia Inmunomediado	Generalizada Síncope reflejo (vasovagal) Síndrome de taquicardia postural Intolerancia ortostática sin taquicardia Neuropatías autonómicas sensoriales hereditarias Otros trastornos genéticos raros Síncope reflejo (vasovagal) Síndrome de taquicardia postural Intolerancia ortostática sin taquicardia Inmunomediado	Común Síncope reflejo (vasovagal) Síndrome de taquicardia postural Intolerancia ortostática sin taquicardia Obesidad Diabetes Anorexia nerviosa Otros trastornos metabólicos	Pandisautonomía (fallo adrenérgico y colinérgico) Ganglionopatía autoinmune autonómica Neuropatía aguda autonómica y sensorial Síndrome de Guillain-Barré Neuropatías paraneoplásicas
Herencia Neuropatías autonómicas sensoriales hereditarias Otros trastornos genéticos raros	Pupila Pupila de Argyll Robertson Pupila de Adie Síndrome de Horner Síndrome de Pourfour du Petit	Raro Inmunomediado Traumático Neuropatías autonómicas sensoriales hereditarias Otros trastornos genéticos raros	Fallo adrenérgico puro Déficit de dopamina β-hidroxilasa Neuropatía adrenérgica pura
Metabólico Obesidad Diabetes Anorexia Otros trastornos metabólicos	Cara Dolor de cabeza en clúster Síndrome del arlequín Sudoración gustativa		Fallo colinérgico puro Botulismo Síndrome de Lambert-Eaton Pupila de Adie Enfermedad de Chagas Neuropatía colinérgica aguda
Inmunomediado Ganglionopatía autoinmune autonómica Síndrome de Guillain-Barré Encefalitis anti receptor de NMDA Neuropatía autonómica paraneoplásica Enfermedad de Sjögren	Extremidades Fenómeno de Raynaud Acrociánosis Hiperhidrosis idiopática primaria		
Infecciosas Enfermedad de Chagas VIH Tétanos			
Neoplasia Tumores secretores de catecolaminas Tumores cerebrales y tumores de fosa posterior			
Traumatismos y malformaciones Lesión de la médula espinal Lesión cerebral traumática Siringomielia Malformación de Arnold-Chiari			
Fármacos Usos posquirúrgicos o posradioterapia Lesión adquirida en los barorreceptores			

De Palma JA, Norcliffe-Kaufmann, Fuente-Mora C, et al: Disorders of the autonomic nervous system: autonomic dysfunction in pediatric practice. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al (eds): *Swaiman's pediatric neurology*, 6/e, Elsevier, 2018, Philadelphia, Table 154-1.

**Tabla 633.2** Neuropatías autonómicas sensoriales hereditarias

TIPO	GEN	HERENCIA	INICIO	CARACTERÍSTICAS AUTONÓMICAS	CARACTERÍSTICAS SENSORIALES	OTRAS CARACTERÍSTICAS
NHSA 1A	SPTLC1	AD	Adulto	Diversos grados de anhidrosis distal	Pérdida progresiva de sensibilidad para el dolor, la temperatura y el tacto fino Diversos grados de pérdida auditiva neurosensorial	Se ha reportado un caso con presentación congénita con alteraciones graves del crecimiento, retraso mental, microcefalia, hipotonía e insuficiencia respiratoria
NHSA 1B	Locus 3p24-p22				Episodios de dolor lancinante en las extremidades	Tos y reflujo gastroesofágico
NHSA 1C	SPTLC2					Diversos grados de debilidad muscular distal
NHSA 1D	ALT1			Ninguno		—
NHSA 1E	DMNT1			Ninguno		Demencia de inicio precoz
NHSA 1F	ATL3			Ninguno		—

**Tabla 633.2** Neuropatías autonómicas sensoriales hereditarias (cont.)

TIPO	GEN	HERENCIA	INICIO	CARACTERÍSTICAS AUTONÓMICAS	CARACTERÍSTICAS SENSORIALES	OTRAS CARACTERÍSTICAS
NHSA 2A NHSA 2B	WNK1 FAM134B	AR	Infancia o adolescencia	Ninguno Diversos grados de hiperhidrosis, incontinencia urinaria y anomalías pupilares	Diversos grados de pérdida progresiva de dolor, temperatura y sensación de tacto fino	—
NHSA 2C NHSA 2D	KIF1A SCN9A			Ninguno Incontinencia urinaria y fecal, disminución de la sudoración	—	Falta de papillas lingüales fungiformes, hiposmia, hipoacusia, hipogeusia y displasia ósea
NHSA 3	IKAP (ELP-1)	AR	Recién nacido	Lagrimo disminuido Hipotensión ortostática Episodios de hipertensión paroxística y vómitos con manchas en la piel Sudoración normal o aumentada	Alteración de la percepción del dolor y sensación y temperatura con sensibilidad para el tacto fino preservado	Descrito en ascendencia judía askenazí Hipotonía neonatal Dificultades respiratorias y de alimentación Articulaciones neuropáticas Neuropatía óptica, enfermedad pulmonar crónica, escoliosis, rabdomiolisis Insuficiencia renal Diversos grados de problemas cognitivos y de comportamiento
NHSA 4	NTRK (TRKA)	AR	Recién nacido	Anhidrosis Hipertermia episódica Noradrenalina plasmática indetectable	Pérdida de sensibilidad para el dolor y temperatura Preservado tacto fino y sensación de vibración	Fracturas frecuentes Articulaciones neuropáticas Heridas de curación lenta Diversos grados de problemas cognitivos y de comportamiento
NHSA 5	NGF $\beta$	AR	Recién nacido	Grado variable de anhidrosis	Pérdida sensibilidad dolorosa y de temperatura Preservado tacto fino y sensación de vibración	Fracturas frecuentes Articulaciones neuropáticas Pérdida de dientes por enfermedad gingival
NHSA 6	DST	AR	Recién nacido	Lagrimo deficiente Presión arterial y frecuencia cardíaca lábil Hipertermia y episodios de manchas en la piel	Pérdida de sensibilidad para el dolor y la temperatura	Descrito en ascendencia judía askenazí Hipotonía neonatal Dificultades respiratorias y de alimentación, retraso del desarrollo psicomotor, articulaciones neuropáticas Todos los pacientes descritos murieron antes de los 3 años
NHSA 7	SCN11A	AD (solo se ha descrito una mutación en heterocigosis de novo)	Recién nacido	Hiperhidrosis y disfunción gastrointestinal	Pérdida de sensibilidad para el dolor y la temperatura	Fracturas frecuentes Articulaciones neuropáticas Heridas de curación lenta

De Palma JA, Norcliffe-Kaufmann, Fuente-Mora C, et al: Disorders of the autonomic nervous system: autonomic dysfunction in pediatric practice. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al (eds): *Swaiman's pediatric neurology*, 6/e, Elsevier, 2018, Philadelphia, Table 154-2.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas son muy variables. Los bebés y niños afectados pueden ser hipotónicos, con retraso motor y dificultades de alimentación. Los episodios de cese respiratorio, seguidos de síntoma, son comunes en los primeros 5 años de vida. Las respuestas a la hipoxia y hipercapnia se reducen. La neumonía recurrente a menudo conduce a enfermedad pulmonar crónica. Las personas afectadas pueden experimentar hipotensión postural marcada sin taquicardia compensatoria, pero también pueden desarrollar hipertensión extrema y taquicardia cuando están bajo estrés emocional y/o físico. La desregulación de la temperatura se refleja en el desarrollo de hipertermia o hipotermia con infecciones y estresores ambientales.

A medida que el niño crece, la insensibilidad al dolor se hace evidente y son frecuentes las lesiones traumáticas. La sensibilidad termoalgésica está disminuida, aunque en menor grado que en otras NHSA (v. tabla 633.2). La alacrimia (ausencia de lágrimas con el llanto emocional) es un hallazgo universal. La disminución de la sensibilidad corneal y la xerofthalmia predi-

ponen a ulceraciones corneales. La aparición de los primeros dientes causa ulceraciones lingüales, y en los niños mayores, los traumatismos dentales y la mutilación de tejidos blandos pueden ser prominentes. La marcha se adquiere tarde y parece atáxica, probablemente como resultado de la combinación de la deficiencia de retroacción sensitiva a partir de los husos musculares, la disfunción del nervio vestibular y afectación cerebelosa. Los reflejos osteotendinosos están abolidos. La escoliosis o la cifosis, o ambas, son complicaciones importantes en la mayoría de los pacientes y habitualmente son progresivas. Hay una mayor incidencia de incontinencia urinaria. Se puede asociar bradicardia u otra arritmia cardiaca, algunos pacientes pueden precisar un marcapasos cardiaco.

Aproximadamente un 40% de los pacientes experimentan convulsiones, algunas asociadas a hipoxia durante los espasmos del sollozo, en ocasiones con fiebre, pero la mayoría sin un desencadenante aparente. Los niños con disautonomía familiar suelen presentar comúnmente labilidad emocional y dificultades de aprendizaje en la etapa escolar. Con frecuencia existe un

**Tabla 633.3** Otros trastornos genéticos y metabólicos que causan disfunción autonómica

ENFERMEDAD	CARACTERÍSTICAS AUTONÓMICAS
Déficit de dopamina β-hidroxilasa	Ptosis, hipotensión, hipotermia; tratamiento con droxidopa
Déficit de L-aminoácido aromático descarboxilasa	Ptosis, mala alimentación, hipotensión, hipotonía; tratamiento con agentes para aumentar los niveles de neurotransmisores
Enfermedad de Menkes	Hipotensión ortostática; tratamiento incierto
Enfermedad de Fabry	Hipohidrosis o hiperhidrosis, disminución de la salivación; tratamiento de reemplazo enzimático
Porfiria intermitente aguda (AIP)	Taquicardia, hipotensión o hipertensión; tratamiento para AIP
Porfiria variegata	Lo mismo que AIP
Enfermedad de Hirschsprung	Taquicardia, hipertensión, hipertermia; tratamiento sintomático (v. tabla 633.5)
Síndrome de hipoventilación central congénita (CCHS)	Estreñimiento, anomalías pupilares, hipotermia; tratamiento según CCHS
Síndrome de Pitt-Hopkins	El mismo que CCHS
Síndrome de Rett	Respiración irregular, variabilidad anormal de la frecuencia cardiaca, muerte súbita; tratamiento según el síndrome de Rett
Enfermedad de Alexander	Estreñimiento, hipotermia, respiración con trastornos del sueño; tratamiento según la enfermedad de Alexander
Hiperbradiquinismo	Hipotensión ortostática, piernas moradas; tratamiento sintomático (v. tabla 633.5)
Síndrome de Panayiotopoulos	Hipertensión, taquicardia, paro cardíaco; tratamiento sintomático (v. tabla 633.5)
Síndrome de sudoración inducida por el frío	Fiebres inexplicables, alteración de la termorregulación; tratamiento sintomático (v. tabla 633.5)

**Tabla 633.4** Pruebas de función autonómica

Las divisiones simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo están afectadas en todas las pruebas de función autonómica

#### FUNCIÓN DEL SISTEMA PARASIMPÁTICO CARDIACO

Variabilidad de la frecuencia cardíaca con la respiración profunda (arritmia respiratoria sinusal); valoración respecto a las variables de tiempo y frecuencia

Respuesta de la frecuencia cardíaca a la maniobra de Valsalva

Respuesta de la frecuencia cardíaca a la bipedestación

#### FUNCIÓN SIMPÁTICA ADRENÉRGICA

Respuesta de la presión arterial a la postura de bipedestación (levantándose o mesa basculante)

Respuesta de la presión arterial a la maniobra de Valsalva

Microneurografía

#### FUNCIÓN SIMPÁTICA COLINÉRGICA

Test termorregulador del sudor

Test cuantitativo del reflejo axonal sudomotor

Métodos de sudoración mediante presión

Respuesta simpática cutánea

De Freeman R: Autonomic peripheral neuropathy, Lancet 365:1259-1270, 2005.

retraso puberal, especialmente en niñas. Puede acompañarse de talla baja, pero se puede mejorar el ritmo de crecimiento de estos niños mediante tratamiento con hormona del crecimiento.

Después de los 3 años de edad comienzan la **disautonomía**, generalmente con ataques de vómitos cíclicos que duran 24-72 horas o incluso más. Estos

**Tabla 633.5** Tratamiento sintomático de las disfunciones autonómicas

PROBLEMA	TRATAMIENTO
Hipotensión ortostática	Suplementos de sal y de volumen Adecuada hidratación Prendas a presión Fluorohidrocortisona (mineralocorticoide) Midodrina ( $\alpha$ -agonista)
Neumonitis por aspiración	Gastrostomía con/sin funduplicatura
Crisis disautonómicas	Clonidina, diazepam, carbidiopa
Gastroparesia	Agentes procinéticos (metaclopramida, domperidona, eritromicina)
Estreñimiento	Fibra, laxantes
Disfunción urinaria	Programar vaciamiento; sondaje vesical
Hiperhidrosis	Agentes anticolinérgicos (glucopirrolato, propantelina) Toxina botulínica intracutánea
Anhidrosis	Baños fríos, chalecos refrigerantes

episodios repetidos de arcadas y vómitos aparecen asociados a taquicardia, hipertensión, sudoración profusa, erupciones cutáneas, ansiedad e irritabilidad. Puede haber una distensión gástrica prominente que causa dolor abdominal y puede producir dificultad respiratoria. Las crisis de vómitos graves pueden complicarse con hematemesis.

#### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La electrocardiografía muestra una prolongación del intervalo QT corregido que no se acorta con el ejercicio, lo que refleja la alteración de la regulación autonómica de la conducción cardíaca. Las radiografías de tórax muestran atelectasias y cambios pulmonares que recuerdan la fibrosis quística. El nivel urinario de ácido vanilmandélico está reducido y el nivel de ácido homovanilílico está aumentado. La concentración plasmática de dopamina  $\beta$ -hidroxilasa (la enzima que convierte la dopamina en adrenalina) está disminuida. La biopsia de nervio sural muestra un número reducido de fibras amielínicas, pero los estudios de conducción nerviosa y la electromiografía a menudo son normales, porque reflejan solo la función de fibras mielinizadas grandes. La electroencefalografía es útil para evaluar las crisis.

#### DIAGNÓSTICO

Todas las NHSA están caracterizadas por la falta de respuesta a la inyección intradérmica de histamina fosfato para obtener una respuesta normal del axón. Como la piel de un lactante normal reacciona de forma más intensa a la histamina, debe utilizarse en ellos una dilución al 1:10.000. La instilación de metacolina al 2,5% en el saco conjuntival produce miosis en pacientes con disautonomía familiar, mientras que en una pupila normal no produce ningún efecto; este es un signo inespecífico de denervación parasimpática de cualquier causa. En esta prueba se aplica metacolina solo en un ojo y el otro sirve de control; las pupilas se comparan en intervalos de 5 minutos durante 20 minutos. La combinación de alacrimia, ausencia de papillas fungiformes, disminución de los reflejos rotulianos y un test de histamina anómalo con una descendencia judía askenazí es diagnóstica. Debido a la expresión variable y al solapamiento potencial con otras NHSA debería realizarse el estudio genético para confirmar el diagnóstico.

#### TRATAMIENTO

El tratamiento sintomático incluye una especial atención al sistema respiratorio y gastrointestinal para prevenir el riesgo de aspiraciones y de malnutrición, aplicación de colirios de metilcelulosa o lubricantes oculares tópicos para reemplazar las lágrimas y prevenir la ulceración corneal, el tratamiento ortopédico de la escoliosis y los problemas articulares, y antiepilepticos. Se debe considerar la gastrostomía, con o sin funduplicatura, en aquellos con aspiraciones recurrentes. La hiperpirexia por anhidrosis puede poner en peligro la vida y debe tratarse de forma agresiva. La enfermedad pulmonar crónica debe tratarse sintomáticamente. Se debe advertir a los pacientes que su insensibilidad a la hipoxia puede ponerlos en riesgo de complicaciones al nadar bajo el agua, viajar en avión y viajar a grandes altitudes. La protección contra lesiones es importante debido a la falta de dolor como mecanismo de protección. Algunos niños pueden requerir un marcapasos cardíaco.

Las crisis disautonómicas responden mal a los antieméticos habituales y generalmente se tratan con medicamentos de acción central como el diazepam y la clonidina. La carbidopa, un inhibidor de la DOPA descarboxilasa, también es eficaz en las crisis disautonómicas.

## PRONÓSTICO

El 60% de los pacientes fallecen en la infancia antes de los 20 años, generalmente por insuficiencia respiratoria crónica o aspiración. Los pacientes mayores a menudo desarrollan enfermedad renal crónica relacionada con la inestabilidad vasomotora y la hipertensión. El pronóstico mejora con el tratamiento en un centro familiarizado con estas enfermedades. Las medidas más novedosas para controlar mejor la estabilidad vasomotora y los vómitos mejoran la calidad de vida, aunque todavía no se sabe si su efecto cambia la longevidad.

*La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).*

## 633.2 Otras neuropatías autonómicas

Monique M. Ryan

### INSENSIBILIDAD CONGÉNITA AL DOLOR CON ANHIDROSIS

La insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis, o NHSA tipo IV, es un trastorno autosómico recesivo (v. [tabla 633.2](#)) con comienzo en la lactancia. Los niños afectados habitualmente se presentan con episodios de fiebre excesiva relacionados con las temperaturas ambientales calurosas, porque no son capaces de transpirar. La hipotonía infantil mejora con el crecimiento. Las quemaduras y las lesiones traumáticas son frecuentes debido a la ausencia evidente de percepción del dolor, lo que también causa una mala cicatrización de las fracturas y una tendencia al desarrollo de osteomielitis crónica y articulaciones de Charcot. La sensibilidad térmica también afecta notablemente el crecimiento. La anhidrosis causa una apariencia gruesa y callosa de la piel, con liquenificación de las palmas y cambios distróficos crónicos en las uñas. No hay alacrima, pero la hipoestesia puede provocar ulceración corneal. Casi todos los pacientes tienen déficits cognitivos y de comportamiento. La biopsia de nervio revela una ausencia casi completa de las fibras amielínicas, las que habitualmente conducen los impulsos dolorosos y térmicos, y las funciones autonómicas. El diagnóstico se confirma mediante pruebas genéticas específicas.

### SÍNDROME DE ALLGROVE (SÍNDROME DE TRIPLE A)

El síndrome de Allgrove es una neuropatía autonómica poco frecuente caracterizada por un inicio temprano de alacrima, dificultades para la alimentación y acalasia, disfunción autonómica con hipotensión ortostática, variabilidad alterada de la frecuencia cardíaca, hiperreflexia, ataxia, debilidad muscular, polineuropatía sensoriomotora e insuficiencia suprarrenal resistente a la hormona adrenocorticotrópica. Se desarrolla en la primera década de vida. El gen AAAS (trastorno neuroológico de la insuficiencia adrenal alacrima-acalasia) se encuentra en el cromosoma 12q13.

*La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).*

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El inicio de la debilidad suele aparecer aproximadamente 10 días después de una infección gastrointestinal o respiratoria inespecífica. La infección original puede haber causado solo síntomas gastrointestinales (especialmente por *Campylobacter jejuni*, pero también por *Helicobacter pylori*) o infección de las vías respiratorias (especialmente por *Mycoplasma pneumoniae*), o sistémica (virus Zika). El consumo de aves de corral poco cocinadas, leche no pasteurizada y agua contaminada son las fuentes principales de infecciones gastrointestinales. El virus del Nilo Occidental también puede producir un cuadro parecido al síndrome de Guillain-Barré, pero con mayor frecuencia origina una enfermedad de neurona motora similar a una poliomielitis. Puede producirse SGB tras la administración de vacunas frente a la rabia, la gripe y de la vacuna conjugada del meningococo, sobre todo del tipo C. Otros precursores infecciosos del SGB son la mononucleosis, la enfermedad de Lyme, el citomegalovirus y el virus Zika.

Entre los síntomas iniciales se incluyen hormigueo y parestesias, seguidos de debilidad (fig. 634.1). El dolor de espalda radicular y la mialgia son comunes en las etapas iniciales; los niños afectados pueden estar muy irritables. La debilidad muscular suele comenzar en las extremidades inferiores y afecta progresivamente al tronco, los miembros superiores y finalmente a los músculos bulbares, pero la debilidad proximal es a veces marcada. La afectación muscular extraocular es rara, pero muchos pacientes desarrollan debilidad facial. En la mayoría de los pacientes, la debilidad es esencialmente simétrica. La debilidad progresiva durante días o semanas, y el nadir clínico ocurre en menos de 4 semanas. Aproximadamente el 60% de los niños pierden la capacidad de caminar en algún momento de su enfermedad; una pequeña proporción progresará a tetraplejia flácida. La gravedad máxima de la debilidad generalmente se alcanza a las 4 semanas después del inicio. El diagnóstico diferencial de SGB se muestra en la [tabla 634.1](#).

En el 50% de los casos se produce **afectación bulbar** que puede conllevar insuficiencia respiratoria (v. fig. 634.1). Con frecuencia, la disfagia y la debilidad muscular facial pueden ser signos de una insuficiencia respiratoria inminente, e interfieren con el control de la saliva y la deglución y aumentan el riesgo de aspiración. La parálisis de las cuerdas vocales puede causar disnea o voz ronca. La afectación grave de los músculos bulbares y respiratorios puede provocar la muerte si no se reconoce y trata el SGB.

El **sistema nervioso autonómico** también está afectado en algunos casos. La labilidad de la presión arterial y la frecuencia cardíaca, la hipotensión postural, los episodios de bradicardia o taquicardia profundas y la asistolia ocasional ocurren con mayor frecuencia en pacientes más jóvenes o con debilidad grave. La monitorización cardiovascular es importante, especialmente al inicio del curso de la enfermedad, cuando la rápida progresión de la debilidad, insuficiencia respiratoria, inestabilidad aguda externa y autónoma pueden ser potencialmente mortales. Los reflejos osteotendinosos en el SGB desaparecen, normalmente de manera precoz durante la evolución, pero en ocasiones están conservados hasta estadios tardíos; la arreflexia es más frecuente, aunque puede observarse hiporreflexia. De los niños afectados, el 10% mantienen los reflejos conservados. Esta variabilidad puede causar confusión.

Los subtipos del SGB incluyen una polineuropatía inflamatoria aguda desmielinizante y una neuropatía axonal motora aguda; estas se distinguen por los hallazgos de la conducción nerviosa, la localización y el patrón de anticuerpos antigangliósidos asociados ([tabla 634.2](#)). También existen formas localizadas de SGB, que incluyen un patrón de diplegia facial con parestesias y un patrón de debilidad faringo-cervicobraquial. El **síndrome de Miller-Fisher (SMF)** es una variante poco común del SGB asociada con oftalmoplejía aguda externa (y ocasionalmente interna), ataxia y arreflexia. El sexto nervio craneal suele participar en la SMF. Aunque se observa arreflexia en la SMF, los pacientes no presentan o tienen debilidad muy leve en las extremidades inferiores, en comparación con el SGB. Las parestesias distales son comunes en el SMF. La incontinencia o retención urinaria es una complicación en aproximadamente el 20% de los casos, pero generalmente es transitoria. El SMF se superpone clínicamente con la encefalitis transtecnocefálica de Bickerstaff.

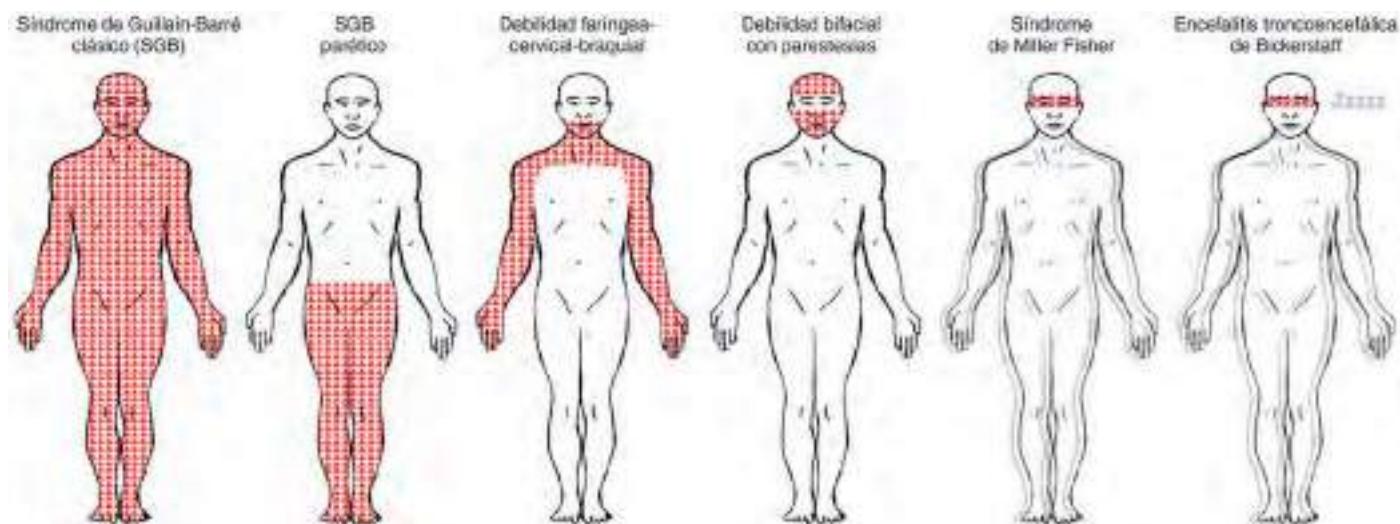
Las **polirradiculoneuropatías crónicas inflamatorias desmielinizantes (PCID)**, denominadas también *polineuritis crónicas inflamatorias recidivantes* o *polirradiculoneuropatías crónicas no remitentes*) son variantes más crónicas adquiridas de neuropatía inflamatoria lentamente progresiva, con cierta superposición clínica con SGB. Se desarrollan síntomas como debilidad y parestesias durante más de 4-6 semanas, de forma intermitente (recurrente) o progresan lentamente durante períodos de meses a años. La debilidad es generalmente tanto proximal como distal, y con gravedad variable. La hiporreflexia o arreflexia es casi universal. Las deficiencias motoras ocurren en el 94% de los casos y las parestesias sensoriales en el 64%, pero la afectación de los nervios craneales y el sistema nervioso autonómico son poco frecuentes. El líquido cefalorraquídeo (LCR) no muestra pleocitosis,

## Capítulo 634

# Síndrome de Guillain-Barré

Monique M. Ryan

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es un trastorno autoinmune que es considerado una **polineuropatía postinfecciosa**, que afecta principalmente a los nervios motores, aunque en ocasiones también afecta a los nervios sensitivos y autónomos. Este síndrome afecta a personas de todas las edades y no es hereditario. La mayoría de los pacientes tienen una neuropatía desmielinizante, pero en algunos casos se pone de manifiesto una neuropatía axonal en algunas formas de SGB, sobre todo en China, México, Bangladesh y Japón.



**Fig. 634.1** Patrones de debilidad en el síndrome de Guillain-Barré (SGB) y el síndrome de Miller Fisher y sus subtipos. El SGB y el síndrome de Miller Fisher y sus subtipos forman un continuo de síndromes discretos y superpuestos. Las áreas sombreadas indican patrones de debilidad. El doble contorno (desenfocando las figuras) indica la presencia de ataxia. Zzzzz indica hipersomnolencia. El patrón de debilidad para cada subtipo es el siguiente: SGB clásico, tetraparesia con o sin afectación del nervio craneal motor; SGB paraparético, miembros inferiores; debilidad faríngea-cervical-braquial, bulbar, cuello y extremidades superiores; debilidad bifacial con parestesias faciales; síndrome de Miller Fisher, oftalmoplejía externa; encefalitis troncoencefálica de Bickerstaff, oftalmoplejía externa. La debilidad facial y la afectación del nervio craneal motor son más frecuentes en el SGB clásico de tipo desmielinizante (polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante aguda) que en el SGB de tipo axonal (neuropatía axonal motora aguda). En el síndrome de Miller Fisher, hay ataxia, y en su subtipo del sistema nervioso central, encefalitis troncoencefálica de Bickerstaff, hay hipersomnolencia adicional. (De Wakerley BR, Yuki N: Mimics and chameleons in Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes, Pract Neurol 15:90-99, 2015, Fig. 1.)

**Tabla 634.1** Diagnóstico diferencial del síndrome de Guillain-Barré en la infancia

<b>LESIONES DE LA MÉDULA ESPINAL</b>	Errores congénitos de metabolismo <ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedad de Leigh</li> <li>Enfermedad de Tangier</li> <li>Porfiria</li> <li>Enfermedad de Fabry</li> <li>Tirosinemia</li> <li>Neuropatías mitocondriales</li> </ul> Polineuropatía/miopatía del enfermo crítico Granulomatosis eosinofílica con poliangitis Granulomatosis con poliangitis Sarcoidosis Lupus eritematoso sistémico Poliangeítis microscópica Otras vasculitis Deficiencias nutricionales <ul style="list-style-type: none"> <li>Vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, E</li> <li>Riboflavina</li> </ul>
<b>NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS</b>	<b>TRASTORNOS DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR</b> Parálisis por picadura de garrapata Miastenia grave Mielitis flácida aguda Botulismo Hipercalcemia
Tóxicas <ul style="list-style-type: none"> <li>Vincristina</li> <li>Talidomida</li> <li>Pegamento esnifado</li> <li>Metales pesados: oro, arsénico, plomo, talio, mercurio</li> <li>Pesticidas organofosforados</li> <li>Fluoroquinolonas</li> <li>Isoniazida</li> <li>Dapsone</li> <li>Óxido nítrico</li> <li>Veneno de serpiente</li> <li>Pez globo</li> <li>Toxina de espino</li> <li>Monóxido de carbono</li> </ul> Infecciosas <ul style="list-style-type: none"> <li>VIH</li> <li>Difteria</li> <li>Virus del oeste del Nilo</li> <li>Citomegalovirus (radiculitis)</li> <li>Lepra</li> <li>Enfermedad de Lyme</li> <li>Virus Zika</li> </ul>	<b>MIOPATÍAS</b> Parálisis periódicas (hipopotasémicas o hiperpotasémicas) Dermatomiositis Polineuropatía/miopatía del enfermo crítico
	<b>OTROS</b> Trastorno conversivo Polineuritis desmielinizante inflamatoria crónica (inicio agudo)

**Tabla 634.2** Subtipos del síndrome de Guillain-Barré y variantes raras descritas en la infancia

	FRECUENCIA RELATIVA	ASOCIACIÓN CON ANTICUERPOS IgG-ANTIGANGLÍOSIDOS
<b>SUBTIPOS</b>		
Polirradiculoneuropatía aguda inflamatoria desmielinizante (AIDP)	Común (más en el mundo occidental)	Ninguno/GM1 (~10%)
Neuropatía axonal aguda motora (AMAN)	Común (más en países desarrollados)	GM1, GD1a
Neuropatía axonal motora y sensorial aguda (AMSAN)	Rara	GM1, GM1b, GD1a
Síndrome de Miller Fisher (SMF/SF)	Poco común	GQ1b, GT1a
<b>VARIANTES</b>		
Encefalitis troncoencefálica de Bickerstaff (ETB)	Rara	GQ1b, GT1a
Polineuritis craneal (PC)	Rara	GQ1b, GT1a
Variante faríngea-cervical-braquial (FCB)	Rara	GT1a > GQ1b >> GD1a
Neuropatía sensorial aguda	Muy rara	GQ1b, GT1a
Pandisautonomía aguda	Muy rara	
Oftalmoparesia aguda	Muy rara	
Paraparesia	Muy rara	GQ1b, GT1a

De Rabie M, Ashwal S, Nevo Y: Inflammatory neuropathies. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al (eds): *Swaiman's pediatric neurology*, 6/e, Elsevier, 2018, Philadelphia, Table 143-3.

pero las proteínas del LCR casi siempre están elevadas. Los estudios de conducción nerviosa muestran una disminución gradual de la conducción nerviosa; donde sea requerida, la biopsia del nervio sural mostrará pérdida irregular de mielina y cambios inflamatorios focales. La PCID de inicio agudo puede ser difícil de distinguir del SGB; la PCID también puede ser difícil de distinguir del SGB asociado con la fluctuación de los síntomas relacionados con el tratamiento.

El **SGB congénito** se caracteriza por hipotonía, debilidad muscular y arreflexia generalizada en un recién nacido que cumple todos los criterios electrofisiológicos y del LCR en ausencia de enfermedad neuromuscular materna. No siempre requiere tratamiento.

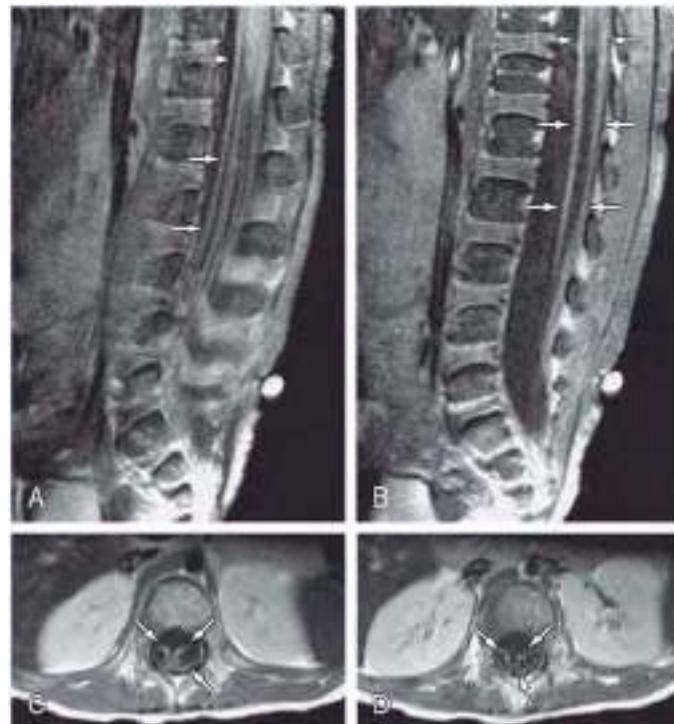
### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS Y DIAGNÓSTICO

El estudio del LCR puede ser de ayuda en el diagnóstico. Las proteínas en el LCR suelen estar elevadas hasta más de dos veces por encima del límite superior normal, el nivel de glucosa es normal y no existe pleocitosis, debería haber menos 10 leucocitos/mm<sup>3</sup>. Los cultivos bacterianos son negativos, mientras que en los estudios de virus no se suelen aislar virus específicos. La disociación entre la elevación de las proteínas en el LCR (disociación citoalbuminológica) y la ausencia de respuesta celular en un paciente con una polineuropatía aguda o subaguda es esencial para el diagnóstico de SGB. Es posible que estos hallazgos no sean evidentes en la primera semana después del inicio de los síntomas (tabla 634.3).

En las imágenes de RM de la médula espinal, en el SGB típicamente se observa un engrosamiento de las raíces nerviosas de la cola de caballo que se realza tras la administración de gadolinio (fig. 634.2). Los hallazgos atípicos deberían hacer considerar los diagnósticos alternativos enumerados en la tabla 634.1. Los hallazgos de neuroimagen en la PCID son similares, pero se aprecia un mayor realce de las raíces nerviosas de la columna (fig. 634.3).

Los estudios de conducción nerviosa y la electromiografía son sensibles a los primeros signos de inflamación del nervio periférico en el SGB. Las velocidades de conducción nerviosa motora y sensorial se reducen en un grado variable, lo que refleja la naturaleza irregular de la afectación nerviosa en este trastorno, que también se refleja en presencia de bloqueo de conducción focal y respuestas dispersas. El electromiograma puede también mostrar signos de denervación muscular aguda. La *creatina cinasa sérica* es normal o puede estar ligeramente elevada. Los anticuerpos antigangliosidos en suero, anti-GM<sub>1</sub> y anti-GD<sub>1</sub>, en ocasiones están elevados en el SGB, particularmente en los casos con neuropatía axonal más que en las formas desmielinizantes, y se sugiere que pueden intervenir en la propagación y/o en la recuperación de la enfermedad en algunos casos (v. tabla 634.1). La biopsia del nervio sural muestra desmielinización segmentaria, inflamación focal y degeneración walleriana, pero casi nunca es necesaria para el diagnóstico.

Las pruebas serológicas para demostrar la infección por *Campylobacter* y *Helicobacter* ayudan a establecer la causa cuando son positivas, pero no alteran el tratamiento. Los cultivos de heces casi siempre son negativos porque la infección es autolimitada y solo dura unos 3 días, y la neuropatía es posterior a la gastroenteritis aguda.



**Fig. 634.2** Síndrome de Guillain-Barré. Imágenes de la columna lumbar parasagital (A) y en la línea media (B) potenciadas en T1 con saturación grasa tras administración de gadolinio de un paciente que no podía caminar. C y D, Imágenes axiales potenciadas en T1 poscontraste a nivel del cono medular y de las raíces nerviosas lumbares proximales, respectivamente. Las imágenes muestran un extenso realce de las raíces nerviosas (flechas en A-D), en consonancia con los cambios del síndrome de Guillain-Barré. (De Slovis TL, editor: *Caffey's pediatric diagnostic imaging*, ed 11, Philadelphia, 2008, Mosby, Fig. 65-6.)

### TRATAMIENTO

Los pacientes en estadios precoces de esta enfermedad aguda deben ser ingresados en el hospital para su observación porque la parálisis ascendente puede afectar rápidamente a los músculos respiratorios y causar insuficiencia respiratoria e inestabilidad autonómica (fig. 634.4). El esfuerzo respiratorio (medido por pruebas a pie de cama o la espirometría) debe controlarse para detectar cambios que puedan predecir la aparición de hipoventilación e insuficiencia respiratoria. Los pacientes con debilidad más leve y progresión lenta pueden tratarse simplemente de forma expectante, con observación de la estabilización y remisión espontánea. La debilidad muscular grave o

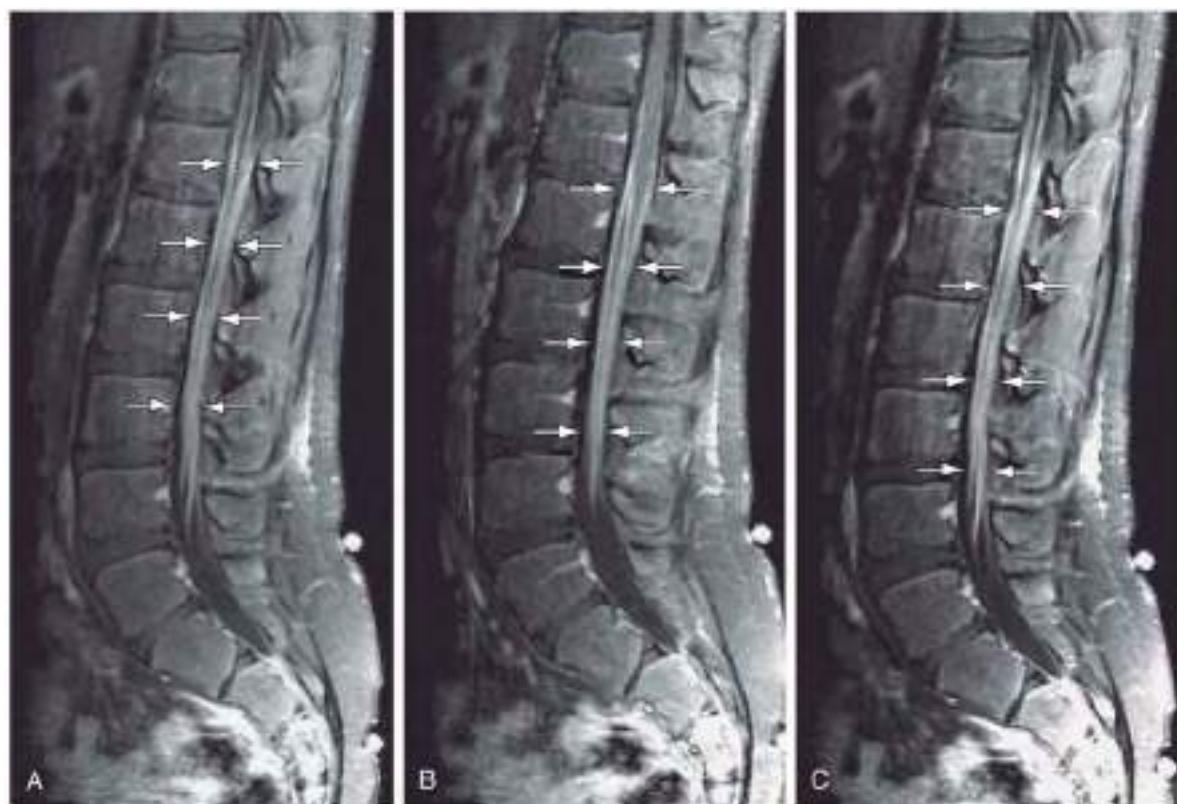
**Tabla 634.3** Criterios diagnósticos del síndrome de Guillain-Barré\*

CARACTERÍSTICAS NECESARIAS PARA EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ EN LA PRÁCTICA CLÍNICA	
Debilidad progresiva en piernas y brazos (a veces inicialmente solo en piernas)	• Fiebre al inicio
Arreflexia (o disminución de los reflejos tendinosos) en las extremidades con debilidad	• Nivel sensitivo lancinante de la médula espinal
SÍNTOMAS ADICIONALES	• Asimetría marcada y persistente de la debilidad
<ul style="list-style-type: none"> <li>La fase progresiva dura desde días hasta 4 semanas (a menudo 2 semanas)</li> <li>Simetría relativa</li> <li>Síntomas o signos sensoriales leves (no presentes en la neuropatía axonal motora aguda)</li> <li>Afectación de nervios craneales, especialmente debilidad bilateral de los músculos faciales</li> <li>Disfunción autonómica</li> <li>Dolor (común)</li> </ul>	• Disfunción persistente de la vejiga o del intestino
CARACTERÍSTICAS QUE DEBERÍAN HACER DUDAR SOBRE EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ	• Progresión lenta de la debilidad y sin afectación respiratoria (considere la polineuropatía desmielinizante inflamatoria subaguda o la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica de inicio agudo)
<ul style="list-style-type: none"> <li>LCR: mayor número de células mononucleares o células polimorfonucleares (<math>&gt;50</math> células/<math>\mu\text{l}</math>)</li> <li>Disfunción pulmonar severa con poca o ninguna debilidad de las extremidades al inicio</li> <li>Signos sensoriales graves con poca o ninguna debilidad al inicio</li> <li>Disfunción de la vejiga o del intestino al inicio</li> </ul>	ESTUDIOS DE CONDUCCIÓN NERVIOSA <ul style="list-style-type: none"> <li>Pueden ser útiles en la práctica clínica, pero generalmente no se requieren para diagnosticar el síndrome de Guillain-Barré</li> <li>Eseneciales para clasificar el síndrome de Guillain-Barré como polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda o neuropatía axonal motora aguda:</li> <li>Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda: características de la desmielinización (disminución de la velocidad de conducción del nervio motor, latencia motora distal prolongada, aumento de la latencia de la onda F, bloqueos de la conducción y dispersión temporal)</li> <li>Neuropatía axonal motora aguda: sin características de desmielinización (se pueden encontrar características desmielinizantes en un nervio si la amplitud distal de CMAP es inferior al 10% del LIN; amplitud distal de CMAP inferior al 80% del LIN en al menos dos nervios). Puede estar presente un bloqueo de conducción del nervio motor transitorio</li> </ul>

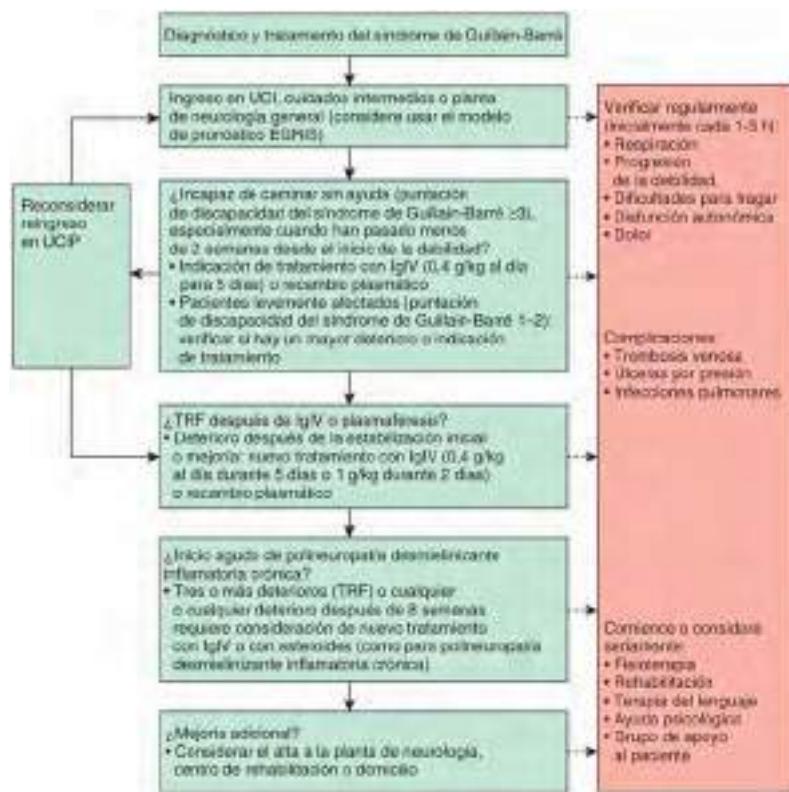
\*La clasificación del síndrome de Guillain-Barré como polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda o neuropatía axonal motora aguda no es necesaria para el diagnóstico del síndrome de Guillain-Barré. Se desconoce si la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda y la neuropatía axonal motora aguda requieren diferentes tratamientos. La cantidad de desaceleración de la conducción requerida para definir la desmielinización difiere entre los sistemas de clasificación.

CMAP, potencial de acción muscular compuesto; LCR, líquido cefalorraquídeo; LIN, límite inferior de la normalidad.

De Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA: Guillain-Barré syndrome, *Lancet* 388:717-727, 2016, Panel 1.



**Fig. 634.3** Polineuropatía crónica inflamatoria desmielinizante (PCID) en un niño de 13 años con neuropatía periférica y alteración de la marcha. RM sagital de columna lumbar potenciada en T1 con saturación grasa a la derecha de la línea media (A), en la línea media (B) y a la izquierda de la línea media (C). (De Slovis TL, editor: Caffey's pediatric diagnostic imaging, ed 11, Philadelphia, 2008, Mosby, Fig. 65-7.)



**Fig. 634.4** Algoritmo de tratamiento para el síndrome de Guillain-Barré. Las líneas continuas son el flujo de tratamiento; las líneas discontinuas son cuestiones que deben considerarse. UCI, unidad de cuidados intensivos; EGRIS, puntuación de insuficiencia respiratoria Erasmus para SGB; IgIV, inmunoglobulina intravenosa; TRF, fluctuación relacionada con el tratamiento. (De Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA: Guillain-Barré syndrome, Lancet 388:717-727, 2016, Fig. 3.)

rápidamente progresiva se trata con inmunoglobulina intravenosa (IGIV); los protocolos más comunes incluyen IVIG 0,4 g/kg/día durante 5 días consecutivos o 1 g/kg/día durante 2 días. La plasmaférésis y/o los fármacos inmuno-supresores constituyen una alternativa cuando la IGIV es ineficaz. Los esteroides no son eficaces para la debilidad, pero pueden ayudar en el tratamiento del dolor. Es importante el tratamiento de soporte, la ventilación asistida, la prevención de las úlceras por presión, el soporte nutricional, la prevención de trombosis venosa profunda y el tratamiento de las infecciones bacterianas secundarias.

El dolor neuropático en el SGB debe tratarse de forma agresiva, con analgésicos narcóticos cuando sea necesario y con medicamentos como la gabapentina.

La PDIC puede tratarse con esteroides orales o en pulsos o IGIV, y los casos refractarios a menudo requieren el uso de otros medicamentos inmuno-supresores. Los niños con debilidad recidivante o de progresión lenta a menudo necesitan meses o años de terapia, pero la mayoría eventualmente logran una remisión mantenida. El resultado generalmente es bueno, pero algunos niños tienen déficits permanentes.

## PRONÓSTICO

El SGB suele ser una enfermedad monofásica; la recuperación espontánea comienza a las 2-3 semanas pero puede tardar meses. La terapia con IGIV acelera la recuperación, pero no cambia el resultado a largo plazo. Hasta un 60% pierde la deambulación durante su enfermedad, pero la mayoría finalmente recupera su fuerza de forma completa. Una minoría mantiene cierta debilidad residual, con mayor frecuencia de los dorsíflexores del tobillo. Las características clínicas que predicen un curso grave y una recuperación lenta (posiblemente incompleta) incluyen la afectación de nervios craneales, la necesidad de soporte ventilatorio y la discapacidad máxima en el momento de la presentación. Los estudios neurofisiológicos no necesariamente predicen el resultado a largo plazo, pero los niños con formas desmielinizantes de SGB generalmente se recuperan más rápidamente que aquellos con formas axonales. Los reflejos miotáticos generalmente son la última función que se recupera. La mejoría clínica habitualmente sigue un gradiente contrario al de la afectación, de modo que se resuelve antes la debilidad de los músculos bulbares que la de los músculos de las extremidades. La afectación de la musculatura bulbar y respiratoria puede provocar la muerte si el síndrome no es

diagnosticado y tratado. La fatiga es el residuo a largo plazo más común de SGB. Las recaídas ocurren en aproximadamente el 4% de los niños con SGB y generalmente responden al tratamiento inmunomodulador.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 635 Parálisis de Bell

### Monique M. Ryan

La parálisis de Bell es una parálisis unilateral *de inicio agudo* del nervio facial que no se acompaña de ninguna otra neuropatía de nervios craneales ni de disfunción del tronco del encéfalo. Es un trastorno frecuente a cualquier edad, desde la infancia hasta la adolescencia, generalmente se desarrolla de forma brusca unas 2 semanas después de una infección vírica. Numerosos virus se han relacionado con la parálisis de Bell (**tabla 635.1**). La activación o reactivación del virus del herpes simple o varicela-zóster es probablemente la causa más común de parálisis de Bell (**fig. 635.1**). El **síndrome de Ramsay-Hunt** (herpes zóster ótico) es una parálisis aguda del nervio facial que se asocia con vesículas dolorosas en el conducto auditivo externo. Las formas hereditarias de parálisis de Bell son raras. En pocas ocasiones, la parálisis de Bell ocurre en el contexto de hipertensión sistémica o diabetes mellitus tipo 1. *La parálisis unilateral o bilateral del nervio facial a menudo es un signo de enfermedad de Lyme.*

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El dolor detrás del oído puede preceder a la debilidad, que se desarrolla de manera aguda. Tanto las porciones superior como inferior de la cara están

**Tabla 635.1** Etiología de la parálisis facial periférica aguda

#### CAUSAS FRECUENTES

Idiopática  
Virus del herpes simple tipo 1\*  
Virus de la varicela-zóster\*  
Enfermedad de Lyme

#### CAUSAS INFECCIOSAS MENOS FRECUENTES

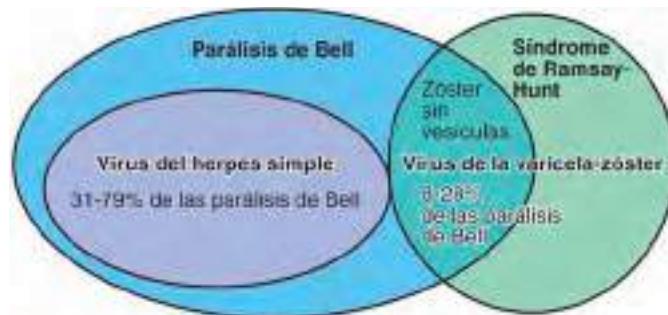
Otitis media ± colesteatoma  
Virus de Epstein-Barr  
Citomegalovirus  
Parotiditis  
Virus herpes humano 6  
Vacuna de la gripe intranasal  
Mycoplasma  
Toxocara  
Rickettsia  
Sida/VIH

#### OTRAS ASOCIACIONES MENOS FRECUENTES

Traumatismos  
Schwannoma del nervio facial  
Tumor infiltrante  
Aneurisma o malformación vascular  
Estenosis anómala de conducto del nervio facial  
Hipertensión  
Síndrome de Sjögren  
Diabetes mellitus, tipo 1  
Síndrome de Guillain-Barré  
Sarcoidosis  
Síndrome de Kawasaki  
Síndrome de Melkersson-Rosenthal†  
Tratamiento con ribavirina o interferón

\*Implicado en la parálisis de Bell idiopática.

†Granulomas no caseificantes con edema facial (labios, párpados), parálisis facial alterna recurrente, antecedentes familiares, migrañas o cefaleas.



**Fig. 635.1** Implicación de los virus del herpes simple y de la varicela-zóster en la parálisis facial aguda. (Modificada De Hato N, Murakami S, Gyo K: Steroid and antiviral treatment for Bell's palsy, Lancet 371:1818-1820, 2008.)

paréticas y el ángulo de la boca aparece caído. Los pacientes son incapaces de cerrar el ojo del lado afectado y tienen un riesgo aumentado de desarrollar queratitis por exposición. Se pierde la sensibilidad gustativa de los dos tercios anteriores de la lengua en el lado afectado en cerca de la mitad de los casos; este hallazgo ayuda a establecer los límites anatómicos de la lesión como

proximales o distales a la rama de la cuerda del timpano del nervio facial. El lagrimeo está conservado. El entumecimiento facial y las parestesias son raros, pero cuando están presentes sugieren una participación concomitante del nervio trigémino.

Las pruebas de imagen no son necesarias para los casos de parálisis típica de Bell. En niños menores de 2 años o en aquellos en quienes existe sospecha de otras patologías debido a hallazgos atípicos o debilidad crónica o recurrente, la resonancia magnética (RM) del nervio facial excluye lesiones estructurales que puedan causar la disfunción del nervio facial. Las serologías y otros estudios virales no son generalmente de ayuda. Se debe considerar un hemograma sanguíneo completo para excluir la leucemia en los pacientes más jóvenes o aquellos con hallazgos atípicos. La prueba de detección de anticuerpos de Lyme está indicada en niños de áreas endémicas.

En pacientes que no se recuperan en unas pocas semanas, el examen neurofisiológico del nervio facial ayuda a determinar la gravedad de la neuropatía facial y la probable velocidad de recuperación. En las formas crónicas deben considerarse otras causas de neuropatía facial, incluyendo hipertensión, diabetes, tumores del nervio facial, como schwannomas y neurofibromas, infiltración del nervio facial por células leucémicas o por un rabdomiosarcoma del oído medio, infartos o tumores del tronco del encéfalo y lesiones traumáticas del nervio facial.

#### TRATAMIENTO

A diferencia de en los adultos, el pronóstico de la parálisis pediátrica de Bell es tan bueno que no se ha establecido un beneficio del tratamiento con corticoesteroides, con o sin aciclovir, aunque muchos centros recomiendan prednisona oral (1 mg/kg/día durante 5-7 días, seguido de una pauta descendente durante 1 semana) dentro de los primeros 3 días desde el inicio del cuadro. En adultos, el tratamiento a menudo incluye esteroides más un agente antiviral (valaciclovir, famaciclovir). La protección de la córnea con gotas oculares de metilcelulosa o un lubricante ocular es especialmente importante por la noche.

#### PRONÓSTICO

La mayoría de los niños experimentan una recuperación espontánea completa de la parálisis de Bell en unas pocas semanas desde el inicio. Una pequeña proporción (<10%) tiene debilidad facial residual. La parálisis bilateral de Bell es rara, pero hasta el 15% de los niños experimentan episodios recurrentes de debilidad facial.

El crecimiento nuevo del nervio puede estar ocasionalmente mal dirigido y derivar en **sincinesias**, en las cuales la activación de un grupo muscular puede producir la activación de otro grupo muscular inapropiado; el parpadeo puede derivar en sacudidas de la boca; sonreír puede producir un parpadeo, y puede producirse lagrimeo (lágrimas de cocodrilo) al comer. Esta complicación es mucho menos común en niños que en adultos.

#### PARÁLISIS FACIAL AL NACIMIENTO

La parálisis facial al nacimiento es generalmente una neuropatía compresiva por la aplicación de fórceps durante el parto y se recupera espontáneamente en unos días o semanas en la mayor parte de los casos. La **ausencia congénita del músculo depresor angular de la comisura bucal** causa una asimetría facial, especialmente cuando el niño llora, y con frecuencia se asocia a otras anomalías congénitas, sobre todo del corazón. No es una lesión del nervio facial; solo produce un defecto estético que no interfiere en la alimentación. Los lactantes con **síndrome de Möbius** pueden tener una parálisis facial bilateral, a menudo con parálisis del hipogloso y otros déficits neurológicos; este síndrome puede ser genético o puede reflejar una anomalía del desarrollo del tronco encefálico.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 636

### Crecimiento y desarrollo ocular

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

El ojo del recién nacido normal a término representa aproximadamente el 65% del tamaño adulto. El crecimiento posnatal es máximo durante el primer año, se mantiene a un ritmo rápido pero decreciente hasta los 3 años y continúa a velocidad menor hasta la pubertad; a partir de entonces se producen pocos cambios. En general, las estructuras anteriores del ojo son relativamente más grandes al nacer y luego crecen de forma proporcional menos que las estructuras posteriores. Esto origina un cambio progresivo en la forma del globo, de manera que se hace más esférico.

En un recién nacido la esclerótica es fina y translúcida y tiene una coloración azulada. La córnea es bastante grande en el neonato (mide 10 mm de promedio) y alcanza el tamaño adulto (casi 12 mm) hacia los 2 años de edad o antes. Su curvatura tiende a aplanarse con la edad, dando lugar a un cambio progresivo en las propiedades refractivas del ojo. La córnea normal es perfectamente transparente, aunque en los prematuros puede presentar una turbidez opalescente transitoria. La cámara anterior del recién nacido es poco profunda y las estructuras angulares, importantes para mantener una presión intraocular normal, aún deben diferenciarse más después del nacimiento. El iris, típicamente de color azul o gris claro en los recién nacidos de raza blanca, experimenta un cambio progresivo de coloración al aumentar la pigmentación del estroma en los primeros 6 meses de vida. Las pupilas del neonato tienden a ser pequeñas y a menudo difíciles de dilatar, a consecuencia de la inmadurez del músculo dilatador de la pupila. Con frecuencia se observan vestigios de la **membrana pupilar** (cápsula vascular anterior) en la exploración oftalmoscópica, que forman líneas semejantes a telarañas en la abertura pupilar, sobre todo en neonatos pretérmino.

El cristalino del neonato es más esférico que el del adulto; su mayor potencia refractiva sirve para compensar la longitud relativamente corta del ojo infantil. El cristalino continúa creciendo a lo largo de la vida, a medida que nuevas fibras periféricas empujan de modo continuo a las antiguas hacia el centro del cristalino. Con la edad, el cristalino se va haciendo cada vez más denso y resistente a los cambios de forma que tienen lugar durante la acomodación.

El fondo de ojo del neonato está menos pigmentado que el del adulto; el patrón vascular coroideo es muy visible y el pigmento de la retina a menudo presenta un patrón de punteado fino. En algunos recién nacidos muy pigmentados el fondo de ojo muestra un lustre gris u opalescente. En el neonato las marcas maculares, sobre todo el reflejo luminoso foveal, están peor definidas debido a la maduración incompleta de las capas retinianas. La retina periférica se ve pálida o grisácea y sus vasos son inmaduros, sobre todo en prematuros. El color de la papila óptica varía entre rosa y ligeramente pálido, y en ocasiones grisáceo. Hacia los 4-6 meses el aspecto del fondo de ojo se asemeja al del ojo maduro.

En muchos recién nacidos se observan hemorragias retinianas superficiales. Suelen absorberse de forma rápida y rara vez dejan secuelas. La mayoría de las hemorragias retinianas de origen obstétrico desaparecen en el plazo de 2 semanas, la resolución completa se produce hacia las 4-6 semanas de vida. También puede haber hemorragias conjuntivales, que se reabsorben espontáneamente sin consecuencias.

En ocasiones se observan vestigios del sistema **vascular hialoideo primitivo**, como pequeños penachos o estructuras filiformes que se proyectan desde la papila (papila de Bergmeister) o como una fina banda que atraviesa el vitreo; a veces, solo permanece un pequeño punto (punto de Mittendorf) en la superficie de la cápsula posterior del cristalino.

El ojo del recién nacido es algo **hipermétrópe**. La tendencia general es que la hipermetropía aumente desde el nacimiento hasta los 7 años. Posteriormente

el grado de hipermetropía tiende a disminuir con rapidez hasta los 14 años, por lo que puede llegar a desaparecer. Si el proceso continúa, el niño puede volverse **miópe**. La hipermetropía sigue decreciendo, o la miopía aumenta, de forma más lenta hasta la tercera década de la vida. El estado refractivo en un momento dado depende del efecto de muchos factores: el tamaño del ojo, el estado del cristalino y la curvatura corneal.

Los neonatos suelen tener los ojos cerrados la mayor parte del tiempo, aunque pueden ver, reaccionar a los cambios de iluminación y fijar puntos contrastados. Se calcula que la agudeza visual del recién nacido se sitúa en torno a 20/400. Esta escasa visión se debe a la inmadurez de las múltiples capas de la fóvea. La retina se sigue desarrollando después del nacimiento y alcanza la madurez durante los primeros años de vida. Una de las respuestas más tempranas frente a estímulos visuales definidos es el interés del bebé por la cara de su madre, sobre todo cuando come. Hacia las 2 semanas de edad el neonato muestra un interés más mantenido por los objetos grandes y hacia las 8-10 semanas puede seguir un objeto a lo largo de un arco de 180 grados. La agudeza mejora con rapidez y puede alcanzar valores de 20/30-20/20 hacia los 2-3 años de edad.

Muchos neonatos normales pueden tener una coordinación imperfecta de los movimientos y el alineamiento ocular durante las primeras semanas, aunque debe alcanzarse una coordinación adecuada hacia los 3-6 meses, y generalmente antes. La desviación persistente del ojo a los 6 meses de edad debe ser estudiada.

El llanto no suele acompañarse de lágrimas hasta después de 1-3 meses. Los bebés prematuros tienen menor secreción lagrimal refleja y basal, por lo que las medicaciones tópicas pueden concentrarse más y producir desecación rápida de la córnea.

*La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).*

## Capítulo 637

### Exploración del ojo

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

La exploración de los ojos es una parte rutinaria de las revisiones pediátricas del niño sano para valorar el estado de salud, que comienzan en el periodo neonatal. Es fundamental el papel del médico de atención primaria en la detección de enfermedades oculares, ya sean evidentes o más insidiosas y asintomáticas. También pueden ser útiles los programas de cribado escolares o comunitarios para detectar estos problemas a una edad temprana. La Academia Americana de Oftalmología recomienda la revisión visual preescolar durante las revisiones del niño sano para reducir la incidencia de pérdida de visión preventible ([tabla 637.1](#)). Cuando se sospeche una alteración ocular o un defecto de visión significativos el niño debe ser remitido al oftalmólogo. También deben ser valorados por el oftalmólogo los niños con alto riesgo, como aquellos con antecedentes familiares de trastornos oftalmológicos o con ciertas enfermedades sistémicas o genéticas, como el síndrome de Down o la artritis idiopática juvenil.

La exploración ocular básica, tanto si la realiza un pediatra como un oftalmólogo, debe incluir la determinación de la agudeza y del campo visual, el estudio de las pupilas, la motilidad y el alineamiento ocular, un examen externo/facial general y, por último, la visualización de los medios transparentes y el fondo de ojo mediante oftalmoscopia.

La primera evaluación visual debe tener lugar entre el nacimiento y los 6 meses de edad y continuar periódicamente a las edades de 6 a 12 meses, de 1 a 3 años, de 4 a 5 años y de 6 años en adelante. Las evaluaciones incluyen el historial ocular, la inspección de los párpados y los ojos, la exploración del reflejo rojo, el examen de las pupilas, pruebas de motilidad ocular y la evaluación de la agudeza visual.

**Tabla 637.1** Recomendaciones para las pruebas de cribado visuales

FUNCIÓN	PRUEBAS RECOMENDADAS	CRITERIOS DE DERIVACIÓN	COMENTARIOS
<b>EDAD 3-5 AÑOS</b>			
Agudeza visual lejana	Letras de Snellen Números de Snellen Prueba de la E iletrada Prueba HOTV (contiene solo estas 4 letras)	<4 de 6 correctos en la línea de 6 m con cualquier ojo a una distancia de 3 m monocularmente (es decir, <10/20 o 20/40), o Diferencia de dos líneas entre ambos ojos, incluso aunque superen el nivel requerido (es decir, 10/12,5 y 10/20 o 20/25 y 20/40)	Las pruebas se enumeran en orden decreciente de dificultad cognitiva; debe emplearse la primera prueba de la lista que el niño sea capaz de realizar; en general, debe usarse la prueba de la E iletrada o la HOTV entre los 3 y 5 años, y las letras o números de Snellen para 6 años o más
	Pruebas con dibujos  -Optotipos de Allen -Símbolos de Lea		Se recomienda una distancia de examen de 3 m para todas las pruebas de agudeza visual Se prefiere una línea de símbolos a símbolos aislados El ojo no explorado debe taparse con un oclusor sostenido por el examinador o con un parche adhesivo sobre el ojo; el examinador debe asegurarse de que no se puede mirar con el ojo no explorado
Alineamiento ocular	Prueba de oclusión alternante a 3 m o Prueba estéreo de E de puntos aleatorios a 40 cm (630 s de arco) Prueba del reflejo rojo simultáneo (prueba de Brückner)	Cualquier movimiento ocular  <4 de 6 correctas  Cualquier asimetría del color, el tamaño o el brillo de la pupila	
Transparencia de medios oculares (cataratas, tumores, etc.)	Reflejo rojo	Pupila blanca, manchas oscuras, reflejo ausente	Se utiliza el oftalmoscopio directo para observar ambos reflejos rojos simultáneamente en una habitación oscura desde una distancia de 60-90 cm; también detecta defectos refractivos asimétricos
<b>EDAD 6 AÑOS O MÁS</b>			
Agudeza visual lejana	Letras de Snellen Números de Snellen Prueba de la E iletrada Prueba HOTV	<4 de 6 correctos en la línea de 4,5 m con cualquier ojo a una distancia de 3 m monocularmente (es decir, <10/15 o 20/30)	Las pruebas se enumeran en orden decreciente de dificultad cognitiva; debe emplearse la primera prueba de la lista que el niño sea capaz de realizar; en general, debe usarse la prueba de la E iletrada o la HOTV entre los 3 y 5 años y las letras o números de Snellen para 6 años o más
	Pruebas con dibujos  -Optotipos de Allen -Símbolos de Lea	Diferencia de dos líneas entre ambos ojos, incluso aunque superen el nivel requerido (es decir, 10/10 y 10/15 o 20/20 y 20/30)	Se recomienda una distancia de examen de 3 m para todas las pruebas de agudeza visual  Se prefiere una línea de símbolos a símbolos aislados El ojo no explorado debe taparse con un oclusor sostenido por el examinador o con un parche adhesivo sobre el ojo; el examinador debe asegurarse de que no se puede mirar con el ojo no explorado
Alineamiento ocular	Prueba de oclusión alternante a 3 m o Prueba estéreo de E de puntos aleatorios a 40 cm (630 s de arco)	Cualquier movimiento ocular  <4 de 6 correctas	

Si está indicado, el oftalmólogo llevará a cabo una biomicroscopia (examen con lámpara de hendidura), una refracción ciclopéjica y una tonometría. En ciertas enfermedades puede ser necesario recurrir a procedimientos diagnósticos especiales, como la ecografía, la angiografía fluoresceínica, la electrorretinografía o los potenciales evocados visuales.

#### AGUDEZA VISUAL

Existen distintas formas de medir la agudeza visual en los niños. A la hora de elegir una se tendrá en cuenta la edad del niño y su grado de cooperación, así como las preferencias del examinador. La prueba de agudeza visual más habitual en lactantes es la valoración de su capacidad para fijar y seguir un

objeto. Si se emplean objetos adecuados esta respuesta puede observarse hacia las 6 semanas de edad.

La prueba comienza sentando al niño en el regazo de su cuidador y moviendo lentamente hacia la derecha y la izquierda un objeto que despierte su interés visual, por lo general un juguete de colores vivos o una fuente de luz. El examinador debe observar si los ojos del bebé giran hacia el objeto y siguen su movimiento. Además puede ocluir un ojo del bebé con su dedo pulgar o con la palma de la mano para explorar cada ojo por separado. Aunque los objetos que emiten sonidos no representan estímulos puramente visuales, en la práctica los niños muestran más atención con juguetes que hacen ruido.

La cara humana es un mejor objeto de prueba que otro tipo de objetos. Esto puede ser aprovechado por el examinador moviendo su cara lentamente delante del bebé. Si no se consiguen movimientos de seguimiento adecuados debe repetirse la prueba empleando la cara del cuidador como estímulo. Debe recordarse que incluso los niños con mala visión son capaces de seguir un objeto grande sin dificultad aparente, sobre todo si solo está afectado un ojo.

Suele ser posible determinar de forma más precisa la agudeza visual cuando el niño alcanza los 2,5-3 años. Los niños de esta edad se exploran mediante escalas de dibujos esquemáticos u otra prueba iletrada, como los símbolos de Allen o de Lea y la E iletrada. Debe estudiarse cada ojo por separado, procurando que el paciente no mire de reojo con el ojo tapado. Mientras pregunta el examinador debe sujetar el oclusor y observar al niño, animarle y darle confianza, ya que la prueba puede intimidar a algunos niños que temen una «mala nota» o un castigo en caso de equivocarse. Además, muchos niños pueden ser demasiado tímidos para identificar verbalmente las figuras que se les pregunta, y pueden estar más dispuestos a participar si se les da la oportunidad de hacer coincidir los símbolos presentados con símbolos idénticos proporcionados en cartulinas durante el examen.

La prueba de la E iletrada, en la que el niño indica cómo está orientada esta letra, es la más empleada para determinar la agudeza visual en la edad preescolar. Las orientaciones a derecha o izquierda causan más confusión que las dirigidas arriba o abajo. Si se practica previamente esta prueba puede ser realizada por la mayoría de los niños de 3-4 años.

Hacia los 5-6 años pueden usarse los **optotipos de Snellen** para adultos, si el niño conoce las letras. Se suele aceptar como normal una agudeza de 20/40 en los niños de 3 años; a los 4 años es aceptable una visión de 20/30. Hacia los 5-6 años la mayoría de los niños alcanza una visión de 20/20.

El **nistagmo optocinético** (respuesta a una secuencia de objetos móviles, nistagmo de «la vía del tren») también puede usarse para valorar la visión, empleando objetivos de tamaño variado (bandas o puntos) o rotando un tambor (conocido como tambor optocinético) a distancias determinadas.

Los potenciales evocados visuales representan un método electrofisiológico para estudiar la respuesta a la luz y a estímulos visuales especiales, como rejillas calibradas o patrones en damero, que también puede usarse para valorar la función visual en casos seleccionados.

Las pruebas de mirada preferencial también se utilizan para determinar la visión en lactantes y niños que no pueden responder de forma verbal a las pruebas de agudeza estándar; se basan en observar si el bebé prefiere mirar un estímulo con patrón o sin él. Como requieren la presencia de un observador experimentado, su uso suele limitarse a protocolos de investigación con niños que aún no hablan.

## VALORACIÓN DEL CAMPO VISUAL

Al igual que ocurre con la agudeza visual, la valoración de los campos visuales debe adaptarse a la edad y la capacidad del niño. El examen formal del campo (perimetría y escotometría) a menudo puede realizarse en niños en edad escolar. En los niños más pequeños y en la consulta del pediatra, a menudo el examinador debe limitarse a las técnicas de confrontación y de contar dedos en cada cuadrante del campo visual. En muchos de estos casos solo puede valorarse el campo visual observando la reacción del niño frente a objetos familiares que se presentan en cada cuadrante del campo para cada ojo; resultan especialmente útiles objetos como el biberón del niño, su juguete favorito o una piruleta. En ocasiones estos métodos rudimentarios permiten detectar defectos campimétricos importantes, como la hemianopsia bitemporal por una lesión quiasmática o la hemianopsia homónima de una lesión cerebral.

## ESTUDIO DE LA VISIÓN CROMÁTICA

El estudio de la visión cromática puede realizarse desde el momento en que el niño sea capaz de nombrar o trazar con el dedo las figuras de la prueba, como números, formas u otros. Las herramientas más habituales son las láminas en color de Ishihara y las de Hardy Rand Rittler. Las pruebas de visión cromática no suelen ser necesarias en los niños pequeños, aunque a veces las piden los padres, sobre todo si al niño le cuesta aprender los colores o si existen antecedentes de discromatopsias en la familia. Es importante tener en cuenta que los niños con «visión cromática deficiente» no confunden los nombres de los colores y que la «ceguera para el color» es muy rara e incompatible con una visión normal; esta aclaración normalmente tranquiliza a los padres. Las **discromatopsias** son frecuentes en varones y raras en mujeres, ya que el gen implicado se transmite ligado al cromosoma X. La **acromatopsia**, que se observa muy esporádicamente, consiste en

la ausencia completa de visión cromática asociada con agudeza visual reducida, nistagmo y fotofobia.

La discriminación cromática es una forma de valorar la intensidad de un tono, normalmente de rojo. Los pacientes describen la intensidad de rojo que observan en el objeto de prueba. La presencia de un cambio en la discriminación cromática (normalmente llamado «desaturación» cromática) puede indicar un trastorno del nervio óptico o de la retina.

## EXAMEN DE LAS PUPILAS

La exploración pupilar incluye el estudio de la respuesta directa y consensual a la luz, a la acomodación (al enfocar un objeto cercano) y a la iluminación tenue, así como la comprobación del tamaño y la simetría de las pupilas en todas estas condiciones. Hay que procurar no confundir el reflejo fotomotor con la reacción de proximidad. El niño tiende de forma natural a mirar a la luz que se le acerca de manera directa, lo que induce un reflejo de proximidad, por lo que hay que intentar mantener la fijación en un objeto lejano. La prueba de la luz alternante es especialmente útil para detectar defectos aferentes prequiasmáticos unilaterales o asimétricos en niños (v. «Pupila de Marcus Gunn», cap. 640).

## MOTILIDAD OCULAR

El estudio de la motilidad ocular comprueba el alineamiento y la función de los músculos extraoculares; para ello se hace que el niño siga con la vista un objeto en distintas direcciones de la mirada, llamadas posiciones cardinales. Las posiciones cardinales son aquellas en las que actúa predominantemente un músculo extraocular, por lo que permiten identificar las posibles alteraciones en su función. Se comprobarán los movimientos de cada ojo de forma individual (**ducciones**) y de los dos ojos a la vez (**versiones** o movimientos conjugados y convergencia).

El alineamiento se puede valorar de dos formas distintas: la primera consiste en observar la simetría de los reflejos luminosos corneales y la segunda en ocluir cada ojo de forma alternante y observar si se producen cambios en la fijación del ojo no ocluido (v. el comentario sobre las pruebas de oclusión para el estrabismo en el cap. 641).

## VISIÓN BINOCULAR

Uno de los principales objetivos del tratamiento de la ambliopía y de la cirugía del estrabismo es lograr una visión binocular. Del mismo modo que existen numerosos métodos para valorar la agudeza visual, también existen muchas formas de comprobar el grado de visión binocular. Quizá la prueba más empleada sea la de Titmus, en la que se le presentan varias imágenes tridimensionales al niño mientras lleva unas gafas polarizadas. El nivel de dificultad con que se distinguen estas imágenes se correlaciona con el grado de visión binocular.

## EXAMEN EXTERNO

El examen externo empieza con una inspección general, prestando atención al tamaño, la forma y la simetría de las órbitas; además de la posición y el movimiento de los párpados, y la posición y simetría de los globos oculares. Si se usa este método para mirar los ojos y los párpados pueden detectarse asimetrías orbitarias, masas palpebrales, proptosis (exoftalmos) y pulsaciones anómalas. La palpación también resulta útil para detectar masas orbitarias o palpebrales. Con frecuencia se pueden detectar los dermoides orbitarios y los hemangiomas capilares mediante un examen externo.

Se estudiará el aparato lagrimal, observando si hay signos de deficiencia o rebosamiento de lágrimas (epífora), así como eritema y tumefacción en la zona del saco o la glándula lagrimal. La glándula lagrimal se localiza en la órbita superotemporal, por debajo de la ceja. El sistema de drenaje lagrimal, que comprende el saco lagrimal, se encuentra en la pared medial de la órbita, en el punto en que los párpados se continúan con el puente nasal. Cuando se sospeche una obstrucción se apretará sobre el saco para comprobar si existe reflujo. También se estudiará la presencia y posición de los puntos lagrimales.

Los párpados y la conjuntiva se inspeccionarán para detectar lesiones focales, cuerpos extraños o signos inflamatorios, así como posible pérdida o desviación de pestañas. Si es preciso pueden evertirse los párpados de esta forma: 1) se pide al paciente que mire hacia abajo; 2) se sujetan las pestañas del párpado superior con los dedos índice y pulgar; 3) se coloca una sonda, un bastoncillo de algodón o el pulgar de la otra mano sobre el borde superior del tarso, y 4) se tira del párpado hacia abajo y afuera, doblándolo sobre el instrumento que se utiliza como palanca. Es frecuente que los cuerpos extraños se alojen en la concavidad que queda justo por encima del borde palpebral y que solo se vean si se evierte el párpado por completo.

Luego se valorará el segmento anterior del ojo con una iluminación focal oblicua, observando el brillo y la transparencia de la córnea, la profundidad y la transparencia de la cámara anterior y las características del iris. La transluminación del segmento anterior puede detectar opacidades y zonas de atrofia o hipopigmentación en el iris; esto último es importante si se sospecha albinismo ocular. Si es preciso puede usarse colorante de fluoresceína para diagnosticar abrasiones, ulceraciones y cuerpos extraños.

### **BIOMICROSCOPIA (EXPLORACIÓN CON LÁMPARA DE HENDIDURA)**

La exploración con lámpara de hendidura permite examinar a gran aumento diversas estructuras oculares y proporciona un corte óptico a través de los medios transparentes del ojo: córnea, humor acuoso, cristalino y vítreo. Las lesiones pueden ser identificadas y localizadas según su profundidad en el ojo; la resolución es suficiente para detectar células inflamatorias individuales en el humor acuoso y en la parte anterior del vítreo. Con el uso de lentes y prismas especiales también pueden examinarse con la lámpara de hendidura el ángulo de la cámara anterior y los componentes del fondo de ojo. La biomicroscopia es fundamental en los traumatismos y en los casos en que se sospecha iritis. También contribuye al diagnóstico de muchas enfermedades metabólicas y genéticas infantiles.

### **EXPLORACIÓN DEL FONDO DE OJO (OFTALMOSCOPIA)**

La forma ideal de practicar la oftalmoscopia es con la pupila bien dilatada, a menos que existan contraindicaciones neurológicas o de otro tipo. Se recomiendan midriáticos de acción corta, como la tropicamida al 0,5-1% y la fenilefrina al 2,5%. Ambas son seguras en la mayoría de los niños, aunque hay que ser consciente de la posibilidad de efectos adversos sistémicos. En bebés muy pequeños, sobre todo si son menores de 6 meses, puede ser recomendable emplear colirios más diluidos. Empezando con las estructuras más características del fondo de ojo, la papila y la mácula, se continúa examinando los cuatro cuadrantes en forma sistemática, siguiendo los grandes vasos hasta la periferia. En esta parte de la exploración se deben buscar hemorragias retinianas, alteraciones vasculares o signos de uveítis posterior. También hay que fijarse en el color, la excavación y el contorno del nervio óptico. En caso de hallar alteraciones se suelen solicitar estudios de imagen como una tomografía computarizada (TC) o una resonancia magnética (RM), o bien otras pruebas diagnósticas como la perimetría automatizada (v. «Valoración del campo visual» anteriormente). Puede verse la periferia media de la retina si se pide al niño que mire hacia arriba, abajo, derecha e izquierda, aunque siempre quedará parte sin explorar cuando se utiliza un oftalmoscopio directo o manual. Para examinar la periferia extrema debe usarse un oftalmoscopio indirecto y resulta imprescindible una dilatación pupilar completa.

### **REFRACCIÓN**

La refracción sirve para determinar la capacidad de enfoque del ojo, es decir, el grado de hipermetropía, miopía o astigmatismo. La retinoscopia permite medir de manera objetiva la corrección necesaria y puede realizarse a cualquier edad, incluso en el neonato. En los niños pequeños es mejor llevarla a cabo bajo ciclopelaje, inducida con colirio de ciclopentolato al 1% en la consulta del oftalmólogo. Con muchos niños en edad escolar puede refinarse subjetivamente la refracción preguntando al paciente qué potencias y ejes de lentes correctoras prefiere. La refracción y la medición de la agudeza visual con las lentes correctoras adecuadas son esenciales para determinar si un paciente presenta defectos visuales o ambliopía. Las cámaras de fotorrefracción son empleadas por parte del personal auxiliar para pruebas de detección de defectos visuales en niños preverbales, aunque la precisión y la utilidad práctica de estos dispositivos siguen siendo investigadas.

### **TONOMETRÍA**

Es el método usado para comprobar la presión intraocular y puede realizarse con un instrumento portátil o por el método de aplanamiento con la lámpara de hendidura. Otras alternativas son la tonometría de rebote, la neumotonometría y la tonometría electrónica. Cuando es necesario medir con precisión la presión intraocular en un niño que no colabora debe hacerse bajo sedación o anestesia general. La presión puede valorarse de forma aproximada palmando el globo ocular con los dedos índices juntos colocados sobre el párpado superior encima del tarso.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 638

# Anomalías refractivas y de la acomodación

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

La **emetroplía** es el estado en que los rayos de luz paralelos se enfocan en la retina del ojo en reposo (sin acomodar). Esta situación óptica ideal es frecuente, pero también la opuesta o ametropía. Existen tres tipos principales de **ametropía: hipermetropía, miopía y astigmatismo** (fig. 638.1). La mayoría de los niños tiene una hipermetropía fisiológica al nacer, pero un número importante, sobre todo prematuros, son miopes, a menudo con cierto grado de astigmatismo. Con el crecimiento el estado refractivo tiende a cambiar y debe ser revisado con periodicidad.

La medición del estado refractivo del ojo (refracción) puede llevarse a cabo de forma objetiva o subjetiva. El método objetivo consiste en enfocar un rayo de luz de un retinoscopio sobre la retina del paciente. Utilizando lentes de distinta potencia que se colocan delante del ojo se intenta neutralizar el reflejo luminoso de la retina (observado a través de la pupila), con lo que se obtiene una refracción bastante precisa. La refracción objetiva puede realizarse a cualquier edad, ya que no es necesaria la colaboración del paciente. En los lactantes y niños es mejor hacerlo tras instilar gotas que produzcan **midriasis** (dilatación de la pupila) y **ciclopelaje** (relajación de la acomodación); los colirios más empleados son la tropicamida, el ciclopentolato y el sulfato de atropina. El método subjetivo consiste en colocar lentes delante del ojo y pedir al paciente que diga con cuáles ve más nítidas las letras del optotipo. Este método depende de la capacidad de discriminación y comunicación del paciente, aunque puede usarse en algunos niños para determinar la mejor corrección óptica.

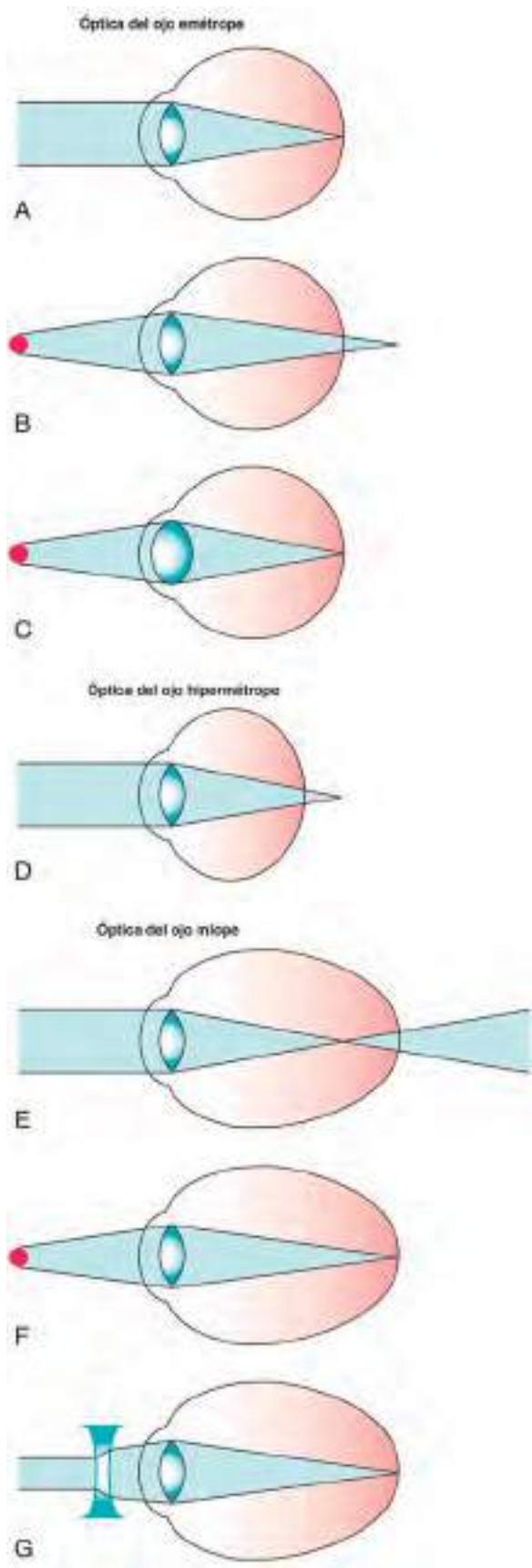
### **HIPERMETROPIA**

Si los rayos de luz paralelos se enfocan por detrás de la retina del ojo en estado de reposo (sin acomodación) se dice que hay hipermetropía. Esto puede deberse a que el diámetro anteroposterior del ojo es corto o a una baja potencia refractiva de la córnea o el cristalino.

En la hipermetropía, la potencia refractiva adicional necesaria para enfocar los objetos, tanto lejanos como cercanos, se obtiene mediante el mecanismo de la acomodación. Si el esfuerzo acomodativo necesario para el enfoque se encuentra dentro de la amplitud de acomodación del niño la visión será clara. Si existe un alto grado de hipermetropía que requiera un esfuerzo acomodativo mayor la visión puede ser borrosa y el niño sufrirá molestias oculares, cefalea o fatiga visual (astenopía). Con frecuencia el paciente guña o se frota los ojos o no manifiesta interés por la lectura. Si el malestar inducido es demasiado grande el niño no se esforzará en enfocar y puede sufrir una ambliopía bilateral (ambliopía ametrópica). También puede asociarse con endotropia (v. comentario sobre el estrabismo convergente y la endotropia acomodativa en el cap. 641). Si está indicado se prescribirán lentes convexas (gafas o lentes de contacto) con la potencia suficiente para proporcionar una visión clara y confortable. Incluso los niños muy hipermetrópitos pero con buena visión llevarán las gafas sin problemas porque estas eliminan la necesidad de acomodación excesiva para ver bien. También están indicadas las gafas en los niños preverbales con hipermetropía alta para prevenir la aparición de endotropia o ambliopía. Los niños con grados normales de hipermetropía no suelen necesitar corrección en la mayoría de los casos.

### **MIOPÍA**

En la miopía los rayos paralelos de luz se enfocan por delante de la retina. Esto puede deberse a que el ojo tiene un diámetro anteroposterior largo o a una elevada potencia de refracción en la córnea o el cristalino. El síntoma principal es la visión borrosa de los objetos lejanos. El punto remoto de visión nítida varía de forma inversa al grado de miopía; cuando esta aumenta se acerca el punto remoto. Así, por ejemplo, con una dioptría de miopía el punto remoto se sitúa a 1 m del ojo, mientras que con tres dioptrías se encuentra a 33 cm. En consecuencia, los niños miopes tienden a acercarse los objetos y los libros, prefieren sentarse cerca de la pizarra y pueden mostrar falta de interés por las actividades



**Fig. 638.1** Esquema de la óptica ocular. **A-C**, Ojos emétropes. **D**, Ojos hipermetrópitos. **E-G**, Ojos miopes. **A**, En los ojos emétropes, los rayos paralelos procedentes de un objeto lejano se enfocan en los fotorreceptores. **B**, Al observar un objeto más cercano, la imagen se enfoca por detrás de los fotorreceptores. Se puede llevar la imagen hacia delante y enfocarla en los fotorreceptores mediante el proceso de acomodación, es decir, aumentar la potencia óptica del cristalino (**C**). En la hipermetropía (**D**), el ojo es demasiado corto, por lo que la imagen de un objeto lejano se sitúa por detrás de los fotorreceptores y puede enfocarse mediante la acomodación. Los ojos miopes son demasiado largos (**E**), por lo que la imagen de un objeto lejano se encuentra por delante de los fotorreceptores y no se puede enfocar mediante la acomodación. Al observar objetos más cercanos, la imagen se desplaza hacia atrás, acercándose a los fotorreceptores, de manera que a una distancia determinada (el punto lejano), que se relaciona de forma inversa con el grado de miopía, la imagen queda enfocada (**F**). Entonces se pueden enfocar los objetos cercanos mediante la acomodación. La corrección óptica de la miopía utiliza lentes cóncavas (o divergentes), que enfocan la imagen sobre los fotorreceptores (**G**). Las lentes de contacto funcionan de una forma parecida, mientras que la cirugía refractiva reduce la potencia corneal para enfocar la imagen de los objetos lejanos. Para una potencia corneal idéntica, los ojos miopes tienen una mayor longitud axial que los ojos emétropes, siendo sus cámaras anterior y vitrea más profundas. El cristalino de los miopes tiende a ser más delgado y de menor potencia que el de los emétropes. (De Morgan IG, Ohno-Matusi K, Saw SM: Myopia. Lancet 379:1739-1746, 2012, Fig. 1, p. 1740.)

al aire libre. Es frecuente que entrecierren los ojos, ya que la agudeza visual mejora al reducirse la abertura palpebral, lo que se conoce como efecto estenopeico.

La miopía es poco habitual en los lactantes y niños pequeños. Es más frecuente en bebés pretérmino o con antecedentes de **retinopatía del prematuro**. También existe cierta tendencia hereditaria a la miopía, por lo que se debe revisar a los hijos de padres miopes a edades tempranas. La miopía no sindrómica está asociada en algunas familias con variantes en el locus de miopía-1 de alto grado (*MYP1*), así como en los genes *SLTRK6* y *RASGRF1*. La incidencia de miopía aumenta durante los años escolares, sobre todo entre los 10 y 20 años. El grado de miopía también aumenta con la edad durante la etapa de crecimiento.

Se prescriben lentes cóncavas (gafas o lentes de contacto) de la potencia adecuada para proporcionar una visión nítida y confortable. Suele ser necesario cambiarlas periódicamente, desde cada pocos meses hasta cada 1-2 años. A nivel mundial, la prevalencia de la miopía parece estar aumentando, lo que ha llevado a un mayor interés en su tratamiento preventivo. Se están investigando numerosas terapias, que incluyen agentes ciclopélicos (sulfato de atropina tópica), lentes de contacto de desenfoque periférico y gafas con adición para la lectura (lentes bifocales) para intentar prevenir o retardar la progresión de la miopía.

Desde 1995 está aprobada la corrección de la miopía en adultos mediante **láser excímero**. El láser se aplica al estroma corneal para modificar la forma de la córnea y así variar su potencia refractiva. El LASIK (del inglés *laser-assisted in situ keratomileusis* [queratomileusis *in situ* con láser]) consiste en crear, mediante un microqueratómo o un láser de femtosegundo, un colgajo epitelial-estromal, por debajo del cual se practica la ablación del tejido corneal. Posteriormente se vuelve a colocar en su sitio el colgajo, que adopta la forma corneal modificada. En la queratectomía fotorrefractiva (PRK) se retira manualmente el epitelio corneal mediante alcohol para exponer la capa de Bowman y el estroma, tras lo cual se aplica el láser excímero. El defecto creado en el epitelio se regenera en 4-10 días. La mejoría visual suele ser notable y se mantiene estable con el tiempo. Los riesgos aumentan con grados altos de miopía (más de 10 dioptrías) y consisten en visión de luces estrelladas, halos y distorsión o multiplicación de la imagen (sobre todo por la noche). No está aprobado el uso de la cirugía refractiva en los pacientes pediátricos, pero se ha utilizado fuera de indicación para tratar algunas formas de amблиopía y en ciertos casos de miopía y astigmatismo, normalmente mediante PRK.

En la mayoría de los casos la miopía no se debe a alteraciones patológicas del ojo y se denomina miopía simple o fisiológica. Algunos niños pueden

sufrir **miopía patológica**, una enfermedad rara producida por una longitud axial anormal del globo ocular. Suele asociarse con adelgazamiento de la esclerótica, la coroides y la retina, y a menudo existe cierto déficit visual no corregible. En ocasiones se producen desgarros o roturas en la retina por su adelgazamiento progresivo, que desembocan a veces en la aparición de un desprendimiento de retina. La miopía también puede deberse a otras anomalías oculares, como el queratocono, la ectopia del cristalino, la ceguera nocturna estacionaria congénita o el glaucoma, y es un rasgo importante del síndrome de Stickler, un trastorno genético del tejido conjuntivo que afecta a la visión, la audición y al desarrollo facial y esquelético; también es común en el síndrome de Marfan, la homocistinuria y el síndrome de Marchesani.

## ASTIGMATISMO

En el astigmatismo los distintos meridianos del ojo tienen una potencia refractiva diferente. La mayor parte de los casos se deben a irregularidades de la curvatura corneal, aunque otros se producen por alteraciones del cristalino. Los grados leves de astigmatismo son muy frecuentes y puede que no ocasionen síntomas. Cuando este trastorno es más acusado puede aparecer una distorsión de la visión. Para lograr una imagen nítida el paciente con astigmatismo acomoda o guña los ojos para conseguir un efecto estenopeico. Puede haber síntomas de malestar ocular, cefalea o fatiga. Si está indicado se prescribirán lentes correctoras cilíndricas o esféricocilíndricas. Las gafas pueden llevarse de forma constante o a ratos, según el grado de astigmatismo y la intensidad de los síntomas asociados. En algunos casos se emplean lentes de contacto.

Los bebés y los niños con irregularidades corneales por traumatismos, ptosis o hemangiomas periorbitarios o palpebrales tienen mayor riesgo de astigmatismo y ambliopía asociada.

## ANISOMETROPIA

Este cuadro se produce cuando cada ojo tiene un estado refractivo diferente; si no se corrige puede que un ojo esté siempre desenfocado, lo cual ocasiona ambliopía. Es fundamental detectar y corregir de forma precoz la anisometropía para lograr un desarrollo visual normal en ambos ojos.

## ACOMODACIÓN

Durante la acomodación el músculo ciliar se contrae, se relajan las fibras suspensorias del cristalino y este se hace más esférico, aumentando su potencia. La amplitud de acomodación es mayor durante la infancia y disminuye gradualmente con los años. La disminución fisiológica de la capacidad acomodativa debida a la edad se denomina **presbicia**.

Los trastornos de la acomodación son raros en la infancia. En ocasiones se encuentra presbicia prematura en niños pequeños. La causa más frecuente de parálisis de la acomodación en niños es el uso deliberado o inadvertido de sustancias ciclopléjicas tópicas o sistémicas, incluidos los fármacos o agentes tóxicos anticolinérgicos y las plantas o sus derivados con estos efectos. Entre las causas neurógenas de parálisis acomodativa se encuentran las lesiones que afectan al nervio motor ocular común (III par craneal) en cualquier parte de su recorrido. El diagnóstico diferencial incluye tumores, enfermedades degenerativas, lesiones vasculares, traumatismos y causas infecciosas. Los trastornos sistémicos que pueden provocar deterioro de la acomodación son el botulismo, la difteria, la enfermedad de Wilson, la diabetes mellitus y la sífilis. La pupila tónica de Adie también origina en ocasiones una deficiencia acomodativa después de algunas enfermedades víricas (v. cap. 640). Los defectos aparentes de la acomodación son a veces de origen psicólogo; es frecuente que un niño finja que no puede leer y se compruebe que tiene una agudeza visual y una capacidad para enfocar normales.

*La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).*

## Capítulo 639

# Trastornos de la visión

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

El déficit visual grave (visión corregida inferior a **6/60**) y la ceguera infantiles pueden tener diversas etiologías y deberse a múltiples defectos de cualquier estructura o función a lo largo de las vías visuales (**tabla 639.1**). La incidencia global es de aproximadamente 2,5 casos cada 100.000 niños, siendo mayor en países en vías de desarrollo, recién nacidos de bajo peso y durante el primer año de vida. Las causas más comunes tienen lugar durante los períodos prenatal y perinatal, soliendo afectar a las vías visuales cerebrales, el nervio óptico y la retina. Entre las causas prenatales destacan las enfermedades genéticas autosómicas recessivas (las más frecuentes), autosómicas dominantes y ligadas al cromosoma X, así como la hipoxia y las cromosomopatías. Entre las causas perinatales/neonatales se incluyen trastornos como la retinopatía del prematuro, cuadros hipóxico-isquémicos e infecciones. El déficit visual grave de aparición en niños más mayores puede deberse a tumores del sistema nervioso central o la retina, infecciones, hipoxia-isquemia, traumatismos, enfermedades neurodegenerativas o artritis juvenil idiopática.

## AMBLIOPÍA

Consiste en la disminución de agudeza visual unilateral o bilateral que se produce en niños visualmente inmaduros como resultado de la falta de una imagen nítida proyectada en la retina. La imagen retiniana borrosa puede ser secundaria a una desviación ocular (**ambliopía estrábica**), a un defecto refractivo diferente en ambos ojos (**ambliopía anisometrópica**), a un gran defecto de refracción bilateral (**ambliopía ametrópica**) o a una opacidad de los medios transparentes en el eje visual (**ambliopía por privación**).

En condiciones normales la agudeza visual progresiona con rapidez en la primera infancia. Cualquier factor que dificulte la formación de una imagen retiniana nítida durante esta fase precoz del desarrollo puede producir ambliopía. Este trastorno solo se instaura durante este período crítico del desarrollo, antes de que madure visualmente la corteza, en la primera década de la vida. Cuanto más joven es el niño, mayor riesgo corre de sufrir ambliopía.

El **diagnóstico** de ambliopía se establece cuando una exploración oftalmológica completa demuestra una reducción de agudeza que no puede explicarse por alteraciones orgánicas. Si los antecedentes y la exploración ocular no parecen apoyar este diagnóstico en un niño con mala visión se considerarán otras causas (neurológicas, psicológicas). *La ambliopía suele ser asintomática, lo que puede dificultar su detección hasta que al niño le toque pasar el cribado de la visión, retrasando el diagnóstico hasta la edad escolar.* Esto plantea un problema, ya que la ambliopía es más resistente al tratamiento cuanto mayor es el niño, corrigiéndose más rápidamente en niños pequeños, cuyo sistema visual es más inmaduro. Así, la clave para corregir la ambliopía de forma satisfactoria radica en la detección y el tratamiento precoces.

El **tratamiento** suele consistir inicialmente en eliminar cualquier opacidad de los medios o prescribir las gafas adecuadas, para que pueda formarse una imagen nítida en la retina de ambos ojos. Luego se tapará el ojo sano (terapia de oclusión) o se dificultará su visión mediante gafas (*fogging*) o gotas (terapia de penalización), con el fin de estimular el desarrollo visual en el ojo más afectado. La oclusión puede conseguir una mejoría más rápida de la visión, aunque algunos niños toleran mejor la penalización con atropina. El mejor tratamiento para cada paciente debe elegirse de forma individualizada. Hay que explicar claramente la finalidad del tratamiento y supervisarlo con atención. Para evitar la ambliopía por privación en el ojo mejor es fundamental que el oftalmólogo controle al paciente con oclusión, sobre todo en los niños muy pequeños. En muchos casos hay que tranquilizar y apoyar a la familia durante el tratamiento. Aunque históricamente se consideraba la oclusión a tiempo completo como el mejor método para tratar los casos de ambliopía profunda, diversos estudios prospectivos han demostrado que algunos niños pueden lograr resultados similares con oclusiones a tiempo parcial o con el uso de colirio de atropina. Históricamente se aceptaba que los niños mayores

**Tabla 639.1** Causas de déficit visual grave o ceguera en la infancia

<b>CONGÉNITA</b>	Típos especiales: enfermedad de Dawson, enfermedad de Leigh, síndrome de Bassen-Kornzweig, enfermedad de Refsum Degeneraciones retinianas: retinitis pigmentosa y sus variantes y el tipo congénito de Leber Atrofias ópticas: tipo autosómico recesivo congénito, tipos autosómicos dominantes infantil y congénito, enfermedad de Leber y atrofias asociadas con ataxias hereditarias (de Behr, de Marie y de Sanger-Brown)
Hipoplasia o aplasia del nervio óptico	
Displasia septoóptica	
Coloboma óptico	
Hidrocefalia congénita	
Hidranencefalia	
Porencefalia	
Microcefalia	
Encefalocele, sobre todo occipital	
Anomalía de dondiego de día (síndrome de morning glory)	
Aniridia	
Microftalmia/anoftalmia	
Anomalía de Peters	
Anomalía de Rieger	
Membrana pupilar persistente	
Glaucoma	
Cataratas	
Vítreo primario hiperplásico persistente	
<b>FACOMATOSIS</b>	
Esclerosis tuberosa	
Neurofibromatosis (asociación frecuente con glioma óptico)	
Síndrome de Sturge-Weber	
Enfermedad de von Hippel-Lindau	
<b>TUMORES</b>	
Retinoblastoma	
Glioma óptico	
Meningioma perióptico	
Craneofaringioma	
Glioma cerebral	
Astrocitoma	
Tumores posteriores e intraventriculares complicados con hidrocefalia	
Seudotumor cerebral	
<b>ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS</b>	
Enfermedad cerebral por almacenamiento	
Gangliosidosis, sobre todo la enfermedad de Tay-Sachs, variante de Sandhoff, gangliosidosis generalizada	
Otras lipidosis y lipofuscinosis ceroides, sobre todo enfermedades de comienzo tardío, como las de Jansky-Bielschowsky y la de Batten-Mayou-Spielmeyer-Vogt	
Mucopolisacaridosis, sobre todo los síndromes de Hurler y de Hunter	
Leucodistrofias (enfermedades desmielinizantes), sobre todo la leucodistrofia metacromática y la enfermedad de Canavan	
Esclerosis desmielinizante (enfermedades mielinolíticas), sobre todo la enfermedad de Schilder y la neuromielitis óptica de Devic	
<b>PROCESOS INFECCIOSOS E INFLAMATORIOS</b>	
Encefalitis, sobre todo síndromes de infección prenatal por <i>Toxoplasma gondii</i> , citomegalovirus, virus de la rubéola, <i>Treponema pallidum</i> , virus del herpes simple y virus Zika	
Meningitis, aracnoiditis	
Coriorretinitis	
Endoftalmitis	
Tracoma	
Queratitis	
Uveítis	
Neuritis óptica	
<b>TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS</b>	
Leucemia con afectación del sistema nervioso central	
<b>TRASTORNOS VASCULARES Y CIRCULATORIOS</b>	
Conectivopatías	
Malformaciones arteriovenosas: hemorragia intracerebral, hemorragia subaracnoidea	
Oclusión central de la retina	
Vasculitis retiniana	
<b>TRAUMATISMOS</b>	
Contusión o avulsión de nervios ópticos, quiasma, globo, córnea	
Contusión o laceración cerebral	
Hemorragia intracerebral, subaracnoidea o subdural	
Desprendimiento de retina	
Lesión por láser	
<b>FÁRMACOS Y TÓXICOS</b>	
Quinina	
Etambutol	
Metanol	
Muchos otros	
<b>OTROS</b>	
Retinopatía del prematuro	
Esclerocórnea	
Reacción de conversión	
Osteopetrosis	

Modificada de Kliegman R: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy*, Philadelphia, 1996, WB Saunders.

no respondían al tratamiento de la ambliopía. Los estudios sugieren que se puede mejorar la visión en los niños y adolescentes considerados visualmente maduros con ambliopía, sobre todo de origen refractivo o anisometrópico, si se indica el tratamiento correcto.

## DIPLOPIA

La diplopía o visión doble casi siempre se debe a un mal alineamiento de los ejes visuales. Si la diplopía es de origen binocular desaparece al tapar uno de los ojos. Los niños afectados a menudo guñan, se tapan un ojo con la mano o adoptan posturas anormales de la cabeza (giros o inclinaciones) para aliviar la sensación molesta. Estos comportamientos son importantes indicios de diplopía, sobre todo en niños que aún no hablan. *La aparición de este trastorno en cualquier niño requiere un estudio inmediato, ya que en ocasiones indica un problema serio, como hipertensión intracraneal, un tumor cerebral, una infección (enfermedad de Lyme), migraña, síndrome de Guillain-Barré o un tumor orbital* (fig. 639.1).

La diplopía monocular es el resultado de defectos refractivos, luxaciones del cristalino, cataratas, ojo seco o ciertas alteraciones en los medios transparentes o la mácula. En este tipo de diplopía la oclusión del ojo que no la

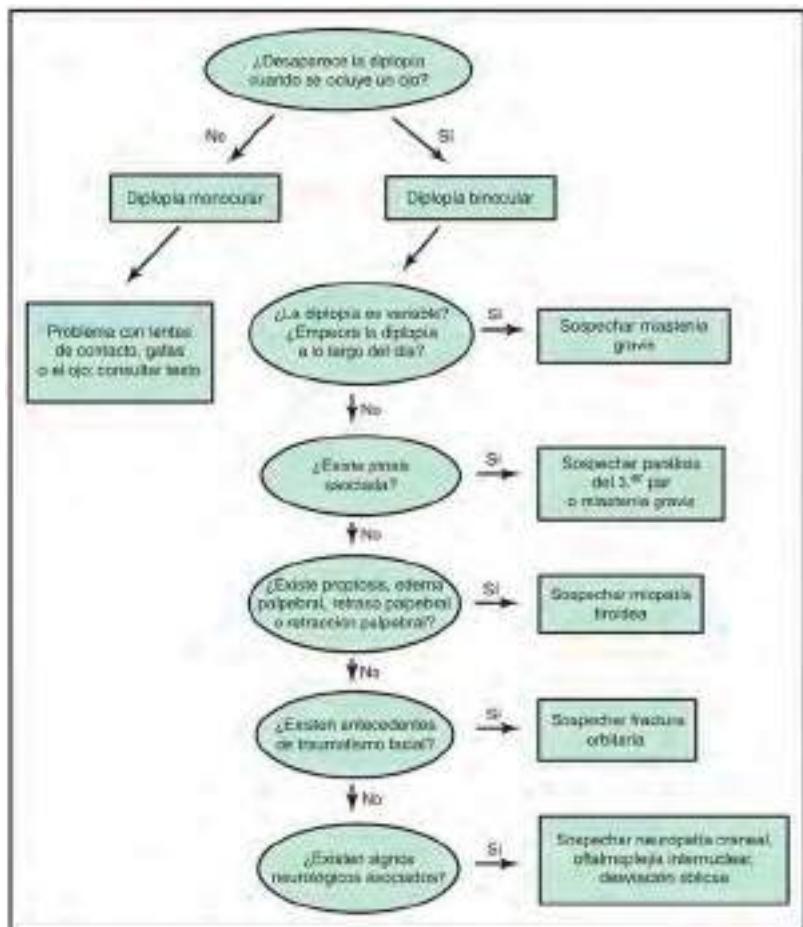
presenta no mejora los síntomas. A menudo la diplopía monocular tiene un origen psicológico.

## SUPRESIÓN

En presencia de un estrabismo se produce diplopía porque se enfoca la misma imagen en dos zonas diferentes de la retina. En el niño visualmente inmaduro ocurre en ocasiones un proceso cortical que elimina la alteración de la visión doble. Este proceso activo se denomina **supresión** y solo tiene lugar en niños. Aunque la supresión elimina el molesto síntoma de la diplopía, es la percepción de una segunda imagen la que actúa como estímulo para mantener los ojos alineados correctamente. Una vez que aparece supresión puede hacerse constante un estrabismo intermitente o recidivar a edades más avanzadas un estrabismo tratado con éxito en la infancia.

## AMAUROSIS

La amaurosis es la ausencia parcial o completa de visión, aunque el término suele reservarse para deterioros profundos, con ceguera total o casi total. Cuando este trastorno existe desde el nacimiento en el diagnóstico diferencial



**Fig. 639.1** Aproximación general a la diplopía. El médico debe distinguir primero la diplopía monocular de la binocular y, en pacientes con diplopía binocular, abordar las 5 preguntas del lado derecho de la figura. Solo entonces el clínico debe identificar qué músculo presenta debilidad, aunque esto no es necesario si ya se sospecha miastenia (por fatiga) o parálisis completa del tercer par (por debilidad de los músculos recto medial, recto superior, recto inferior y oblicuo inferior, con o sin pupila midriática). Las causas poco frecuentes de diplopía y ptosis asociada, que no se presentan en la figura, son el botulismo, la variante de Fisher del síndrome de Guillain-Barré y la regeneración aberrante del tercer par. Las causas poco frecuentes de diplopía y hallazgos orbitarios asociados (p. ej., proptosis) son la fistula carotidocavernosa (que causa un soplo orbital), los tumores orbitarios y el seudotumor orbital. (De McGee S: Evidence-based physical diagnosis, ed 3, Philadelphia, 2012, Elsevier, Fig. 57.1, p. 522.)

deben tenerse en cuenta posibles malformaciones congénitas, lesiones por infecciones, anoxia o hipoxia gestacionales o perinatales, traumatismos perinatales y enfermedades genéticas que pueden afectar al ojo o a las vías visuales. A menudo el motivo de la amaurosis se determina con facilidad mediante una exploración oftalmológica, por ejemplo si hay microftalmía acusada, opacificación corneal, cataratas densas, cicatrices coriorretinianas, defectos maculares, displasia retiniana o hipoplasia intensa del nervio óptico. Otras veces no se detecta una retinopatía en la exploración oftalmológica inicial o bien el defecto no radica en el ojo sino en el cerebro. En tales casos resultan útiles los estudios neuroradiológicos (RM o TC) y electrofisiológicos (electrorretinografía).

La amaurosis que se presenta en un niño con visión previa plantea problemas diferentes. En ausencia de una enfermedad ocular evidente (catarata, coriorretinitis, retinoblastoma, retinitis pigmentosa) deben tenerse en cuenta muchos trastornos neurológicos y sistémicos que pueden afectar a las vías visuales (v. tabla 639.1). La amaurosis de instauración rápida indica en ocasiones encefalopatía (hipertensión), procesos infecciosos o inflamatorios (neuritis óptica), vasculitis, migraña, leucemia, intoxicaciones por fármacos o toxinas, eclampsia o traumatismos. También puede deberse a una enfermedad desmielinizante aguda que afecte a los nervios ópticos, el quiasma o el encéfalo. En algunos casos la pérdida brusca de visión es causada por una hipertensión craneal, una hidrocefalia que progresa con rapidez o por el fallo de una derivación ventricular. El deterioro visual más progresivo sugiere un tumor o una enfermedad neurodegenerativa. En los niños con pérdida progresiva de visión hay que descartar la existencia de un glioma del nervio óptico y el quiasma o de un craneofaringioma.

Las **manifestaciones clínicas** de la pérdida de visión varían según la edad y la capacidad del niño, el modo de instauración, la lateralidad y la gravedad del defecto. En ocasiones el primer indicio de amaurosis en un lactante es el **nistagmo** o el **estrabismo**, pudiendo pasar desapercibido durante cierto tiempo el deterioro visual. En los niños muy pequeños la

timidez, la torpeza o los cambios de conducta pueden ser los primeros indicios. El retraso escolar o la indiferencia por las actividades del colegio son signos habituales en niños mayores. Los niños en edad escolar a menudo intentan disimular su trastorno y, en casos de progresión muy lenta, pueden no darse cuenta de la gravedad del problema; por el contrario, otros niños detectan y comunican muy pronto pequeñas alteraciones en su visión.

Cualquier indicio de pérdida de visión obliga a una revisión oftalmológica a fondo. Para poder evaluar completamente y averiguar la causa de la amaurosis infantil suele ser necesaria una investigación a fondo que incluya exámenes neurológicos, pruebas electrofisiológicas, estudios de neuroimagen y, en ocasiones, análisis metabólicos y genéticos. Además, deben atenderse los problemas educativos, sociales y emocionales que puedan surgir.

## NICTALOPIA

La nictalopía o ceguera nocturna se caracteriza por visión defectuosa cuando disminuye la iluminación. En general se debe a alteraciones de la función de los bastones, sobre todo en el tiempo de adaptación a la oscuridad y en el umbral perceptivo. La ceguera nocturna congénita estacionaria puede heredarse de forma autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al sexo y se asocia en ocasiones con miopía y nistagmo. Puede que al niño le cueste demasiado irse a dormir a una habitación oscura, lo que en ocasiones se confunde con un problema de conducta. La ceguera nocturna progresiva suele indicar una degeneración vitreoretiniana, de la retina o la coroides primaria o secundaria (v. cap. 648); también se asocia con hipovitaminosis A o fármacos retinotóxicos como la quinina.

## TRASTORNOS PSICÓGENOS

Los problemas visuales de origen psicogénico son frecuentes en los niños en edad escolar, en quienes encontramos tanto reacciones de conversión como simulaciones voluntarias. El paciente suele referir una disminución de

agudeza visual en uno o ambos ojos. Otra forma habitual es la contracción del campo visual. En ciertos casos se manifiesta por diplopía o poliopia (v. caps. 35 y 38).

Los datos más importantes para el diagnóstico son las reacciones emocionales poco apropiadas, la gesticulación excesiva, los resultados inconstantes en la exploración y la facilidad de sugestión. Es fundamental realizar una exploración oftalmológica completa para diferenciar entre trastornos visuales orgánicos y funcionales.

Los niños afectados suelen reaccionar bien si se les tranquiliza y se les sugestiona de manera positiva. Ciertos casos requieren atención por especialistas de la salud mental. En cualquier caso, hay que apoyar al paciente y evitar los castigos.

### DISLEXIA

Se trata de la incapacidad para leer de forma correcta a pesar de tener un nivel intelectual normal (v. cap. 50). A menudo se habla indistintamente de *dislexia* o *discapacidad lectora*. La mayoría de los disléxicos también tiene problemas en la escritura. La dislexia es un trastorno primario de la lectura que debe diferenciarse de los problemas secundarios a una discapacidad intelectual, carencias ambientales o educativas y enfermedades físicas sistémicas u otras enfermedades orgánicas cerebrales u oculares. Como no hay ninguna prueba estándar para la dislexia el diagnóstico suele hacerse mediante la comparación de la capacidad lectora con la inteligencia y el nivel de lectura esperable. La dislexia es un trastorno del lenguaje que no se asocia con defectos oculares o de agudeza visual ni con problemas de motilidad o alineamiento ocular. Aunque se recomienda una exploración oftalmológica en todos los niños con dificultades para la lectura con el fin de diagnosticar y corregir cualquier problema de visión asociado, como defecto refractivo, ambliopía o estrabismo, el tratamiento oftalmológico no consigue mejorar la dislexia del desarrollo (v. cap. 50).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.



**Fig. 640.1** Aniridia parcial en un sujeto con un linaje autosómico dominante. (De Hoyt CS, Taylor D, editors: *Pediatric ophthalmology and strabismus*, ed 4, Philadelphia, 2013, Elsevier Saunders, Fig. 32.22, p. 304.)



**Fig. 640.2** Coloboma («pupila en ojo de cerradura»). (De Hoyt CS, Taylor D, editors: *Pediatric ophthalmology and strabismus*, ed 4, Philadelphia, 2013, Elsevier Saunders, Fig. 38.11, p. 372.)

## Capítulo 640

# Anomalías de la pupila y el iris

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

### ANIRIDIA

El término *aniridia* no es correcto porque suele existir tejido iridiano, aunque sea hipoplásico (fig. 640.1). Dos tercios de los casos se heredan de modo autosómico dominante con un alto grado de penetrancia. El otro tercio corresponde a casos esporádicos atribuibles a mutaciones nuevas. La enfermedad es bilateral en el 98% de los pacientes con independencia del modo de transmisión y aparece en aproximadamente 1 de cada 50.000 individuos. La causa consiste en la mutación del gen *PAX6* en la región cromosómica 11p13 y, por tanto, un mayor riesgo de tumor de Wilms.

La aniridia es un trastorno panocular, no un problema aislado del iris. Con frecuencia existe hipoplasia macular y del nervio óptico que originan visión reducida y nistagmo sensorial. La agudeza visual es aproximadamente 20/200 en la mayoría de los pacientes, aunque en ocasiones puede ser mejor. A menudo se encuentran otras malformaciones oculares que afectan a la córnea o el cristalino. La córnea puede ser pequeña y a veces se forma un infiltrado celular (pannus) en las capas superficiales de la periferia corneal, que se manifiesta clínicamente por una opacificación grisácea. Las anomalías del cristalino incluyen formación de cataratas y luxación total o parcial. Hasta el 75% de los sujetos con aniridia padecerá **glaucoma**.

Una quinta parte de los pacientes con aniridia esporádica desarrollará **un tumor de Wilms** (v. cap. 526.1). El gen de la aniridia se relaciona muy estrechamente con el gen del tumor de Wilms; la asociación se debe a delecciones en esta región. Es especialmente interesante la asociación de aniridia, malformaciones genitourinarias, discapacidad intelectual y una delección parcial en el brazo corto del cromosoma 11. Entre los sujetos afectados es más habitual la aparición de un tumor de Wilms. Se cree que solo los pacientes con aniridia esporádica presentan riesgo de desarrollar un tumor de Wilms, aunque también se ha observado en un paciente con aniridia familiar.

El tumor de Wilms suele aparecer antes del quinto año de vida, por lo que debe realizarse un cribado mediante ecografía renal en estos niños cada 3-6 meses hasta que cumplan los 5 años, en caso de presentar una delección en la región 11p13 y, por tanto, un mayor riesgo de tumor de Wilms.

### COLOBOMA DE IRIS

Un **coloboma** es el defecto formado por el cierre incompleto de la hendidura embrionaria. Consiste en un defecto del desarrollo que puede presentarse como un defecto sectorial del iris, un agujero en su parénquima o una muesca en el borde pupilar (fig. 640.2). Los colobomas simples se transmiten a menudo de forma autosómica dominante y en ocasiones ocurren aislados o asociados con otras anomalías y síndromes, entre los que se encuentran el síndrome CHARGE, el síndrome de ojo de gato, el síndrome de Glotz, el síndrome de Walker Warburg, la trisomía 13, la trisomía 18, el síndrome de Riger, el síndrome de coloboma de iris y microftalmia colobomatosa congénita y el síndrome de atresia anal, así como diversos síndromes de delección (4p, 13q, 2q31.1, 15q24). Debido a la localización anatómica de la hendidura embrionaria, el coloboma de iris siempre se localiza en la parte inferior, de manera que el iris adopta un aspecto de ojo de cerradura. El coloboma del iris puede ser la única manifestación externa de un coloboma más extenso que afecte también al fondo de ojo y al nervio óptico; en estos casos la visión puede estar gravemente afectada. Por tanto, todos los niños con coloboma del iris deben someterse a una exploración oftalmológica completa.

### MICROCORIA

La microcoria (miosis congénita) se presenta como una pupila pequeña que no reacciona a la luz ni a la acomodación y que se dilata poco o nada con midriáticos. Puede ser unilateral o bilateral. En los casos bilaterales el grado de miosis puede diferir entre ambos ojos. El globo ocular puede ser por lo demás normal o mostrar otras anomalías del segmento anterior.

La microcoria congénita suele transmitirse con un patrón autosómico dominante, aunque también aparece de forma esporádica.

### MIDRIASIS CONGÉNITA

En este trastorno la pupila está dilatada, no se contrae apenas con la luz o la mirada cercana y responde mínimamente a los agentes mióticos. El iris es por lo demás normal y los niños afectados suelen estar sanos. Hay que descartar traumatismos, midriasis farmacológica o trastornos neurológicos. Muchos casos aparentes de midriasis congénita muestran anomalías estructurales en el iris central y se consideran una forma de aniridia.

### DISCORIA Y CORECTOPIA

Se habla de discoria cuando la pupila tiene una forma anormal y de corectopia cuando tiene una posición anormal. Pueden ocurrir simultáneamente o aisladamente de forma congénita o adquirida.

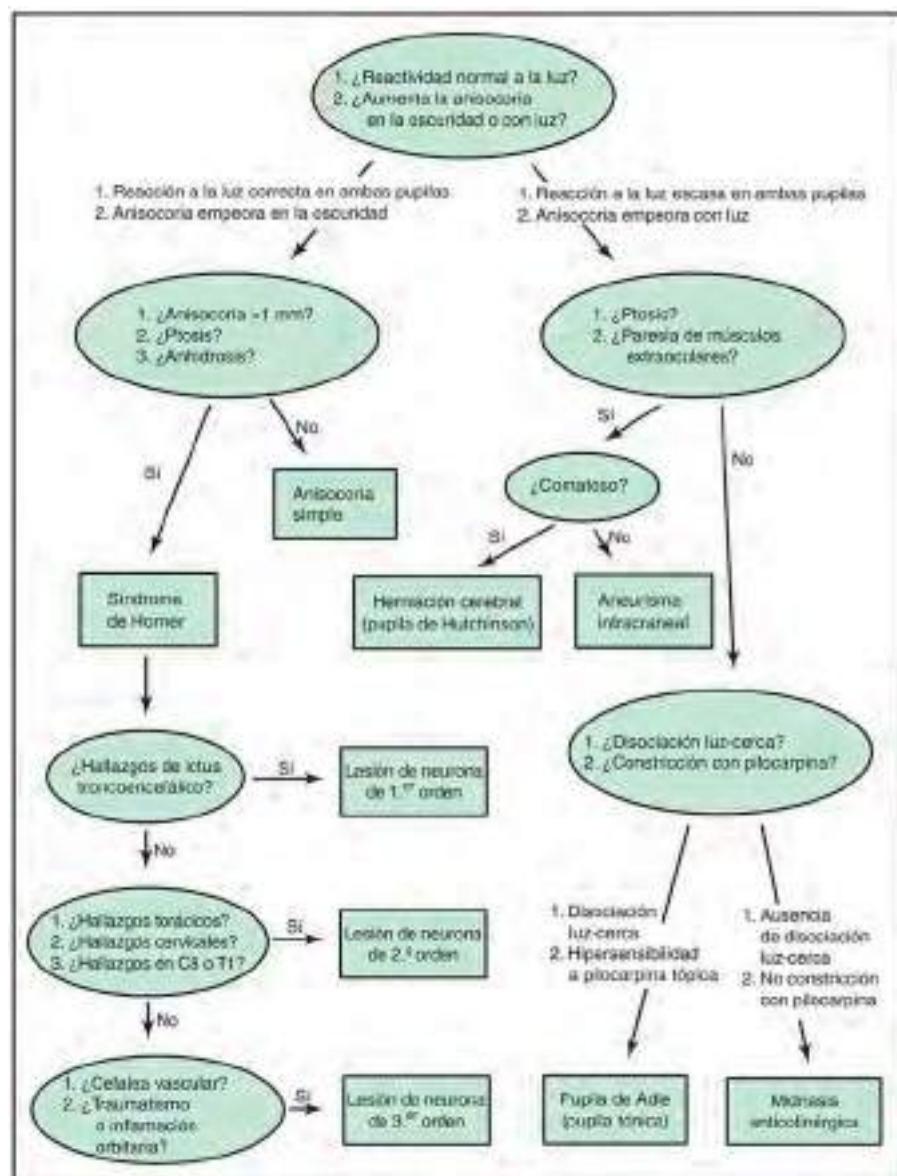
La **corectopia congénita** suele ser bilateral y simétrica, y rara vez se trata de una anomalía aislada, ya que va acompañada de luxación del cristalino (ectopia del cristalino y la pupila). Ambas estructuras suelen estar desplazadas en direcciones opuestas. La **ectopia de cristalino y pupila** se hereda con patrón autosómico recesivo y es frecuente la consanguinidad. Se asocia a mutaciones en *ADAMTSL4*, que codifica una glucoproteína secretada

en muchas partes del ojo y que se une a las microfibrillas de fibrilina-1, acelerando la biogénesis de dichas microfibrillas.

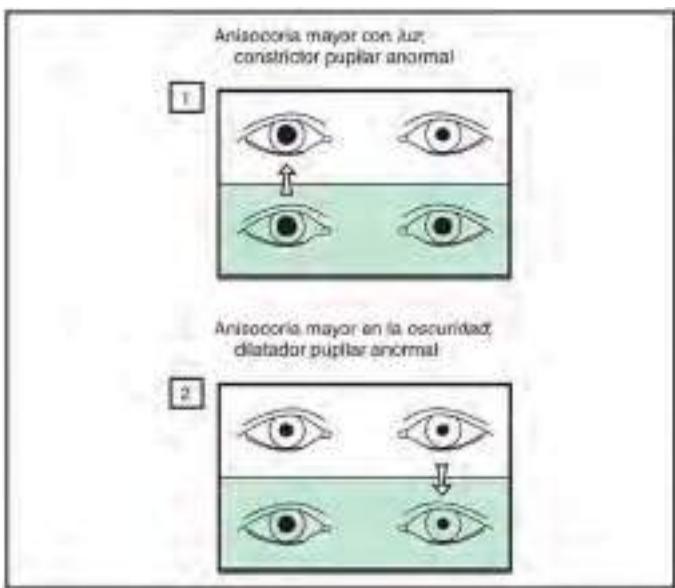
Cuando es adquirida, la alteración pupilar suele deberse a traumatismos o inflamación intraocular. El prolapse del iris tras una perforación ocular produce un pico pupilar que apunta a la herida. Las sinequias posteriores (adherencias del iris al cristalino) son frecuentes en las inflamaciones del segmento anterior de cualquier causa.

### ANISOCORIA

La anisocoria consiste en la diferencia de tamaño entre ambas pupilas. Puede deberse a trastornos locales o neurológicos. Por regla general, si la desigualdad es más acusada con iluminación brillante o en la mirada de cerca existe un defecto en la contracción pupilar y la pupila mayor es la anormal. Si la anisocoria aumenta con iluminación tenue existe un defecto de dilatación y la pupila más miótica es la patológica ([figs. 640.3](#) y [640.4](#)). Las causas neurológicas de anisocoria (lesiones parasimpáticas o simpáticas) deben diferenciarse de problemas locales como sinequias (adherencias), defectos congénitos del iris (colobomas, aniridia) y efectos farmacológicos. El **síndrome de Horner** es una importante causa de anisocoria (v. más adelante). Puede haber una anisocoria central aislada en niños por lo demás sanos.



**Fig. 640.3 Abordaje de la anisocoria.** Las primeras 2 preguntas (¿Hay una reacción normal a la luz? ¿Aumenta la anisocoria en la oscuridad o con luz?) distinguen los problemas con el músculo dilatador pupilar (es decir, síndrome de Horner, anisocoria simple; *lado izquierdo de la figura*) de los problemas con el músculo constrictor pupilar (es decir, tercer nervio craneal, iris; *lado derecho de la figura*). Otras dos pruebas distinguen el síndrome de Horner de la anisocoria simple: la prueba de la cocaína y el retraso del dilatador pupilar (es decir, la pupila se dilata lentamente en la oscuridad, documentado a través de fotografías). (De Czarniecki JSC, Pilley SFJ, Thompson HS: The analysis of anisocoria: the use of photography in the clinical evaluation of unequal pupils. Can J Ophthalmol 14:297-302, 1979; y Thompson HS, Pilley SFJ: Unequal pupils: a flow chart for sorting out the anisocorias. Surv Ophthalmol 21[1]:45-48, 1976.)



**Fig. 640.4** El paciente 1 (arriba) tiene una anisocoria más pronunciada en la luz que en la oscuridad, lo que indica que el constrictor pupilar de la pupila más dilatada es anormal (es decir, no se contrae en la luz, flecha). El paciente 2 tiene una anisocoria más prominente en la oscuridad que en la luz, lo que indica que el dilatador pupilar de la pupila más pequeña es anormal (es decir, no se dilata en la oscuridad, flecha). El diagnóstico en el paciente 1 (constrictor pupilar anormal) podría ser una parálisis del tercer nervio, pupila tónica, midriasis farmacológica o un trastorno del iris. El diagnóstico en el paciente 2 (dilatador pupilar anormal) puede ser síndrome de Horner o anisocoria simple. En el paciente 2, ambas pupilas reaccionarán a la luz, mientras que la pupila más dilatada del paciente 1, no reacciona bien a la luz. (De McGee S: Evidence-based physical diagnosis, ed 3, Philadelphia, 2012, Elsevier/Saunders, Fig. 20.4, p. 170.)

### PUPILA FIJA Y DILATADA

El diagnóstico diferencial de la midriasis arreactiva incluye la oftalmoplejía interna por una lesión central o periférica, la pupila de Hutchinson por herniación transtentorial, la pupila tónica, el bloqueo farmacológico y la iridoplejía secundaria a traumatismo ocular (v. fig. 640.3).

La causa más común de midriasis arreactiva es la instilación intencionada o accidental de un agente ciclopélico, sobre todo atropina y sustancias similares. Las lesiones centrales, como el pinealoma, causan en ocasiones oftalmoplejía interna en niños. Como la superficie externa del nervio motor ocular común transporta las fibras responsables de la contracción pupilar, la compresión de este nervio en su trayecto intracranal puede ocasionar oftalmoplejía interna, incluso antes de que aparezcan ptosis o defectos de la motilidad ocular. Aunque la migraña oftalmoplégica es una causa frecuente de parálisis del tercer par con afectación pupilar en niños, también debe tenerse en cuenta el aneurisma intracranial en el diagnóstico diferencial. La pupila inflada de la herniación transtentorial por hipertensión craneal suele ser unilateral y ocurrir en pacientes graves. La prueba de la pilocarpina sirve para diferenciar la iridoplejía neurológica del bloqueo farmacológico. En el primer caso la pupila dilatada se contrae al cabo de unos minutos de instilar 1-2 gotas de pilocarpina al 0,5-1%; si la pupila se ha dilatado con atropina la pilocarpina no producirá ningún efecto. Como la pilocarpina es un fármaco de acción prolongada no debe emplearse en situaciones agudas en las que deban vigilarse estrechamente los signos pupilares. Debido a la respuesta consensual de la pupila a la luz ni siquiera la ceguera completa de un ojo causará una dilatación pupilar unilateral.

### PUPILA TÓNICA

Se trata típicamente de una pupila dilatada que reacciona mal a la luz (la respuesta puede ser muy lenta o prácticamente nula), responde poco y con lentitud a la acomodación y se vuelve a dilatar de forma lenta y tónica. Estas características se explican por la hipersensibilidad colinérgica del esfínter tras

una desnervación periférica (posganglionar) con reinervación imperfecta. Un aspecto típico de la pupila tónica es la sensibilidad a agentes colinérgicos diluidos. La instilación de pilocarpina al 0,125% produce una contracción significativa de la pupila afectada sin apenas variaciones en la otra pupila. Este trastorno suele ser unilateral.

Puede aparecer una pupila tónica tras la fase aguda de una iridoplejía parcial o completa. También se produce por traumatismos oculares u orbitarios, o se asocia a intoxicaciones o infecciones. La pupila tónica es poco habitual en la niñez y se debe en general a procesos infecciosos (sobre todo síndromes víricos) o traumatismos. Los lactantes y niños con disautonomía familiar (síndrome de Riley-Day) también pueden presentar signos de pupila tónica, aunque se ha cuestionado la importancia de este hallazgo. Asimismo, se ha descrito pupila tónica en niños pequeños con enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. La asociación de pupila tónica con disminución de los reflejos tendinosos profundos en mujeres jóvenes se denomina **síndrome de Adie**.

El **síndrome de Ross** es similar al síndrome de Adie y asocia disminución de los reflejos tendinosos profundos e hipohidrosis.

### PUPILA DE MARCUS GUNN

El **defecto pupilar aferente relativo** (pupila de Marcus Gunn) indica un problema de conducción aferente asimétrico *anterior al quiasma*. Se pone de manifiesto mediante la prueba de la luz alternante, que permite comparar las respuestas pupilares directas y consensuadas en ambos ojos (fig. 640.5). Mientras los pacientes fijan la vista en un objeto lejano (para controlar la acomodación) se dirige una luz brillante de forma alternativa a cada ojo. En presencia de una lesión aferente estarán disminuidas la reacción fotomotora directa en el ojo afectado y la consensuada en el otro ojo. Cuando se mueve la luz al ojo mejor o sano ambas pupilas reaccionan de manera normal (se contraen). Al volver a iluminar el ojo afectado ambas pupilas se dilatarán parcialmente, reflejando el defecto de conducción. Se trata de una prueba muy sensible y útil para detectar enfermedades del nervio óptico y la retina, aunque solo es anormal si hay una diferencia «relativa» entre las propiedades conductoras de los nervios ópticos. Por tanto, los pacientes con neuropatías ópticas bilaterales y simétricas no presentarán defecto pupilar aferente. En algunos niños con ambliopía puede encontrarse un leve defecto aferente relativo.

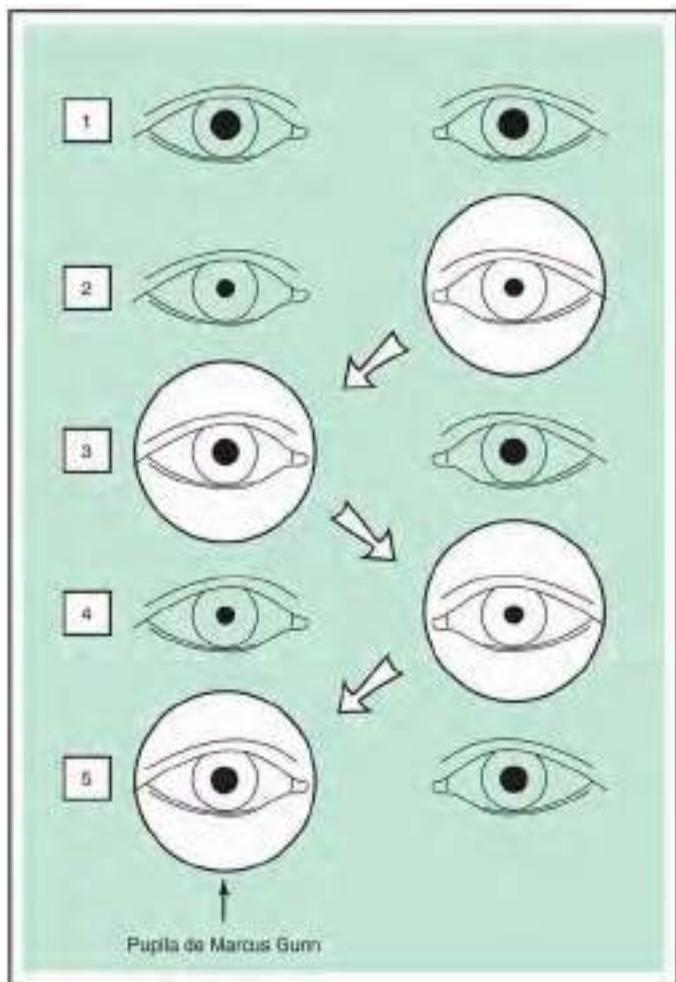
### SÍNDROME DE HORNER

Los principales signos de parálisis oculosimpática (síndrome de Horner) son miosis, ptosis leve y enoftalmos aparente ipsilaterales, con discreta elevación del párpado inferior en el lado afectado debido a la ptosis. Los pacientes también presentan a veces menor sudoración facial, aumento de la amplitud de acomodación y descenso transitorio de la presión intraocular. Si la parálisis de las fibras simpáticas oculares se produce antes de los 2 años de edad puede ocurrir una heterocromía de iris con hipopigmentación en el lado afectado (fig. 640.6).

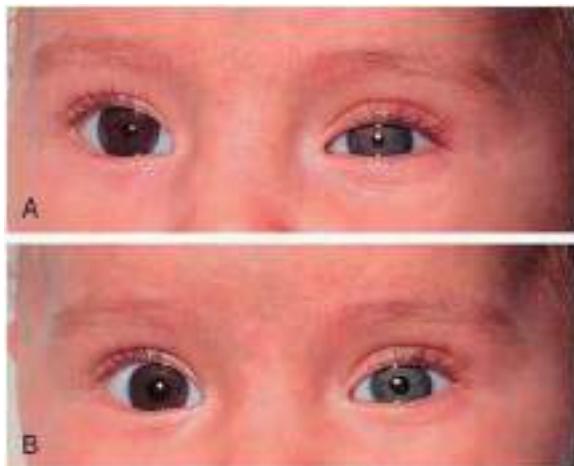
La parálisis oculosimpática puede deberse a lesiones (tumores, traumatismos, infartos) del mesencéfalo, el tronco del encéfalo, la médula espinal superior, el cuello, la fosa craneal media o la órbita. La parálisis oculosimpática congénita, a menudo asociada con **parálisis braquial de Klumpke**, es relativamente frecuente, aunque los signos oculares, sobre todo la anisocoria, pueden pasar desapercibidos durante años. También hay casos de síndrome de Horner en niños sometidos a cirugía torácica. El síndrome de Horner congénito se asocia también con anomalías vertebrales y quistes enterogénicos. En algunos bebés y niños el síndrome de Horner es el signo de presentación de un tumor mediastínico o cervical, sobre todo un neuroblastoma. También pueden existir causas menos frecuentes de síndrome de Horner, como lesiones vasculares, durante la infancia. En muchos casos no es posible identificar la causa del síndrome de Horner congénito. De forma esporádica este trastorno puede tener una asociación familiar.

Cuando no esté clara la causa del síndrome de Horner se deben realizar estudios como pruebas de imagen craneales, cervicales y torácicas, así como la determinación de catecolaminas en orina de 24 horas. En ocasiones es útil la observación de fotografías e informes antiguos para establecer la edad de comienzo del síndrome de Horner.

La prueba de la cocaína sirve para diagnosticar la parálisis oculosimpática; una pupila normal se dilatará a los 20-45 minutos de la instilación de 1-2 gotas de cocaína al 4%, mientras que la pupila miótica en la parálisis oculosimpática se dilatará poco o nada. En algunos casos existe una hipersensibilidad por desnervación a la fenilefrina diluida; 1-2 gotas de una solución al 1% hará que se dilate la pupila afectada, pero no la normal. Por otra parte, la instilación de hidrobromuro de hidroxianfetamina al 1% dilatará la pupila solo en caso de que la neurona simpática posganglionar esté intacta.



**Fig. 640.5** Defecto pupilar aferente relativo (pupila de Marcus Gunn). La figura muestra a un paciente con un nervio óptico derecho anormal. Bajo la iluminación normal de la habitación (fila 1), las pupilas son simétricas. Durante la prueba de la linterna oscilante, las pupilas se contraen cuando se ilumina el ojo normal (filas 2 y 4), pero se dilatan cuando se ilumina el ojo anormal (filas 3 y 5). Aunque ambas pupilas se contraen o se dilatan simultáneamente, el explorador generalmente se centra solo en la pupila iluminada. La pupila que se dilata durante la prueba de linterna oscilante presenta el «defecto pupilar aferente relativo» y se denomina pupila de Marcus Gunn. (De McGee S: Evidence-based physical diagnosis, ed 3, Philadelphia, 2012, Elsevier/Saunders, Fig. 20.2, p. 165.)



**Fig. 640.6** Síndrome de Horner congénito izquierdo, en el que se observa ptosis palpebral superior e inferior y heterocromía de iris, siendo el ojo afectado el de color más claro. Bajo una luz intensa (A) y a oscuras (B). (De Hoyt CS, Taylor D, editors: Pediatric ophthalmology and strabismus, ed 4, Philadelphia, 2013, Elsevier Saunders, Fig. 63.9, p. 661.)

## MEMBRANA PUPILAR PERSISTENTE

La involución de la membrana pupilar y la cápsula vascular anterior del cristalino suele completarse durante el quinto o sexto mes de desarrollo fetal. Es frecuente observar algunos vestigios de membrana pupilar en los recién nacidos, sobre todo prematuros. Estas membranas son bandas no pigmentadas de vasos obliterados que cruzan la pupila y pueden anclararse de manera secundaria en el cristalino o la córnea. Estos vestigios tienden a atrofiarse con el tiempo y no suelen representar problema alguno. No obstante, en algunos casos queda una cantidad considerable de este tejido que tapa la pupila y dificulta la visión. En casos raros los elementos vasculares son permeables y su rotura puede causar hipema.

Hay que plantearse el tratamiento para evitar la ambliopía en bebés con una membrana pupilar persistente tan extensa que dificulte la visión en los primeros meses de vida. En algunos casos es suficiente una terapia con midriáticos y oclusión, pero en otros debe recurrirse a la cirugía para lograr una abertura pupilar suficiente.

## HETEROCROMÍA

En la heterocromía los iris son de diferente color (heterocromía iridum) o bien una porción de un iris presenta un color diferente del resto (heterocromia iridis). La heterocromía aislada puede heredarse con patrón autosómico dominante. La heterocromía congénita en ocasiones forma parte del síndrome de Waardenburg, un trastorno autosómico dominante caracterizado principalmente por desplazamiento lateral de los cantos internos y los puntos lagrimales, alteraciones pigmentarias (en general un mechón blanco central y parches cutáneos de hipopigmentación) e hipoacusia. También puede haber cambio del color del iris por traumatismos, hemorragias, inflamación intraocular (iritociclitis, uveítis), tumores intraoculares (sobre todo retinoblastoma), la presencia de un cuerpo extraño intraocular, glaucoma, atrofia de iris, parálisis oculosimpática (síndrome de Horner), melanosis ocular, cirugía intraocular previa y ciertos fármacos para el tratamiento del glaucoma.

## OTRAS LESIONES DEL IRIS

Los nódulos bien definidos del iris, o **nódulos de Lisch**, son frecuentes en los pacientes con neurofibromatosis (v. cap. 614.1). Representan hamartomas melanocíticos del iris y varían desde áreas pigmentadas poco elevadas hasta excreencias esféricas prominentes. Los nódulos no interfieren con la visión. Los nódulos de Lisch se encuentran en el 92-100% de los individuos con neurofibromatosis mayores de 5 años y su identificación con la lámpara de hendidura ayuda a completar los criterios para confirmar el diagnóstico de esta enfermedad.

## REACCIÓN PUPILAR PARADÓJICA

Algunos niños muestran una contracción paradójica de la pupila en la oscuridad. Al apagar la luz se produce una rápida contracción inicial, pero luego las pupilas se van dilatando con lentitud. La respuesta a la estimulación luminosa directa y el reflejo de proximidad son normales. No se conoce bien el mecanismo, pero la contracción pupilar paradójica en penumbra podría deberse a anomalías retinianas o del nervio óptico. Este fenómeno se ha observado en niños con ceguera nocturna estacionaria congénita, albinismo, retinitis pigmentosa, amaurosis congénita de Leber y enfermedad de Best. También se ha descrito en pacientes con anomalías del nervio óptico, neuritis óptica, atrofia óptica y, posiblemente, en ambliopes. Por ello, los niños que presenten una contracción paradójica de la pupila a la oscuridad deben ser sometidos a una exploración oftalmológica minuciosa.



**Fig. 640.7 Reflejo rojo.** Reflejo rojo normal en el ojo izquierdo y reflejo blanco en el ojo derecho. En este paciente se diagnosticó más tarde un retinoblastoma en el ojo derecho. (De Martin RJ, Fanaroff AA, Walsch MC editors: Fanaroff & Martin's neonatal-perinatal medicine, ed 10, Vol 2, Philadelphia, 2015, Elsevier/Saunders, Fig. 103.7, p. 1739.)

En la leucemia (v. cap. 522) puede haber infiltración del iris, a veces con **hipopión** o acumulación de leucocitos en la cámara anterior que puede anunciar una recidiva o la afectación del sistema nervioso central.

El **xantogranuloma juvenil** (nevoxantoendoteloma; v. cap. 690) del ojo se presenta como una masa o placa carnosa de color amarillento en el iris, en general asociada con **hipema** espontáneo (hemorragia en la cámara anterior), glaucoma o enrojecimiento ocular con signos de uveítis. En todos los lactantes o niños con hipema espontáneo deben buscarse lesiones cutáneas de xantogranuloma. En muchos casos la lesión ocular responde a los corticoides tópicos.

### LEUCOCORIA

Consiste en la presencia de una pupila blanca, también llamada reflejo de ojo de gato. Los principales diagnósticos que hay que descartar en cualquier niño con leucocoria son la catarata, el vítreo primario hiperplásico persistente, la retinopatía del prematuro cicatricial, el desprendimiento de retina, la retinosquisis, la granulomatosis por larvas y el retinoblastoma (fig. 640.7). También deben tenerse en cuenta la endoftalmalmitis, la hemorragia vítreo organizada, la oftalmopatía leucémica, la retinopatía exudativa (como en la enfermedad de Coats) y otras enfermedades menos frecuentes, como el meduloeptelioma, la gliosis retiniana masiva, el seudotumor retiniano de la enfermedad de Norrie, el llamado seudoglioma del síndrome de Bloch-Sulzberger, la displasia retiniana y las lesiones retinianas de las facomatosis. También puede haber un reflejo blanco en los colobomas del fondo de ojo, las cicatrices coriorretinianas grandes y la mielinización ectópica de las fibras nerviosas de la retina. *La leucocoria debe ser derivada de manera inmediata al oftalmólogo para un estudio completo.*

A menudo se llega al diagnóstico mediante una exploración directa del ojo con oftalmoscopia y biomicroscopia. También pueden ser útiles la ecografía y las pruebas radiológicas. En ocasiones solo se alcanza el diagnóstico mediante el estudio anatopatológico.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

tratamiento precoces son fundamentales para evitar el deterioro visual permanente. De los niños con estrabismo el 30-50% sufre ambliopía. La restauración del alineamiento correcto del eje visual debe lograrse en fases tempranas del desarrollo visual para que estos niños adquieran una visión binocular normal. El término estrabismo significa «desviar la mirada o mirar torcido». Hay muchos términos relacionados que conviene conocer.

La **ortoforia** es el estado de equilibrio ocular perfecto, en el que el aparato oculomotor consigue que los ojos estén coordinados y alineados en todas las posiciones de la mirada para cualquier distancia. Incluso cuando se interrumpe la fusión, como al ocluir un ojo, los individuos ortofóricos mantienen un alineamiento perfecto. La ortoforia es infrecuente, porque la mayoría de los sujetos tienen una pequeña desviación latente (heteroforia).

La **heteroforia** es la tendencia latente a desviar un ojo. Esta desviación latente se controla en general gracias a los mecanismos fusionales que mantienen la visión binocular y evitan la diplopía. El ojo se desvía sólo en ciertas circunstancias, como fatiga, enfermedad y estrés, o en las pruebas que impiden la fusión normal (como cuando se tapa un ojo). Si el grado de heteroforia es grande puede originar síntomas molestos, como diplopía transitoria (visión doble), cefaleas o astenopía (fatiga visual). Es habitual encontrar en los individuos normales cierto grado de heteroforia que suele ser asintomática.

La **heterotropia** es el desalineamiento ocular constante. Se produce por la incapacidad de los mecanismos fusionales para controlar la desviación. Las tropias pueden ser unilaterales o alternantes de un ojo a otro, en función de cada paciente. En la tropia alternante no hay preferencia para fijar con uno u otro ojo: los dos se desvían con igual frecuencia. La visión suele ser normal en ambos ojos porque se usan alternativamente. La tropia unilateral es una situación más grave porque es siempre un ojo el desviado. El ojo no desviado se convierte en dominante, por lo que el otro puede sufrir pérdida de visión o ambliopía.

En el estrabismo es frecuente describir el tipo de desviación, ya que esto orienta sobre las causas y las posibilidades terapéuticas. Los prefijos *endo-*, *exo-*, *hiper-* e *hipo-* se añaden a los términos *foria* y *tropia* para definir el tipo de desviación. Las endoforias y las endotropias son desviaciones hacia dentro o convergentes, mientras que en las exoforias y extropias los ojos se desvían hacia fuera o divergen. En las hiperdesviaciones e hipodesviaciones el ojo se desvía hacia arriba o abajo, respectivamente. En casos de estrabismo unilateral se puede incluir el ojo desviado en la descripción (p. ej., endotropia izquierda).

### Diagnóstico

Se pueden usar muchas técnicas diagnósticas para valorar el alineamiento y los movimientos de los ojos en los casos de estrabismo. En el niño con estrabismo o cualquier otro trastorno ocular es obligatorio determinar la agudeza visual. La disminución de visión en un ojo requiere descartar un estrabismo u otras anomalías, que podrían pasarse por alto en una exploración superficial. Incluso las desviaciones estrábicas de pocos grados de magnitud, inapreciables a simple vista, producen en ocasiones ambliopía y una pérdida de visión importante.

Las pruebas de los reflejos luminosos corneales son quizás las más rápidas y fáciles en el diagnóstico del estrabismo. Resultan especialmente útiles en niños que no colaboran o con mala fijación ocular. Para realizar la **prueba de los reflejos corneales de Hirschberg** el examinador proyecta una luz sobre la córnea de ambos ojos de manera simultánea mientras el niño mira hacia ella. Se compara entonces la situación del reflejo luminoso en la córnea de cada ojo. Si los ojos están alineados los reflejos son simétricos y, debido a la relación entre la córnea y la mácula, ligeramente nasales al centro de la pupila. Si existe estrabismo el reflejo es asimétrico y se ve descentrado en un ojo. El método de Krimsky se basa en colocar prismas delante de uno o ambos ojos para alinear los reflejos luminosos corneales. La potencia del prisma necesario para alinearlos indica el grado de desviación. Aunque se trata de una prueba rutinaria sencilla, el estudio de los reflejos luminosos corneales puede pasar por alto un estrabismo de ángulo pequeño o intermitente.

Las **pruebas de oclusión** (*cover tests*) para el estrabismo requieren la atención y colaboración del niño, una movilidad ocular adecuada y una visión razonablemente buena en los dos ojos (fig. 641.1). Si falla cualquiera de estas condiciones los resultados de estas pruebas pueden no ser válidos. Estas pruebas incluyen la de tapar-des tapar (*cover-uncover*) y la de oclusión alternante. En la primera de ellas el niño mira un objeto alejado, preferiblemente a 6 m. En los pacientes mayores de 3 años suele recurrirse a una escala de optotipos, mientras que para los niños más pequeños se emplea un juguete de colores vivos o que emita ruido y llame su atención. Mientras el niño mira el objeto de fijación el examinador le tapa un ojo y observa el

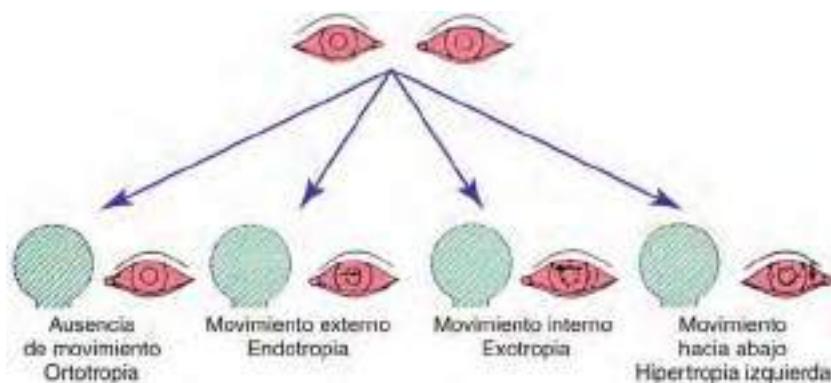
## Capítulo 641

# Trastornos del movimiento y alineamiento oculares

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

### ESTRABISMO

El estrabismo o desalineamiento de los ojos es uno de los problemas oftalmológicos más frecuentes en niños y afecta aproximadamente al 4% de los menores de 6 años. Este trastorno puede producir pérdida de visión (ambliopía) y tener efectos psicológicos importantes. La detección y el



**Fig. 641.1** Prueba de oclusión. En cada caso, el oclusor se coloca sobre el ojo derecho, mientras el paciente fija su mirada en un punto de fijación y el examinador observa el movimiento del ojo izquierdo del paciente. Si el ojo izquierdo no está alineado, tendrá que moverse para mirar el punto de fijación. Si no hay movimiento del ojo izquierdo, la prueba debe repetirse ocluyendo el ojo izquierdo y observando el movimiento del ojo derecho. (De Kliegman RM, Lye PS, Bordini BJ, Toth H, Basel D, editors: Nelson pediatric symptom-based diagnosis, Philadelphia, 2018, Elsevier, Fig. 32.6, p. 567.)

movimiento del otro. Si no ocurre ningún movimiento, no hay desviación de ese ojo. Después de examinar un ojo se repite la prueba para el otro. En la prueba de oclusión alternante, el examinador tapa y destapa cada ojo con rapidez, pasando de un lado a otro. Si el niño tiene cualquier desviación ocular, el ojo se mueve rápidamente al pasar el oclusor al otro ojo. Tanto la prueba de tapar-destapar como la de oclusión alternante deben realizarse para cerca y lejos, con y sin gafas. La prueba de tapar-destapar diferencia tropias o desviaciones manifiestas de las desviaciones latentes o **forias**.

### Manifestaciones clínicas y tratamiento

La clasificación etiológica del estrabismo es compleja y debe distinguirse el tipo de desviación según la causa, y existen formas concomitantes e incomitantes.

#### Estrabismo concomitante

Es el tipo más habitual. No suele haber defectos en los músculos extraoculares. El grado de desviación es más o menos constante en las diversas posiciones de la mirada.

El **seudoestrabismo** (seudoendotropia) es uno de los motivos de consulta pediátrica más frecuente en lactantes. Se caracteriza por un estrabismo aparente, aunque los ejes visuales están alineados de manera correcta. Este aspecto se debe a un puente nasal ancho y plano, a pliegues epicantales prominentes o a una distancia interpupilar estrecha. El observador ve en la zona nasal menos esclerótica blanca de lo normal y el ojo parece estar desviado hacia la nariz, sobre todo cuando el niño mira de lado. Los padres a menudo refieren que cuando su hijo mira de lado el ojo se le esconde. La seudoendotropia puede diferenciarse del verdadero estrabismo porque los reflejos luminosos corneales son simétricos en ambos ojos y la prueba de tapar-destapar no detecta movimiento de refijación. Una vez confirmada la seudoendotropia hay que tranquilizar a los padres y explicarles que se corregirá con el tiempo, porque, al crecer el niño, el puente nasal se hace más prominente y desplaza los pliegues epicantales, con lo que la esclerótica nasal se equipara a la cantidad visible en la parte lateral. Lo que termina desapareciendo es la desviación aparente del ojo. Muchos padres creen que sus hijos tienen realmente una endotropia pero que se curará sola; como los niños con seudoestrabismo pueden padecer más adelante una verdadera endotropia, hay que advertir a los padres y pediatras que, si la desviación no mejora, conviene revisar al paciente.

Las **endodesviaciones** constituyen el tipo más frecuente de estrabismo en los niños y representan más del 50% de todas las desviaciones oculares. El término *endotropia congénita* es confuso, porque son pocos los niños con este diagnóstico que realmente nacen con estrabismo. Por este motivo, los lactantes en los que se confirma el inicio del cuadro antes de los 6 meses de edad se considera que sufren lo que previamente se clasificaba como endotropia congénita, aunque el término *endotropia del lactante* sea quizás más preciso.

Muchos niños presentan endotropia del lactante entre los 2-4 meses de edad (desalineaciones neonatales) que se resuelven de forma espontánea en la mayoría de los casos. Las que se resuelven sin tratamiento suelen hacerlo a las 10-12 semanas de vida y consisten en desviaciones intermitentes o variables. Los pacientes que más se benefician de una intervención activa son los que presentan endotropia persistente (10 semanas-6 meses de vida) y endotropia constante (40 dioptrías prismáticas [DP]), junto a un error refractivo  $\leq +3$  dioptrías de hipermetropía y ausencia de prematuridad, retrasos del desarrollo, meningitis, nistagmo, alteraciones oculares y estrabismo incomitante o paralítico. En la figura 641.2 se detalla la forma de evaluar al paciente.

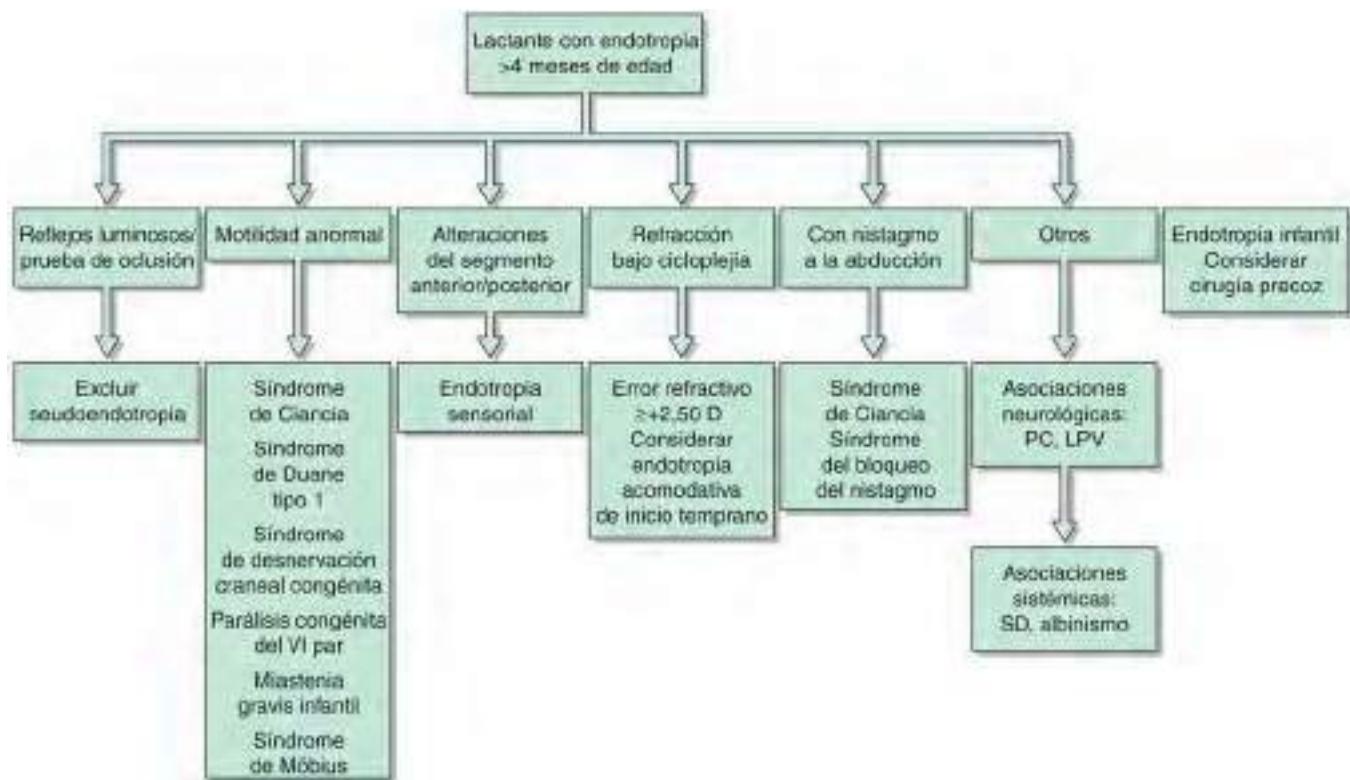
Por regla general, el ángulo de las endodesviaciones infantiles es grande y constante (fig. 641.3). Como la desviación es grande, a menudo existe fijación cruzada, es decir, que el niño mira a la derecha con su ojo izquierdo y a la izquierda con el derecho. En la fijación cruzada el paciente tiende a no alejar los ojos de la nariz (abducción), lo que puede simular una parálisis bilateral del VI par. Puede demostrarse que hay abducción con la maniobra de la cabeza de muñeca o tapando un ojo durante un período breve. Los niños con endotropia infantil tienen defectos de refracción con la misma frecuencia que los niños normales de la misma edad. En esto se diferencian del alto grado de hipermetropía típico de la endotropia acomodativa. La **ambliopía** es bastante habitual en los niños con endotropia infantil.

El objetivo principal del **tratamiento** de la endotropia infantil es eliminar o reducir en lo posible la desviación. En teoría esto conllevaría una visión normal en cada ojo, alineamiento ocular y desarrollo de visión binocular. El tratamiento precoz tiene más posibilidades de conseguir visión binocular, que sirve para mantener el alineamiento ocular a largo plazo. Una vez que se ha tratado la ambliopía asociada se realiza una intervención quirúrgica para alinear los ojos. Incluso aunque éstos se alineen de manera satisfactoria con una operación, es normal que aparezcan con posterioridad desviaciones verticales en estos niños, sobre todo hiperfunción del músculo oblicuo inferior y desviación vertical disociada. En la primera de ellas la hiperfunción del músculo oblicuo inferior produce una elevación del ojo más próximo a la nariz en la mirada lateral (fig. 641.4). En la desviación vertical disociada un ojo se desplaza con lentitud hacia arriba sin que el otro se mueva. En ambas desviaciones puede ser necesaria una nueva operación.

Es importante que los padres comprendan que aunque la primera intervención quirúrgica tenga éxito puede ser sólo el primer paso del tratamiento. Como muchos niños pueden presentar nuevas desviaciones o ambliopía con posterioridad deben ser vigilados estrechamente durante todo el período de maduración visual.

La **endotropia acomodativa** se define como una «desviación convergente de los ojos asociada con la activación del reflejo de acomodación (de enfoque)». Suele ocurrir en niños de 2-3 años con estrabismo adquirido intermitente o constante. Hay ambliopía en la mayoría de los casos.

En el mecanismo de la endotropia acomodativa intervienen la hipermetropía no corregida, la acomodación y la convergencia acomodativa.



**Fig. 641.2** Estudio de un lactante  $\geq 4$  meses de edad con endotropia. LPV, leucomalacia periventricular; PC, parálisis cerebral; SD, síndrome de Down. (De Hoyt CS, Taylor D, editors: Pediatric ophthalmology and strabismus, ed 4, Philadelphia, 2013, Elsevier Saunders, Fig. 74.4, p. 767.)



**Fig. 641.3** Endotropia congénita. Obsérvese el gran ángulo de desviación.



**Fig. 641.4** Hiperfunción del músculo oblicuo inferior.

La imagen enfocada por un ojo hipermetrópico es borrosa. Si el grado de hipermetropía no es muy acusado esta borrosidad puede eliminarse mediante la acomodación (enfoque del cristalino). La acomodación está estrechamente ligada a la convergencia (movimiento de los ojos hacia la nariz), ya que ambas son necesarias para ver un objeto cercano. Si el defecto hipermetrópico del niño es alto y el grado de convergencia asociada con cada unidad de esfuerzo acomodativo también es posible que el paciente sufra endotropia.

El **tratamiento** de la endotropia acomodativa consiste en utilizar la corrección hipermetrópica completa. Estas gafas suprimen la necesidad de acomodar y eliminan así la endotropia (fig. 641.5). Aunque muchos



**Fig. 641.5** Endotropia acomodativa. Control de la desviación con lentes correctoras.

padres se preocupan porque creen que sus hijos se resistirán a llevar gafas, los beneficios de la visión binocular y el menor esfuerzo necesario para ver con nitidez suponen un estímulo para usarlas y las gafas suelen ser bien aceptadas. En ocasiones, la corrección hipermetrópica completa consigue alinear los ojos en la mirada lejana, pero queda una desviación residual de cerca, que puede observarse o tratarse con lentes bifocales o cirugía.

Es importante advertir a los padres de los niños con endotropia acomodativa que el estrabismo puede empeorar aparentemente cuando no se llevan puestas las gafas prescritas. Los padres suelen decir que antes de llevar gafas el niño tenía una desviación pequeña, pero que se ha hecho más grande al quitar las gafas, y a veces creen que las gafas han aumentado el estrabismo. Este aparente empeoramiento se debe a que el niño sigue acomodando para enfocar de forma adecuada cuando se quita las gafas y este esfuerzo acomodativo aumenta la endotropia.

La mayoría de los niños mantiene los ojos derechos tras el tratamiento inicial. Como la hipermetropía suele disminuir con los años, los pacientes pueden prescindir de las gafas y seguir con los ojos alineados. En algunos pacientes persiste una endodesviación residual, incluso con las gafas puestas (endotropia no acomodativa), sobre todo si ha pasado cierto tiempo entre la aparición de la endotropia acomodativa y el tratamiento. En otros el estrabismo puede controlarse al principio con las gafas y luego empeorar a pesar de las lentes (deterioro). Está indicada la cirugía para el componente no acomodativo de la endotropia o si se produce deterioro con el fin de recuperar la visión binocular.

Las **exodesviaciones** constituyen el segundo tipo más frecuente de desalineamiento. La desviación divergente puede ser intermitente o constante; la exotropia intermitente es la más habitual en la infancia. Se caracteriza por una desviación hacia fuera de un ojo, en general cuando el niño mira a lo lejos, que se hace más frecuente con la fatiga o las enfermedades. La exposición a una luz brillante puede causar un cierre reflejo del ojo exotrópico. Como los ojos pueden mantenerse derechos al principio durante la mayoría del tiempo, la agudeza visual suele ser buena en ambos ojos y la visión binocular normal.

La edad de comienzo de la exotropia intermitente varía, aunque suele situarse entre los 6 meses y los 4 años. La decisión de intervenir quirúrgicamente se basa en la magnitud y la frecuencia de la desviación. Si ésta es pequeña y poco frecuente parece razonable observar su evolución. Si la exotropia es grande o aumenta su frecuencia, está indicada la cirugía para mantener una visión binocular normal.

La exotropia constante en raras ocasiones es congénita. Ciertas enfermedades neurológicas o anomalías de la órbita ósea, como la enfermedad de Crouzon, se asocian con estrabismo divergente. La exotropia a edades avanzadas de la vida representa en ocasiones el deterioro de una exotropia intermitente infantil. La cirugía puede restaurar la visión binocular incluso en los casos de larga evolución.

### Estrabismo incomitante

Cuando existe una paresia o parálisis de algún músculo se produce un desequilibrio muscular en el que la desviación ocular varía según la dirección de la mirada. Las paresias musculares de comienzo reciente se caracterizan por síntomas de diplopía que empeora en una dirección y por la presencia de una desviación ocular que aumenta en el campo de acción del músculo parético; su magnitud es mayor cuando el niño fija con el ojo afectado. Es importante diferenciar la paresia o parálisis en un músculo extraocular de las desviaciones concomitantes porque las formas incomitantes de estrabismo a menudo se asocian con traumatismos, enfermedades sistémicas o anomalías neurológicas.

### Parálisis del III par

En los niños las parálisis del III par suelen ser congénitas. Esta forma congénita se asocia a menudo con anomalías embriológicas o traumatismos obstétricos. Las parálisis adquiridas del III par en un niño pueden ser un signo ominoso de problemas neurológicos como neoplasias o aneurismas intracraneales. También se deben en ocasiones a causas menos graves, como infecciones, traumatismos céfalicos, síndromes posvirales o migraña.

La parálisis del III par, sea congénita o adquirida, suele producir exotropia. En esta situación la exotropia se acompaña de hipotropia o desviación hacia abajo del ojo afectado, así como de ptosis parcial o completa del párpado superior. Esta desviación típica se debe a la acción no contrarrestada de los músculos restantes, el recto lateral y el oblicuo superior. Si se ve afectada la rama interna del III par también habrá dilatación pupilar. Los movimientos oculares en dirección nasal, superior e inferior suelen estar limitados. Además, en los casos congénitos o traumáticos de parálisis del III par, los hallazgos clínicos y el tratamiento pueden variar de forma considerable si las fibras regeneradas se dirigen erróneamente (regeneración aberrante). Este tipo de regeneración se caracteriza por movimientos anómalos y paradójicos del párpado, el ojo y la pupila, como por ejemplo elevación del párpado, miosis o depresión del globo al intentar aducir el ojo.

### Parálisis del IV par

Estas parálisis pueden ser congénitas o adquiridas. Como este nervio tiene un largo trayecto intracraneal es muy susceptible a los traumatismos craneoencefálicos. No obstante, en los niños las parálisis del IV par son más a menudo congénitas que traumáticas. Esta parálisis produce debilidad del músculo oblicuo superior, que origina desviación hacia arriba del ojo o hipertropia. Como el músculo antagonista oblicuo inferior no es contrarrestado el ojo afectado se eleva cuando mira hacia la nariz. Los niños presentan por regla general una inclinación de la cabeza hacia el hombro del lado opuesto a la parálisis, con descenso del mentón y cara girada hacia el lado sano. Esta posición aleja el ojo del área de máxima acción del músculo afectado, por lo que consigue reducir la desviación y la diplopía asociada. Como la posición anormal de la cabeza mantiene el alineamiento ocular del niño la ambliopía es rara. Al no existir alteraciones en los músculos cervicales, los intentos de corregir el torticolis mediante ejercicios y cirugía del cuello son ineficaces. La parálisis del oblicuo superior puede ser difícil de reconocer porque a veces las desviaciones céfálica y ocular son mínimas. El **tratamiento** puede incluir cirugía sobre los músculos oculares para mejorar el alineamiento ocular y eliminar la posición céfálica anormal.

### Parálisis del VI par

Estas parálisis ocasionan un estrabismo acusado con incapacidad para mover el ojo hacia fuera. Los niños presentan a menudo giro de la cabeza hacia el músculo paralizado, ya que esta posición les permite conservar la visión binocular. La endotropia es mayor cuando el ojo se mueve hacia el músculo afectado.

Las parálisis congénitas del VI par son raras. La limitación en la mirada lateral en un bebé suele asociarse con otros trastornos, como la endotropia infantil o el síndrome de retracción de Duane. En los recién nacidos pueden ocurrir paresias transitorias del VI par, que suelen desaparecer de forma

espontánea antes de 6 semanas; estas paresias parecen deberse a la hipertensión craneal asociada con el trabajo de parto.

Las parálisis adquiridas del VI par en la infancia son en ocasiones un signo ominoso, ya que este nervio es susceptible a los aumentos de presión intracraneal asociados con hidrocefalia y tumores intracraneales. Otras causas de lesión del VI par en niños incluyen los traumatismos, las malformaciones vasculares, la meningitis y el síndrome de Gradenigo. En lactantes y niños mayores puede haber una parálisis benigna del VI par, indolora y adquirida, que suele estar precedida por un proceso febril o una infección de la vía respiratoria superior, y en ocasiones es recurrente. En este contexto, es común que la parálisis se recupere por completo, aunque antes de establecer este diagnóstico hay que descartar otras causas de parálisis aguda del VI par.

### Síndromes con estrabismo

Las formas especiales de estrabismo presentan características clínicas poco habituales. La mayoría se deben a anomalías estructurales de los músculos extraoculares o los tejidos adyacentes. La mayoría de estos síndromes estrábicos dan lugar a desviaciones incomitantes.

### Déficit monocular de la elevación

El déficit monocular de la elevación, tanto en abducción como en aducción, se refiere a la incapacidad de elevar el ojo (anteriormente denominada doble parálisis de los elevadores). Puede representar una paresia de ambos músculos elevadores, el recto superior y el oblicuo inferior, o una restricción de la elevación a causa de una fibrosis del recto inferior. Cuando el niño fija con el ojo no parético, el ojo afectado se encuentra hipotrópico y el párpado superior parece ptósico. La fijación con el ojo parético ocasiona hipertropia del ojo sano y elimina la ptosis (fig. 641.6). Como la ptosis aparente en realidad es secundaria al estrabismo, la corrección de la hipotropia corrige la seudoptosis.

### Síndrome de Duane

Este trastorno congénito de la motilidad ocular se caracteriza por la retracción del globo al aducir. Se atribuye a la ausencia del núcleo del VI par y a la inervación anómala del músculo recto lateral, que produce la contracción simultánea de los músculos rectos medial y lateral al intentar la aducción del ojo afectado. Dentro del espectro de este síndrome el paciente presenta a veces déficit de abducción o de aducción, así como elevación o depresión del ojo afectado al intentar aducirlo. Puede haber endotropia, exotropia o los ojos pueden estar relativamente alineados. Muchos pacientes presentan una posición compensadora de la cabeza para mantener una visión única. En algunos casos aparece ambliopía. La cirugía está indicada en ocasiones para mejorar el alineamiento ocular o

para reducir un torticolis acusado. El síndrome de Duane suele ocurrir de forma esporádica. A veces se hereda con patrón autosómico dominante. Suele presentarse de manera aislada, aunque en ocasiones se asocia con otras anomalías oculares o sistémicas.

### Síndrome de Möbius

Los hallazgos típicos del síndrome de Möbius son la paresia facial congénita y la debilidad de la abducción. La parálisis facial es por lo común bilateral, con frecuencia asimétrica e incompleta y tiende a respetar la mitad inferior de la cara y el platisma. Pueden aparecer ectropión, epífora y queratopatía por exposición. El defecto de abducción puede ser unilateral o bilateral. Es frecuente la endotropia. Se desconoce la causa, aunque podría tratarse de un desarrollo defectuoso de los núcleos de los pares craneales, una hipoplásia muscular o una combinación de factores centrales y periféricos. Se ha informado de algunos casos familiares. Entre las posibles malformaciones congénitas asociadas se incluyen ptosis, parálisis palatina y lingual, sordera, defectos de los músculos lingüales y pectorales, micrognatia, sindactilia, dedos supernumerarios o ausencia de manos, pies, dedos o dedos gordos del pie. Está indicada la corrección quirúrgica de la endotropia y hay que tratar la posible ambliopía.

### Síndrome de Brown

En este síndrome está restringida total o parcialmente la elevación del ojo en la posición de aducción (fig. 641.7). Es habitual que se asocie con una desviación hacia abajo del ojo afectado en aducción y puede haber un torticolis compensador. El síndrome de Brown aparece a consecuencia de una limitación del movimiento del tendón del oblicuo superior a su paso por la tróclea. Se pueden observar casos congénitos y adquiridos. Puede haber casos de síndrome de Brown adquirido después de traumatismos orbitarios que afecten a la región de la tróclea o tras cirugía de senos. También se asocia con procesos inflamatorios, sobre todo sinusitis y artritis reumatoide infantil.

El síndrome de Brown adquirido responde en ocasiones a los antiinflamatorios no esteroideos o los corticoides. La cirugía es útil en algunos casos seleccionados de síndrome de Brown.

### Síndrome de Parinaud

Este epónimo denomina una parálisis de la mirada vertical, aislada o asociada con paresia pupilar o parálisis nuclear del III par. Indica una lesión del tegumento mesencefálico. Los signos oftalmológicos incluyen parálisis de la mirada vertical, disociación de las respuestas pupilares a la luz y la proximidad, parálisis pupalomotor generalizada, corectopia, discoria, trastornos acomodativos, retracción palpebral patológica, ptosis, paresia de músculos extraoculares y parálisis de convergencia. Algunos casos muestran espasmos de la convergencia, nistagmo de convergencia-retracción y nistagmo vertical, sobre todo al intentar la mirada vertical. La combinación de estos signos se denomina **síndrome del acueducto de Silvio**.

La causa principal de parálisis de la mirada vertical con signos mesencefálicos asociados en los niños son los tumores de la epífisis o del tercer ventrículo. El diagnóstico diferencial incluye también traumatismos y enfermedades desmielinizantes. En los niños con hidrocefalia el deterioro de la mirada vertical y la retracción palpebral patológica conforman el signo de la puesta de sol. A veces se encuentra en recién nacidos sanos una alteración transitoria supranuclear de la mirada.



**Fig. 641.6** Parálisis doble de elevadores del ojo derecho. Obsérvese cómo desaparece la ptosis aparente cuando se fija con el ojo afectado.



**Fig. 641.7** Síndrome de Brown del ojo derecho.

## APRAXIA OCULOMOTORA CONGÉNITA

Este trastorno congénito de la mirada conjugada se caracteriza por un defecto en la mirada horizontal voluntaria, movimientos compensadores en resorte de la cabeza y conservación de los movimientos oculares de seguimiento lento y reflejo. Otros posibles hallazgos son ausencia de la fase rápida (de refijación) del nistagmo optocinético y desviación obligada de los ojos en sentido opuesto cuando se gira el cuerpo. Los niños afectados en general son incapaces de mirar con rapidez a los lados de forma voluntaria cuando se les llama o de ver un objeto de localización excéntrica, aunque sí pueden seguir un objeto que se mueve con lentitud hacia los lados. Para compensar este defecto en los movimientos oculares intencionados, los niños giran bruscamente la cabeza para llevar los ojos a la posición deseada y suelen parpadear varias veces para intentar cambiar la fijación. Los signos tienden a atenuarse con los años.

Se desconoce la patogenia de la apraxia oculomotora congénita. Podría deberse a un retraso en la mielinización de las vías motoras oculares. En algunos pacientes se han encontrado anomalías estructurales del sistema nervioso central, como agenesia del cuerpo calloso y el vermis cerebeloso, porencefalía, hamartoma del orificio de Monro y macrocefalia. Muchos niños con apraxia oculomotora congénita sufren retrasos en el desarrollo motor y cognitivo.

## NISTAGMO

El nistagmo (oscilaciones rítmicas de uno o ambos ojos) se debe a alteraciones en cualquiera de los tres mecanismos básicos que regulan la posición y los movimientos oculares: la fijación, la mirada conjugada y el mecanismo vestibular. Además, existe un nistagmo fisiológico que puede ponerse de manifiesto con los estímulos apropiados ([tabla 641.1](#)).

El **nistagmo sensorial congénito** se asocia generalmente con anomalías oculares que producen descenso de agudeza visual; entre los trastornos que producen nistagmo de aparición precoz destacan el albinismo, la aniridia, la acromatopsia, las cataratas congénitas, las maculopatías congénitas y la atrofia óptica congénita. En ocasiones el nistagmo se hereda con patrón dominante o ligado al cromosoma X sin anomalías oculares evidentes.

El **nistagmo motor idiopático congénito** se caracteriza por oscilaciones horizontales en resorte que dependen de la mirada; así, el nistagmo es más acusado en algunas posiciones de la mirada que en otras, y bate en la dirección de la mirada. No hay defectos anatómicos oculares que expliquen este nistagmo y la agudeza visual suele ser casi normal. Puede haber un punto nulo en el que el nistagmo se atenúa y la visión mejora; es típico que la cabeza adopte una posición compensadora, girando hacia la posición de menor nistagmo. Se desconoce el origen de este nistagmo congénito en resorte que, en ocasiones, es hereditario. Pueden operarse los músculos oculares para eliminar la posición anormal de la cabeza haciendo coincidir el punto de mejor visión con la mirada al frente.

El **nistagmo adquirido** requiere un estudio a fondo inmediato. Son especialmente preocupantes el nistagmo inducido por la mirada y el nistagmo parético, que se asocian con enfermedades cerebelosas, troncoencefálicas o cerebrales.

El **nistagmo de convergencia o retracción** es el movimiento repetitivo de los ojos hacia la órbita o en convergencia. Suele asociarse con una parálisis de la mirada vertical en el contexto de un síndrome de Parinaud (del acueducto de Silvio), de origen neoplásico, vascular o inflamatorio. En los niños el nistagmo de retracción sugiere principalmente un pinealoma o hidrocefalia.

En las [figuras 641.8 y 641.9](#) y en la [tabla 641.2](#) se muestra una estrategia diagnóstica para el nistagmo.

**Tabla 641.1** Patrones específicos de nistagmo

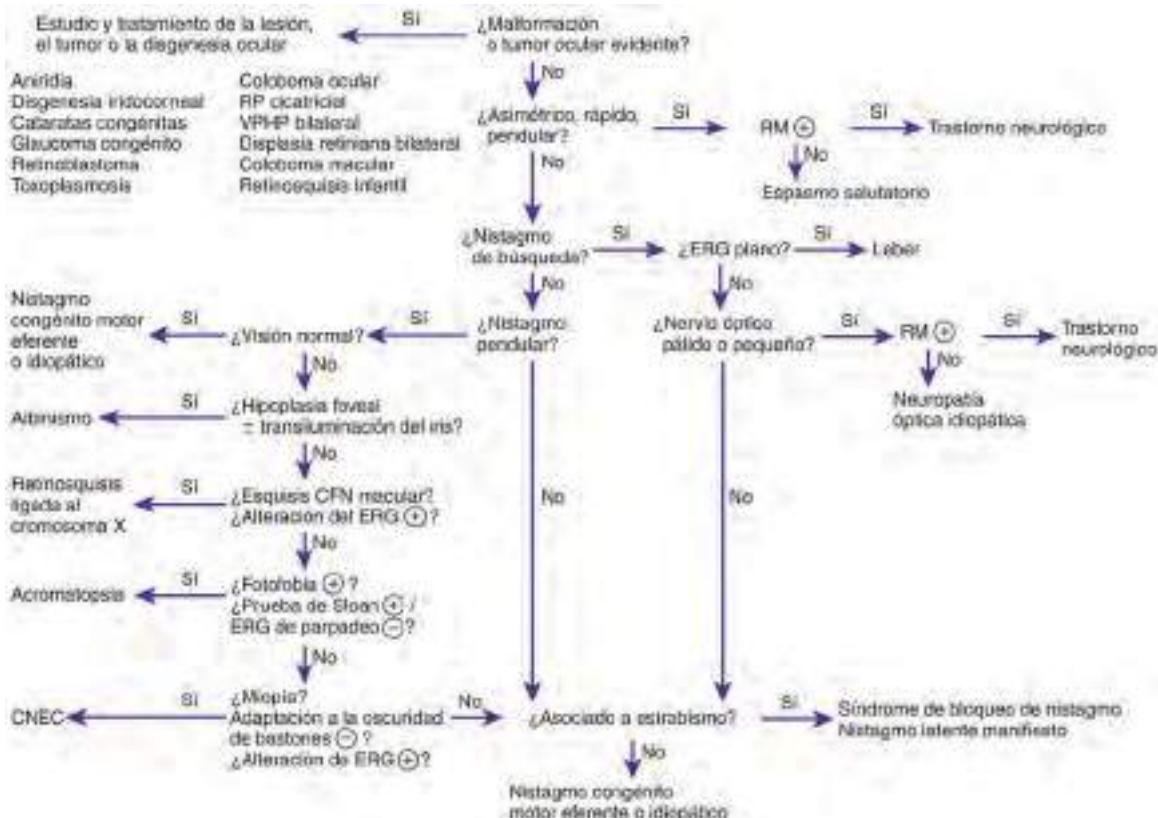
PATRÓN	DESCRIPCIÓN	TRASTORNOS ASOCIADOS
Nistagmo latente	Nistagmo en resorte conjugado hacia el ojo que ve	Defectos de visión congénitos, aparece al ocluir un ojo
Nistagmo latente manifiesto	Fase rápida hacia el ojo que ve	Estrabismo, nistagmo idiopático congénito
Alternante periódico	Ciclos horizontales u horizontales-rotatorios que cambian de dirección	Causado por enfermedades visuales o neurológicas
Nistagmo en balancín	Elevación e intorsión de un ojo asociadas con descenso y extorsión del otro	Suele asociarse con defectos del quiasma óptico
Nistagmo de retracción	Los ojos se retraen hacia la órbita o convergen	Causado por presión sobre el tegmento mesencefálico (síndrome de Parinaud)
Nistagmo inducido por la mirada	Nistagmo en resorte en la dirección de la mirada	Causado por fármacos, lesiones troncoencefálicas o disfunción laberíntica
Nistagmo parético	Nistagmo que bate para mantener la mirada excéntrica	Enfermedad cerebelosa
Nistagmo hacia abajo	Fase rápida hacia abajo	Lesiones de la fosa posterior, fármacos
Nistagmo hacia arriba	Fase rápida hacia arriba	Lesiones del troncoencéfalo y el cerebelo; algunas enfermedades visuales
Nistagmo vestibular	Batidas horizontales-torsionales u horizontales	Disfunción del sistema vestibular
Nistagmo asimétrico o monocular	Nistagmo vertical pendular	Enfermedades de la retina y las vías visuales
Espasmo salutatorio ( <i>spasmus nutans</i> )	Nistagmo pendular fino y rápido	Torticolis, cabeceos; idiopático o por gliomas de la vía visual

De Kliegman R: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy*, Philadelphia, 1996, WB Saunders.

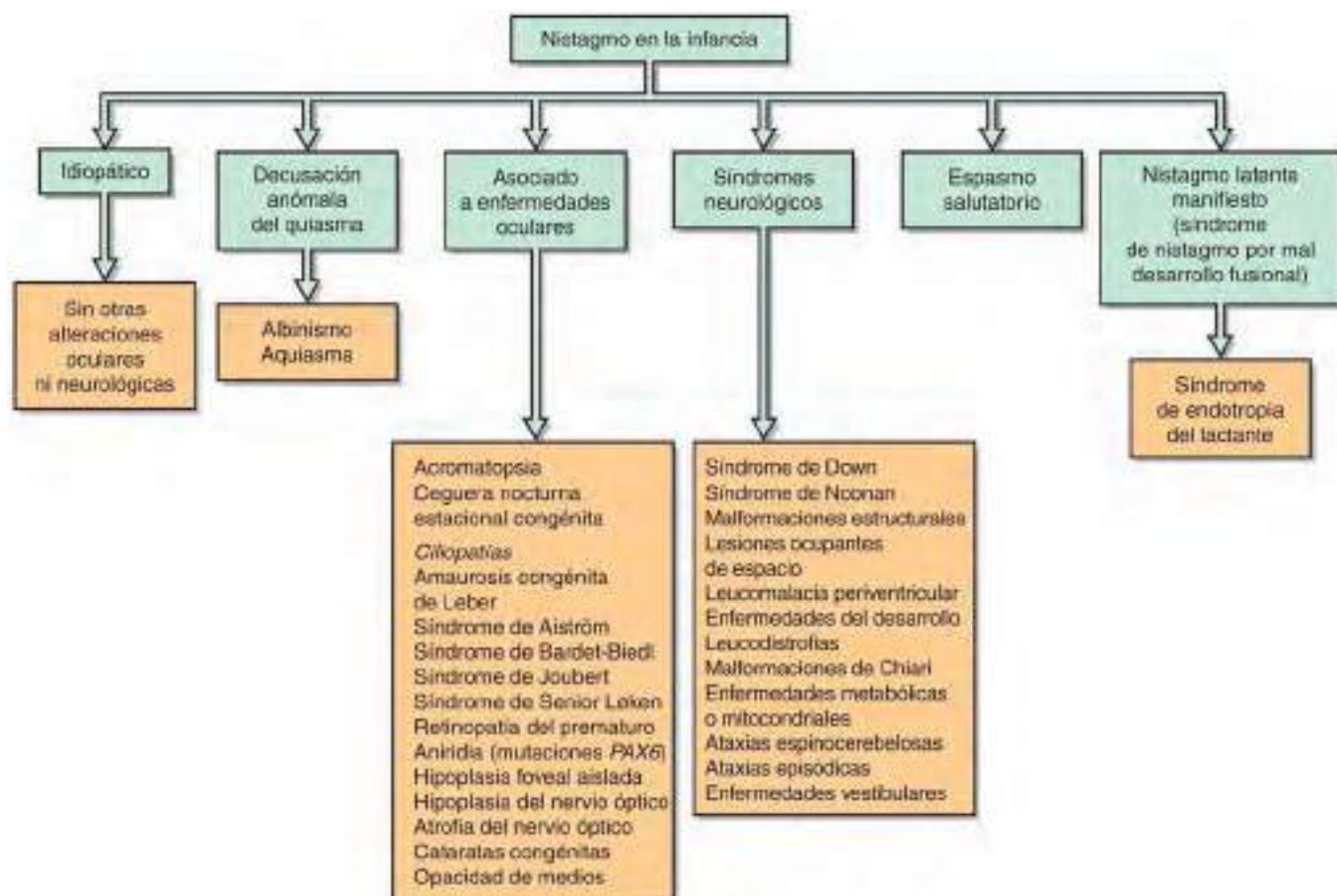
**Tabla 641.2** Características diferenciadoras clave de las variedades central y periférica del nistagmo posicional y espontáneo

TIPO DE NISTAGMO	PERIFÉRICO (NERVIO Y ÓRGANO TERMINAL)	CENTRAL (TRONCO DEL ENCÉFALO Y CEREBELO)
Espontáneo	Unidireccional, fase rápida en dirección opuesta a la lesión, torsional horizontal combinado, inhibido por la fijación	Bidireccional o unidireccional, a menudo torsional, vertical u horizontal puro; no inhibido por la fijación
Posicional estático	Fijo o de dirección cambiante, inhibido por la fijación	Fijo o de dirección cambiante, no inhibido por la fijación
Posicional paroxístico	Vertical-torsional, en ocasiones horizontal-torsional, vértigo prominente, fatigable, con latencia	A menudo vertical puro, vértigo menos prominente, sin latencia, no fatigable

De Goldman L, Schafer Al, editors: *Goldman-Cecil medicine*, ed 25, Philadelphia, 2016, Elsevier Table 424.5, p. 2579.



**Fig. 641.8** Algoritmo para el estudio de un lactante con nistagmo. ⊕, positivo; ⊖, negativo; CFN, capa de fibras nerviosas; CNEC, ceguera nocturna estacionaria congénita; ERG, electrorretinograma; RP, retinopatía del prematuro; VPHP, vitreo primario hiperplásico persistente. (De Nelson LB: Harley's pediatric ophthalmology, ed 4, Philadelphia, 1998, WB Saunders, p. 470.)



**Fig. 641.9** Clasificación del nistagmo según las enfermedades asociadas. (De Hoyt CS, Taylor D, editors: Pediatric ophthalmology and strabismus, ed 4, Philadelphia, 2013, Elsevier Saunders, Fig. 89.2, p. 910.)

**Tabla 641.3** Patrones específicos de movimientos oculares no nistágicos

PATRÓN	DESCRIPCIÓN	TRASTORNOS ASOCIADOS
Opsoclonía	Movimientos conjugados multidireccionales de frecuencia y amplitud variables	Hidrocefalia, lesiones troncoencefálicas y cerebelosas, neuroblastoma, síndrome paraneoplásico
Dismetría ocular	Sacádico excesivo en la fijación rápida	Disfunción cerebelosa
Aleteo ( <i>flutter</i> ) ocular	Oscilaciones horizontales en la mirada al frente, a veces al parpadear	Lesión cerebelosa, hidrocefalia o neoplasia del sistema nervioso central
Balanceo ( <i>bobbing</i> ) ocular	Batida hacia abajo desde la posición primaria, se mantiene unos segundos y vuelve	Lesión de la protuberancia
Mioclonía ocular	Oscilaciones pendulares rítmicas a uno y otro lado de los ojos, con movimientos sincrónicos de músculos no oculares	Lesión del núcleo rojo, el núcleo olivar inferior y el núcleo dentado ipsilateral

De Kliegman R: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy*, Philadelphia, 1996, WB Saunders.

El **espasmo salutatorio** (*spasmus nutans*) es un tipo especial de nistagmo infantil adquirido (v. también cap. 615). En su forma completa se caracteriza por la **tríada** de nistagmo pendular, cabeceos y torticolis. El nistagmo típico es muy fino, rápido, horizontal y pendular, a menudo asimétrico o incluso unilateral. Suelen aparecer durante el primer o segundo año de vida. Los diversos componentes de la tríada pueden presentarse a edades diferentes. En muchos casos la enfermedad es benigna y autolimitada, y suele durar pocos meses o varios años. Se desconoce la causa de este tipo clásico de espasmo salutatorio, que suele desaparecer espontáneamente. Algunos niños con signos parecidos tienen un tumor cerebral subyacente, sobre todo gliomas ópticos hipotalámicos y quiasmáticos, por lo que es recomendable una exploración neurológica y radiológica completa y un seguimiento cuidadoso de los lactantes y niños con nistagmo.

## OTROS MOVIMIENTOS OCULARES ANORMALES

Existen otros tipos de movimientos oculares anormales que deben diferenciarse del nistagmo verdadero, sobre todo la opsoclonía, la dismetría ocular y el aleteo ocular (*flutter*) (tabla 641.3).

### Opsoclonía

La opsoclonía y los movimientos conjugados atáxicos son movimientos oculares espontáneos, arrítmicos, multidireccionales y caóticos. Los ojos parecen estar agitados, con ataques de movimientos conjugados de dirección y amplitud variables. La opsoclonía suele asociarse con encefalitis infecciosa o autoinmune y puede ser el primer signo de un neuroblastoma u otros tumores en el contexto de un síndrome paraneoplásico.

### Dismetría oculomotora

Este trastorno es semejante a la dismetría de las extremidades. Los individuos afectados presentan falta de precisión para realizar los movimientos de refijación, que se caracterizan por un sacádico excesivo (o insuficiente) con varias oscilaciones correctoras a uno y otro lado al mirar de un punto a otro. La dismetría oculomotora es un signo de lesiones del cerebro o de las vías cerebelosas.

### Oscilaciones aleteantes

Consisten en oscilaciones horizontales intermitentes a uno y otro lado que pueden ocurrir de forma espontánea o al cambiar la fijación. Son típicas de las enfermedades cerebelosas.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 642 Anomalías de los párpados

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

### PTOSIS

En la blefaroptosis, el párpado superior está por debajo de su nivel normal. La ptosis congénita suele deberse a una distrofia localizada del músculo elevador cuyas fibras estriadas han sido reemplazadas por tejido fibroso. La alteración puede ser unilateral o bilateral y a veces familiar, transmitiéndose con patrón dominante.

Los padres con frecuencia refieren que el ojo de su hijo parece más pequeño a causa del descenso palpebral. El surco palpebral, donde se insertan normalmente las fibras del elevador bajo la superficie cutánea, está poco pronunciado o ausente. Como el músculo ha sido reemplazado por tejido fibroso, el párpado no puede descender por completo en la mirada hacia abajo (retraso palpebral). Si la ptosis es pronunciada el niño a menudo intenta elevar el párpado subiendo las cejas o adoptando una posición de cabeza con el mentón levantado para mantener la visión binocular.

La **ptosis mandibular de Marcus Gunn** (sincinesia maxilopalpebral) supone el 5% de las ptosis infantiles. En este síndrome existe una sincinesia anormal entre los pares craneales III y V que hace que el párpado se eleve con los movimientos de la mandíbula. Al masticar o succionar, el niño abre mucho el ojo, fenómeno que resulta a veces más ostensible que la misma ptosis (fig. 642.1).

Aunque la ptosis en los niños a menudo es un hallazgo aislado, también se asocia con otros trastornos oculares o sistémicos. Entre estos últimos se encuentran la miastenia gravis, la distrofia muscular y el botulismo; las enfermedades oculares incluyen la ptosis mecánica secundaria a tumores palpebrales, el síndrome de blefarofimosis, el desarrollo defectuoso del complejo elevador-recto superior y la parálisis congénita o adquirida del III par. Se observa una ptosis leve en el síndrome de Horner (v. cap. 640). Por tanto, debe realizarse una exploración oftalmológica y general completa en los niños con ptosis.

La ptosis puede provocar **ambliopía** secundaria a la oclusión del eje visual por el párpado (por privación) o al astigmatismo inducido (anisometrópica). Si aparece ambliopía debe tratarse antes que la ptosis.

El **tratamiento** de la ptosis infantil está indicado para corregir una posición anormal de la cabeza, mejorar el campo visual, evitar la ambliopía y restaurar el aspecto normal de los párpados. El momento de la intervención depende del grado de ptosis, de su repercusión funcional y estética, de la presencia de posturas compensadoras, de los deseos paternos y de la opinión del cirujano. La técnica quirúrgica varía según el grado de función del músculo elevador del párpado. Puede recurrirse a una resección de



**Fig. 642.1** Fenómeno de la ptosis mandibular de Marcus Gunn. **A**, Ptosis del párpado superior izquierdo. **B**, El párpado izquierdo se levanta mientras el paciente toma el biberón. (De Martin RJ, Fanaroff AA, Walsch MC, editors: Fanaroff & Martin's neonatal-perinatal medicine, ed 10, Philadelphia, 2015, Elsevier, Fig. 103.2.)

dicho músculo en niños con función moderada o buena. En los pacientes con función mala o ausente suele ser necesaria una suspensión frontal. Esta técnica consiste en colgar el tarso palpebral del músculo frontal con un material de suspensión, lo que permite que el paciente eleve mejor el párpado contrayendo la ceja y el músculo frontal. La ambliopía aún puede existir incluso después de la corrección quirúrgica y debe tratarse si está presente.

### PLIEGUES EPICANTALES

Estos pliegues cutáneos verticales u oblicuos se extienden a cada lado del puente de la nariz desde la ceja o la región palpebral, cubriendo el canto interno. Aparecen en mayor o menor medida en todos los niños pequeños y se hacen menos ostensibles con el tiempo. Pueden tener una anchura tal que cubran la parte medial del ojo, simulando un estrabismo (seudoendotropia). Los pliegues epicantales forman parte de muchos síndromes, incluidas cromosomopatías (trisomías) y alteraciones de genes individuales.

### LAGOFTALMOS

En esta enfermedad es difícil o imposible cerrar los párpados por completo sobre el ojo. Puede ser paralítico, a causa de una parálisis facial que afecte al músculo orbicular, o espástico, como en la tirotoxicosis. Puede ser estructural si existe retracción o acortamiento de los párpados por cicatrices o atrofia tras quemaduras u otras enfermedades. Los niños con diversos tipos de craneostosis pueden presentar un lagoftalmos problemático. Los lactantes con membrana de colodión en ocasiones presentan un lagoftalmos transitorio, debido al efecto restrictivo de la membrana sobre los párpados. El lagoftalmos puede ser consecuencia de una proptosis o un **bufotalmos** (agrandamiento corneal debido a la presencia de elevación de la presión intraocular), en los que los párpados, aunque sean normales, no pueden cubrir por completo el globo agrandado o protuberante. Existe en ocasiones cierto grado de lagoftalmos fisiológico durante el sueño, aunque el lagoftalmos funcional en un paciente debilitado o inconsciente puede suponer un problema.

En pacientes con lagoftalmos la exposición del ojo puede originar desecación, infección, ulceración corneal o perforación, con la consiguiente pérdida de visión o incluso del globo ocular. Por tanto, es fundamental proteger el ojo mediante lágrimas artificiales, pomadas oftálmicas o cámaras húmedas. Deben evitarse los parches de gasa, ya que pueden causar abrasiones corneales. En ciertos casos se requiere un cierre quirúrgico de los párpados (tarsorrafia) para proteger el ojo a largo plazo.

### RETRACCIÓN PALPEBRAL

La retracción patológica del párpado puede ser miógena o neurógena. La retracción miógena del párpado superior se presenta en la **tirotoxicosis**, en la que se asocia con 3 signos clínicos: la mirada atónica (signo de Dalrymple), el parpadeo infrecuente (signo de Stellwag) y el retraso del párpado superior al mirar hacia abajo (signo de von Graefe).

La retracción neurógena de los párpados aparece a veces en lesiones del mesencéfalo anterior. La retracción palpebral forma parte del **síndrome del acueducto de Silvio**. En los niños a menudo es signo de hidrocefalia. Puede asociarse con meningitis. En el síndrome de ptosis mandibular de Marcus Gunn existe una retracción paradójica del párpado. También se observa al intentar mover el ojo tras la recuperación de una parálisis



**Fig. 642.2** Epiblafaron.

del III par si se ha producido una regeneración aberrante de las fibras oculomotoras.

La mirada de asombro y la retracción palpebral fisiológica o refleja («se salen los ojos») de los lactantes, a diferencia de la retracción palpebral patológica, ocurre en respuesta a la reducción súbita de la iluminación o como una reacción de sorpresa.

### ECTROPIÓN, ENTROPIÓN Y EPIBLÉFARON

El **ectropión** es la eversión del borde palpebral, que en ocasiones produce rebosamiento de lágrimas (epífora) con la consiguiente maceración cutánea del párpado, inflamación de la conjuntiva expuesta o queratopatía superficial por exposición. Con frecuencia se debe a cicatrización por inflamaciones, quemaduras o traumatismos, o bien a debilidad del músculo orbicular después de una parálisis facial; estas formas pueden corregirse quirúrgicamente. Es fundamental proteger la córnea. También puede producirse ectropión en niños con desarrollo defectuoso del ligamento cantal externo, como ocurre en el síndrome de Down.

El **entropión** es la inversión del borde palpebral, que origina a veces molestias y lesiones corneales por la desviación hacia dentro de las pestañas (triquiasis). Una causa importante es la cicatrización secundaria a inflamaciones como el tracoma o el síndrome de Stevens-Johnson. También existe una rara forma congénita. La corrección quirúrgica es eficaz en muchos casos.

El **epiblafaron** es frecuente en niños y en ocasiones se confunde con el entropión. Se caracteriza por un enrollamiento cutáneo por debajo de las pestañas del párpado inferior que hace que estas se dirijan verticalmente y contacten con la córnea (fig. 642.2). A diferencia del entropión, el borde palpebral no está rotado hacia el globo. El epiblafaron suele desaparecer de manera espontánea. Si empieza a producirse cicatrización corneal puede ser necesaria la corrección quirúrgica.

### BLEFAROESPASMO

Este cierre espástico o repetitivo de los párpados puede deberse a enfermedades que irriten la córnea, la conjuntiva o el nervio facial; a fatiga o defecto de refracción no corregido, o ser un tic normal. Hay que realizar una

exploración oftalmológica completa para descartar causas patológicas, como triquiasis, conjuntivitis, queratitis o cuerpos extraños. Puede eliminarse mediante inyección local de toxina botulínica, aunque hay que repetirla con frecuencia.

### BLEFARITIS

Esta inflamación de los bordes palpebrales se caracteriza por eritema, costras y escamas acompañados de síntomas de irritación, quemazón y prurito. La enfermedad suele ser bilateral y crónica o recurrente. Los dos tipos principales son el **estafilocócico** y el **seborreico**. En la blefaritis estafilocócica es normal la ulceración del borde palpebral, se caen las pestañas y aparecen a menudo conjuntivitis o queratitis superficial. En la blefaritis seborreica las escamas suelen ser grasas, el borde del párpado está menos enrojecido y en general no hay ulceraciones. Comúnmente la blefaritis se presenta como una combinación de los dos tipos.

En el **tratamiento** de ambas formas es importante limpiar bien los bordes palpebrales con un paño o un bastoncillo de algodón húmedo para eliminar las escamas y las costras. La blefaritis estafilocócica se trata con un antibiótico antiestafilocócico aplicado directamente sobre el borde palpebral. Cuando el niño tiene seborrea es importante tratar al mismo tiempo el cuero cabelludo.

La pediculosis palpebral puede producir un cuadro clínico de blefaritis. Los piojos se eliminan con pomada oftálmica de vaselina aplicada al borde palpebral y las pestañas. Las liendres deben retirarse mecánicamente de las pestañas. Debe recordarse que la pediculosis puede constituir una enfermedad de transmisión sexual. La afectación palpebral por el virus del morsugo contagioso también puede producir blefaritis.

### ORZUELO

La infección de las glándulas del párpado puede ser aguda o subaguda y se caracteriza por tumefacción dolorosa y enrojecimiento localizados. El agente habitual es *Staphylococcus aureus*. Cuando se infecta una glándula de Meibomio la lesión se denomina orzuelo interno; el absceso es mayor y con la punta hacia la piel o la superficie conjuntival. Si la infección se localiza en una glándula de Zeis o de Moll (orzuelo externo) el absceso suele ser más pequeño y superficial y con la punta en el borde palpebral.

El **tratamiento** consiste en la aplicación frecuente de compresas calientes y, si es necesario, en la incisión y el drenaje quirúrgicos. Además, a menudo se usan antibióticos tópicos. Si no se trata la infección puede progresar a celulitis palpebral u orbitaria, que requiere el uso de antibióticos sistémicos.

### CHALAZIÓN

El chalazión es la inflamación granulomatosa de una glándula de Meibomio que se caracteriza por la presencia de un nódulo firme e indoloro en los párpados superior o inferior. Esta lesión tiende a ser crónica y se diferencia del orzuelo interno por la ausencia de signos inflamatorios agudos. Aunque muchos chalazones se resuelven de manera espontánea puede ser necesario extirparlos si su crecimiento ocasiona distorsión visual (por el astigmatismo inducido al presionar sobre el globo) o si son estéticamente inaceptables. Los pacientes que sufren chalazones frecuentes o que presentan alteraciones corneales importantes por una blefaritis subyacente pueden mejorar con eritromicina o azitromicina sistémica a dosis bajas.

### COLOBOMA PALPEBRAL

Este defecto del párpado varía desde una pequeña indentación o muesca de su borde libre hasta un gran defecto que afecta a casi todo el párpado. Si el defecto es extenso puede ocasionar ulceración y opacidades corneales a causa de la exposición. Se recomienda la corrección quirúrgica precoz del defecto palpebral. Con frecuencia se asocia con otras deformidades, como quistes dermoides o dermolipomas del globo ocular, que a veces están situados en la posición correspondiente al defecto palpebral. Los colobomas palpebrales también se asocian con malformaciones faciales mayores, como en la disostosis mandibulofacial (síndrome de Franceschetti o de Treacher Collins).



**Fig. 642.3** Hemangioma capilar del párpado. (Por cortesía de la Dra. Amy Nopper y el Dr. Brandon Newell.)

### TUMORES DEL PÁRPADO

Muchos tumores palpebrales se originan en estructuras superficiales (epitelio y glándulas sebáceas). Los nevos pueden aparecer en la primera infancia y la mayoría son de la unión. Los nevos compuestos tienden a desarrollarse en la época prepupal y los nevos dérmicos en la pubertad. Los tumores epiteliales malignos (basaliomas, carcinomas de células basales, carcinomas epidermoides) son raros en la infancia, aunque en ocasiones se observan en el síndrome del nevo de células basales y en las lesiones malignas de la xeroderma pigmentosa y el síndrome de Rothmund-Thomson.

Otros tumores palpebrales se originan en estructuras más profundas (tejidos nerviosos, vasculares y conjuntivos). Los **hemangiomas capilares** son especialmente frecuentes en niños (fig. 642.3). Muchos tienden a regresar de manera espontánea, aunque a veces presentan un crecimiento explosivo durante los primeros meses. En muchos casos el mejor tratamiento de estos hemangiomas consiste en observar su involución espontánea (v. cap. 669). En caso de lesiones de expansión rápida, que pueden causar ambliopía por obstrucción del eje visual o astigmatismo inducido, debe valorarse el **tratamiento**. Se ha demostrado que el propranolol sistémico es un tratamiento eficaz que no presenta los riesgos asociados al uso de corticoides. Entre otras opciones terapéuticas se encuentran el timolol tópico, los corticoides (sistémicos o mediante inyección directa) y la escisión quirúrgica. El *nevus flammeus* (mancha de vino tinto) es un hemangioma que no involuciona y se presenta de forma aislada o asociado con otros signos del síndrome de Sturge-Weber. Los pacientes afectados deben ser revisados por el riesgo de glaucoma. Los **linfangiomas** del párpado son tumores firmes congénitos o muy precoces que tienden a aumentar lentamente de tamaño durante la etapa de crecimiento. La afectación conjuntival asociada, caracterizada por una masa quística, sinuosa y transparente, facilita el diagnóstico. En algunos casos puede haber afectación orbital. El **tratamiento** puede incluir terapia esclerosante, drenaje percutáneo o escisión quirúrgica.

Los neuromas plexiformes del párpado son típicos de niños con neurofibromatosis, que se presenta a menudo como una ptosis que puede adoptar forma de S. Los párpados pueden verse afectados por otros tumores, como el retinoblastoma, el neuroblastoma y el rhabdomiosarcoma de la órbita, enfermedades que se estudian en otros capítulos.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 643

# Enfermedades del aparato lagrimal

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

### LA PELÍCULA LAGRIMAL

La película lagrimal que baña el ojo en realidad es una estructura compleja compuesta por tres capas. La capa más interna de mucina es segregada por las células caliciformes y epiteliales de la conjuntiva y por las células acinares de la glándula lagrimal. Sirve para estabilizar la lágrima y facilitar su adherencia a la conjuntiva y la córnea. La capa acuosa intermedia constituye el 98% de la película lagrimal y es producida por las glándulas lagrimales principal y accesorias. Contiene varios electrólitos, proteínas y anticuerpos. La capa lipídica más externa procede principalmente de las glándulas sebáceas de Meibomio del párpado y retrasa la evaporación de la película lagrimal. Las lágrimas se drenan medialmente a través de los puntos del borde palpebral y fluyen por los canalículos hacia el saco lagrimal, desde donde pasan al conducto nasolagrimal hasta llegar a la nariz (fig. 643.1). Los recién nacidos prematuros tienen menor secreción de lágrima, lo que puede ocultar una posible obstrucción del conducto nasolagrimal y favorecer la concentración de las medicaciones tópicas. La producción lagrimal alcanza los niveles adultos aproximadamente cuando el niño está a término.

### DACRIOESTENOSIS

La **obstrucción congénita del conducto nasolagrimal** (OCCNL) o dacriostenosis es el trastorno lagrimal más frecuente y aparece hasta en el 20% de los neonatos. Suele deberse a una falta de canalización de las células epiteliales que forman el conducto nasolagrimal cuando penetra en la fosa nasal por debajo del cornete inferior (válvula de Hasner). Los signos de OCCNL pueden estar presentes al nacer o demorarse hasta que se alcanza una producción normal de lágrima. Entre ellos se encuentra el aumento del menisco lagrimal, el rebosamiento de lágrimas hacia el párpado y la mejilla y el reflujo del material mucoide que se forma en el saco lagrimal. Puede haber eritema o maceración cutáneos por la irritación de las lágrimas y las secreciones o por frotamiento. Si el bloqueo es completo estos signos pueden ser acusados y continuos. Si la obstrucción es parcial el conducto nasolagrimal será capaz

de drenar la secreción basal de lágrimas, aunque aparecerá o aumentará la epífora en los períodos de mayor producción lagrimal (exposición al frío, viento o luz del sol) o de mayor cierre del extremo distal del conducto (edema de la mucosa nasal).

Los lactantes que presentan un mayor riesgo de OCCNL son aquellos con trisomía 21, síndrome EEC (ectrodactilia, displasia ectodérmica y hendiduras orofaciales), síndrome branquio-óculo-facial, displasias craneo-metáfisis o craneoafiasias, síndrome LADD (lagrimo-aurículo-dento-digital), síndrome CHARGE (coloboma, alteraciones cardíacas, atresia de coanas, retraso, alteraciones genitales y del pabellón auricular) y síndrome de Goldenhar.

Los bebés con OCCNL pueden sufrir infección e inflamación aguda del saco lagrimal (**daciocistitis**), de los tejidos circundantes (**pericistitis**) o, rara vez, celulitis periorbitaria. En la dacriocistitis la región del saco está tumefacta, enrojecida y sensible, y los pacientes presentan en ocasiones signos sistémicos de infección, como fiebre e irritabilidad.

El **tratamiento** primario de la obstrucción no complicada del conducto nasolagrimal es un régimen de masajes nasolagrimales, en general 2-3 veces al día, acompañados de limpieza de los párpados con agua templada. Se emplearán antibióticos tópicos para el control de la secreción mucopurulenta. Si la piel se encuentra macerada puede aplicarse una pomada oftálmica suave en los párpados. La mayoría de los casos de OCCNL desaparecen espontáneamente, el 96% antes del primer año de edad. En aquellos niños en los que no sucede esto puede sondarse el conducto nasolagrimal en la consulta bajo anestesia tópica, con una tasa de curaciones cercana al 80%. Algunos oftalmólogos proceden a la intubación del sistema nasolagrimal en el mismo acto quirúrgico, ya que esta técnica mejora el resultado de la intervención.

La dacriocistitis aguda o la celulitis requieren un tratamiento inmediato con antibióticos sistémicos. En tales casos suele estar indicado algún tipo de tratamiento quirúrgico definitivo.

El **daciocistocele** (mucocele) es una presentación poco habitual de obstrucción proximal y distal al saco lagrimal. Los mucoceles pueden detectarse al nacer o poco después como una masa azulada subcutánea, justo por debajo del tendón del canto interno (fig. 643.2). El **tratamiento** inicial del dacriocistocele suele ser conservador, mediante masaje/descompresión digital del saco lagrimal. Si el dacriocistocele no se resuelve con el tratamiento conservador puede ser beneficioso el sondaje quirúrgico. En ocasiones la porción intranasal del conducto nasolagrimal se distiende, produciendo compromiso respiratorio. Un estudio observó que el 9,5% de los lactantes con dacriocistocele presentaba compromiso respiratorio relacionado con esta enfermedad. Estos lactantes se beneficiaron del sondaje precoz. Otra complicación asociada con el dacriocistocele es la dacriocistitis/celulitis. Estas complicaciones precisan la administración de antibióticos sistémicos y a menudo la hospitalización del paciente. En el estudio antes mencionado el 65% de los lactantes con dacriocistocele sufrió una dacriocistitis/celulitis. Tras la mejoría de la celulitis, en caso de que no se produzca la resolución espontánea, se debe proceder al sondaje del sistema nasolagrimal.

La epífora de los bebés y los niños no siempre se debe a obstrucción nasolagrimal, sino que también puede ser signo de glaucoma, inflamación intraocular o irritación externa por una abrasión corneal o un cuerpo extraño.

### ALÁCRIMA Y «OJO SECO»

La alácrima hace referencia a un amplio espectro de enfermedades que cursan con una secreción lagrimal ausente o reducida. En ocasiones cursa con secreción lagrimal basal normal pero con ausencia de llanto emocional. Las etiologías pueden dividirse en síndromes que pueden

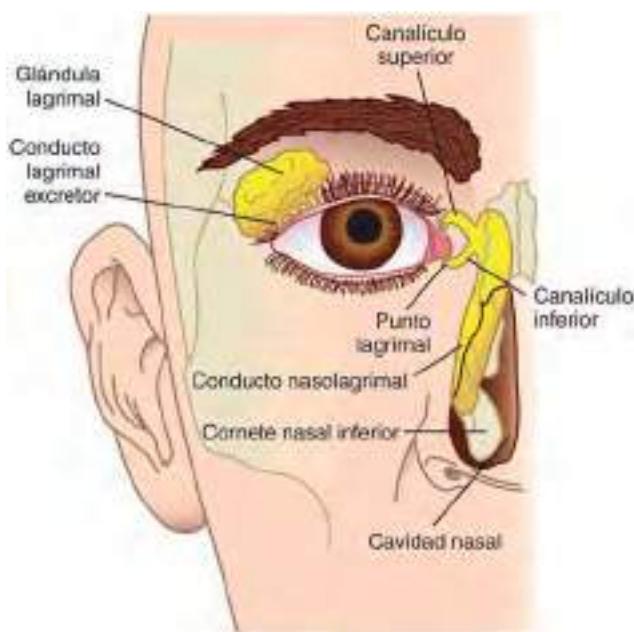


Fig. 643.1 El aparato lagrimal.



Fig. 643.2 Daciocistocele por debajo del canto interno del ojo derecho.

tener asociaciones patológicas o ser hereditarios. Entre los síndromes asociados se encuentran la disautonomía familiar (síndrome de Riley-Day), la displasia ectodérmica anhidrótica, el síndrome de la triple A (síndrome de Allgrove). Como ejemplo de las asociaciones patológicas puede mencionarse la aplasia de núcleos de nervios craneales y la aplasia/hipoplasia de la glándula lagrimal. Los fármacos que tengan efectos secundarios anticolinérgicos también pueden reducir la producción lagrimal. Se han descrito casos de alácrima congénita aislada autosómica dominante y autosómica recesiva. La presentación de los pacientes con alácrima es variable, desde casos asintomáticos hasta casos que cursan con fotofobia, sensación de cuerpo extraño, dolor ocular y pérdida de visión. Los síntomas, en caso de existir, se presentan a menudo en etapas tempranas de la vida. Como la sequedad ocular puede ser grave pueden producirse lesiones corneales graves y la posterior pérdida de visión. El objetivo del tratamiento consiste en minimizar la irritación corneal, la cicatrización corneal y la pérdida de visión. La lubricación ocular energética se utiliza para evitar dichas secuelas.

Las alteraciones adquiridas de cualquier capa de la película lagrimal pueden producir ojo seco. Entre los trastornos adquiridos que habitualmente se acompañan de una película lagrimal escasa o inestable se encuentran el síndrome de Sjögren, el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidémica tóxica, la hipovitaminosis A, las infecciones víricas de la glándula lagrimal, el penfigoide ocular, el tracoma, las causticaciones, las radiaciones, el tratamiento del acné con isotretinoína, la enfermedad de injerto contra huésped y la disfunción de glándulas de Meibomio. La exposición corneal debida a un mal cierre palpebral o a otras situaciones patológicas puede producir un ojo seco grave con gran rapidez. Entre los trastornos que pueden dar lugar a dicha exposición se encuentran la ictiosis, el xeroderma pigmentoso y ciertos síndromes que cursan con craneosinostosis, como los de Crouzon, Apert o Pfeiffer. Cualquier deficiencia de lágrima puede causar ulceración, cicatrización o infección de la córnea. El tratamiento consiste en la corrección de la enfermedad subyacente cuando sea posible y la instilación frecuente de lubricantes oculares. En algunos casos es útil la oclusión de los puntos lagrimales. En los casos graves puede ser necesaria una tarsorrafia para proteger la córnea.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 644

# Enfermedades de la conjuntiva

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

### CONJUNTIVITIS

La conjuntiva reacciona frente a una gran variedad de agentes bacterianos o víricos, alérgenos, irritantes, toxinas o enfermedades sistémicas. Las conjuntivitis son frecuentes en la infancia y pueden ser infecciosas o no. El diagnóstico diferencial del ojo rojo incluye enfermedades de la conjuntiva y de otras partes del ojo ([tabla 644.1](#)).

### Oftalmía neonatal

La oftalmía neonatal es una forma de conjuntivitis que se presenta en bebés de menos de 4 semanas de edad. Es la enfermedad ocular más frecuente en recién nacidos. Su virulencia y pronóstico varían según el agente etiológico. Por ejemplo, la instilación de nitrato de plata suele producir una conjuntivitis leve y autolimitada, mientras que *Neisseria gonorrhoeae* y *Pseudomonas* pueden ocasionar perforación corneal, ceguera y fallecimiento. El riesgo de conjuntivitis neonatal depende de la frecuencia de infecciones maternas, de las medidas profilácticas, de las circunstancias del parto y de la exposición posnatal a microorganismos.

### Epidemiología

La conjuntivitis en el período neonatal suele adquirirse durante el parto vaginal y refleja las enfermedades de transmisión sexual prevalentes en la comunidad. La incidencia de la oftalmía neonatal gonocócica puede

reducirse mediante la generalización de la profilaxis con nitrato de plata, así como por el diagnóstico y tratamiento prenatal de la gonorrea materna. En la actualidad la incidencia de oftalmía neonatal por gonococo en Estados Unidos es de 0,3 casos/1.000 nacidos vivos, mientras que *Chlamydia trachomatis* se ha convertido en la causa más frecuente, con una incidencia de 8,2 casos/1.000 nacidos vivos.

### Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de las diversas formas de oftalmía neonatal son demasiado inespecíficas para permitir un diagnóstico correcto. Aunque el momento de aparición y los signos clínicos resultan bastante típicos para cada etiología pueden solaparse de forma considerable, por lo que el médico no debe basarse solo en los hallazgos clínicos. Con independencia de la causa, este trastorno se caracteriza por enrojecimiento y quemosis (edema) de la conjuntiva, edema palpebral y secreción, que puede ser purulenta.

La conjuntivitis neonatal puede producir ceguera. La infección se asocia en ocasiones con manifestaciones sistémicas que requieren tratamiento. Por tanto, todo recién nacido que desarrolle signos de conjuntivitis debe ser sometido de inmediato a un estudio completo para determinar el agente causante de la infección y el tratamiento adecuado.

La inflamación por colirio de nitrato de plata suele comenzar 6-12 horas después del nacimiento y desaparece hacia las 24-48 horas. El período normal de incubación para la conjuntivitis por *N. gonorrhoeae* es de 2-5 días y para *C. trachomatis* de 5-14 días. La infección gonocócica puede estar presente al nacer en caso de rotura prolongada de las membranas amnióticas o aplazarse más de 5 días por el efecto parcial de la profilaxis ocular. También puede presentarse en lactantes por inoculación desde los dedos contaminados de los adultos. El momento de aparición de la conjuntivitis por otras bacterias es muy variable.

La conjuntivitis gonocócica empieza con inflamación leve y secreción serosanguinolenta. Antes de 24 horas la secreción se hace densa y purulenta y aparece edema palpebral a tensión y quemosis acusada. Si se retrasa el tratamiento la infección puede extenderse a las capas profundas de la conjuntiva y la córnea. Entre sus complicaciones se encuentran la ulceración y perforación corneal, la iridociclitis, las sinequias anteriores y, rara vez, la panoftalmia. La conjuntivitis por *C. trachomatis* (blenorrea de inclusión) varía desde una inflamación leve hasta una tumefacción intensa de los párpados con abundante secreción purulenta. El proceso afecta sobre todo a las conjuntivas tarsales y suele respetar la córnea. La conjuntivitis por *Staphylococcus aureus* u otros organismos es parecida a la causada por clamidias. La conjuntivitis por *Pseudomonas aeruginosa* es poco frecuente, se adquiere en la sala de neonatología y puede ser grave. Se caracteriza por la aparición a los 5-18 días de edema, eritema palpebral, secreción purulenta, formación de pannus, endoftalmitis, sepsis, shock y fallecimiento.

### Diagnóstico

En las conjuntivitis que aparecen después de 48 horas debe descartarse una causa infecciosa. Hay que realizar una tinción de Gram y un cultivo de la secreción purulenta. Si se sospecha un origen vírico debe enviarse el exudado en medio de cultivo tisular para aislamiento de virus. En la conjuntivitis por clamidia el diagnóstico se realiza mediante tinción de Giemsa y examen de los frotis conjuntivales para detectar las típicas inclusiones intracitoplásicas en las células epiteliales mediante aislamiento de los organismos de un frotis conjuntival por medio de técnicas especiales de cultivo tisular o con pruebas para antígenos o ADN de clamidia. El diagnóstico diferencial de la oftalmía neonatal incluye la dacriocistitis por obstrucción congénita del conducto nasolagrimal con distensión del saco (dacriocistocle; v. cap. 643).

### Tratamiento

En los recién nacidos con sospecha de oftalmía gonocócica que presentan los típicos diplococos gramnegativos intracelulares en la tinción de Gram debe iniciarse de inmediato el tratamiento con una dosis i.v. o i.m. de ceftriaxona de 25-50 mg/kg/día, sin pasar de 125 mg. Además, debe irrigarse el ojo con suero salino cada 10-30 minutos y aumentar de forma gradual a intervalos de 2 horas hasta que desaparezca la secreción purulenta. El tratamiento (25-50 mg/kg/día de ceftriaxona i.m. o i.v. en una sola dosis diaria durante 7 días o sustituido por 25 mg/kg de cefotaxima cada 12 horas en caso de que el paciente sufra hiperbilirrubinemia) se prolongará si existe sepsis o afectación extraocular. La meningitis asociada se trata durante 10 a 14 días. La conjuntivitis neonatal secundaria a clamidias se trata con eritromicina oral (50 mg/kg/día en 4 dosis) durante 2 semanas. Así, además de curar la conjuntivitis se evita la posterior neumonía por clamidias. La conjuntivitis

**Tabla 644.1** Ojo rojo

ENFERMEDAD	ETIOLOGÍA	SÍGNOS Y SÍNTOMAS	TRATAMIENTO
Conjuntivitis bacteriana	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Haemophilus aegyptius</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>	Secreción mucopurulenta unilateral o bilateral, visión normal, fotofobia	Antibióticos tópicos, ceftriaxona parenteral para gonococo y <i>H. influenzae</i>
Conjuntivitis bacteriana hiperaguda	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>	Inyección y edema conjuntival (quemosis), sensación arenosa	
Conjuntivitis vírica	Adenovirus, virus ECHO, coxsackie virus, virus del herpes simple	Como arriba; puede ser hemorrágica, unilateral	Autolimitada
Conjuntivitis neonatal	<i>Chlamydia trachomatis</i> , gonococo, química (nitrato de plata), <i>S. aureus</i>	Folículos o papilas en la conjuntiva palpebral; como arriba	Ceftriaxona para gonococo y eritromicina para <i>C. trachomatis</i>
Conjuntivitis alérgica	Exposición a pólenes estacionales o alérgenos	Prurito, quemosis bilateral (edema) más acusada que el eritema, papillas tarsales	Antihistamínicos, estabilizadores de mastocitos tópicos o inhibidores de prostaglandinas, corticoides
Queratitis	Herpes simple, adenovirus, <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Acanthamoeba</i> , química	Dolor intenso, edema corneal, opacificación, eritema límbico, hipopión, cataratas, antecedente de uso de lentes de contacto en las infecciones por amebas	Antibióticos específicos para infecciones bacterianas/fúngicas; queratoplastia, aciclovir para herpes
Endoftalmitis	<i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Candida albicans</i> , asociada con cirugía o traumatismos	Comienzo agudo, dolor, pérdida de visión, edema, quemosis, enrojecimiento; hipopión y turbidez vitrea	Antibióticos
Uveítis anterior (iritocicitis)	AJI, postinfecciosa con artritis y exantema, sarcoidosis, enfermedad de Behcet, enfermedad de Kawasaki, enfermedad inflamatoria intestinal	Unilateral/bilateral; eritema, inyección ciliar, pupila irregular, adherencias del iris; dolor, fotofobia, miosis, mala visión	Corticoides tópicos, más tratamiento de la enfermedad primaria
Uveítis posterior (coroiditis)	Toxoplasmosis, histoplasmosis, <i>Toxocara canis</i>	Ausencia de signos de eritema, disminución de visión	Terapia específica para cada patógeno
Episcleritis/ escleritis	Enfermedad autoinmune idiopática (p. ej., LES, púrpura de Schönlein-Henoch)	Dolor localizado, eritema intenso, unilateral; vasos sanguíneos más dilatados que en la conjuntivitis; la escleritis puede causar perforación del globo	La episcleritis es autolimitada; corticoides tópicos para acelerar la resolución
Cuerpo extraño	Exposición laboral	Unilateral, hiperemia, sensación de arena; visible o de tamaño microscópico	Irrigación, retirada; comprobar si hay ulceración
Blefaritis	<i>S. aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , seborreica, bloqueo del conducto lagrimal, molusco contagioso (raro), <i>Phthirus pubis</i> , <i>Pediculus capitis</i>	Bilateral, irritación, picor, hiperemia, costras, afecta a los bordes palpebrales	Antibióticos tópicos, compresas calientes, higiene palpebral
Dacriocistitis	Obstrucción del saco lagrimal: <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i> , neumococo	Dolor, sensibilidad, eritema y exudados en el área del saco lagrimal (inferomedial al canto interno); lagrimeo (epífora); posible celulitis orbitaria	Antibióticos sistémicos y tópicos; drenaje quirúrgico
Dacrioadenitis	<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> , CMV, sarampión, VEB, enterovirus, traumatismos, sarcoidosis, leucemia	Dolor, sensibilidad, edema, eritema sobre la zona de la glándula (temporal en párpado superior); fiebre, leucocitosis	Antibióticos sistémicos; drenaje de abscesos orbitarios
Celulitis orbitaria (celulitis retroseptal)	Sinusitis paranasal: <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , estreptococos Traumatismos: <i>S. aureus</i> Hongos: <i>Aspergillus</i> , <i>Mucor</i> spp. en inmunodeficientes	Rinorrea, quemosis, pérdida de visión, dolor a los movimientos oculares, proptosis, oftalmoplejia, fiebre, edema palpebral, leucocitosis	Antibióticos sistémicos; drenaje de abscesos orbitarios
Celulitis orbitaria (celulitis preseptal)	Traumatismos: <i>S. aureus</i> , estreptococos Bacteriemia: neumococo, estreptococos, <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i>	Eritema cutáneo, calor, visión normal, mínima afectación orbitaria; fiebre, leucocitosis, aspecto tóxico	Antibióticos sistémicos

AJI, artritis juvenil idiopática; CMV, citomegalovirus; LES, lupus eritematoso sistémico; VEB, virus de Epstein-Barr.

De Behrman R, Kliegman R: *Nelson's essentials of pediatrics*, ed 3, Philadelphia, 1998, WB Saunders.

neonatal por *Pseudomonas* se trata con antibióticos sistémicos, incluido un aminoglucósido, junto a irrigación con suero salino y pomada oftálmica de gentamicina. La conjuntivitis estafilocócica se trata mediante meticilina parenteral e irrigación con suero salino.

### Pronóstico y prevención

Antes de la instauración de la profilaxis oftálmica tópica al nacer la oftalmia gonocócica era una causa frecuente de ceguera o lesión ocular permanente. Si se aplica de manera correcta esta forma de profilaxis es muy eficaz, a menos que la infección ya esté presente al nacer. Se instilan directamente en los ojos gotas de eritromicina al 0,5% o nitrato de plata al 1% empleando contenedores monodosis de cera o plástico. No es necesario lavar con suero salino tras aplicar el nitrato de plata. Este no es eficaz en caso de infección activa y su uso puede ser limitado frente a *Chlamydia*. Otro agente profiláctico eficaz es la povidona yodada (solución al 2%), especialmente útil en los países en vías de desarrollo.

La identificación y el tratamiento de las infecciones gonocócicas maternas forman parte de los cuidados prenatales estándar. Los recién nacidos de madres con gonococia no tratada deben recibir una dosis única de 50 mg/kg (máximo de 125 mg) de ceftriaxona por vía i.v. o i.m., además de profilaxis tópica. Esta dosis será algo menor en bebés prematuros. Debe emplearse penicilina (50.000 unidades) si el gonococo aislado en la madre es sensible a este antibiótico.

Ni la profilaxis ni el tratamiento tópicos impiden la neumonía afebril que aparece en el 10-20% de los recién nacidos expuestos a *C. trachomatis*. Aunque la conjuntivitis por clamidias a menudo es autolimitada la neumonía puede tener consecuencias graves. Es importante que los bebés con infección por clamidia reciban tratamiento sistémico. El tratamiento con eritromicina de las embarazadas colonizadas impide la infección neonatal.

### Conjuntivitis purulenta aguda

Se caracteriza por hiperemia conjuntival (bilateral en el 50-75% de los casos) más o menos generalizada, edema, exudado mucopurulento, párpados pegados al despertar y dolor o molestias oculares variables. Suele deberse a infecciones bacterianas. En caso de existir picor o adenopatía preauricular no son demasiado importantes; el pico máximo estacional tiene lugar entre diciembre y abril. La conjuntivitis bacteriana es más común en los niños pequeños (<5 años), mientras que la vírica es más habitual entre adolescentes y adultos. Las causas más frecuentes son *Haemophilus influenzae* no tipificables (60-80%; asociado con otitis media ipsolateral), neumococos (20%) y estafilococos (5-10%). La conjuntivitis bacteriana purulenta, sobre todo si se debe a neumococo o *H. influenzae*, puede ocurrir en brotes epidémicos. El raspado y el cultivo conjuntival ayudan a identificar el agente específico. Estas formas habituales de conjuntivitis purulenta aguda suelen responder bien al tratamiento con paños templados e instilación de colirio antibiótico, que permite acortar la duración de la enfermedad y adelantar el regreso a la escuela. Los antibióticos tópicos que se pueden usar son aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina), quinolonas (ciprofloxacino, ofloxacino, moxi-

floxacino) y combinaciones de antibióticos con cloranfenicol (tabla 644.2). La fiebre purpúrica brasileña por *Haemophilus aegyptius* se manifiesta como conjuntivitis y sepsis. La conjuntivitis bacteriana hiperaguda producida por una infección gonocócica o meningocócica requiere tratamiento antibiótico sistémico, no tópico. Se deberá derivar al paciente al oftalmólogo en caso de que aparezcan síntomas de alarma, como pérdida visual, secreción purulenta intensa, afectación corneal, cicatrización conjuntival, afectación cutánea-conjuntival (síndrome de Stevens-Johnson), síntomas recurrentes, dolor intenso, infección por virus del herpes simple, fotofobia intensa o en caso de que el paciente sea usuario de lentes de contacto (cosméticas o graduadas).

### Conjuntivitis vírica

Suele caracterizarse por secreción acuosa. A menudo se encuentran folículos (pequeños agregados de linfocitos) en la conjuntiva palpebral. La afectación suele ser unilateral y se asocia a adenopatías preauriculares. Es más frecuente su aparición en verano y en niños mayores (>5 años). La conjuntivitis por adenovirus es bastante habitual, con afectación ocasional de la córnea, así como faringitis o neumonía. También pueden observarse brotes de conjuntivitis por enterovirus, normalmente de tipo hemorrágico (fig. 644.1). La conjuntivitis hemorrágica aguda por enterovirus CA24 o 70



**Fig. 644.1** La conjuntivitis hemorrágica aguda (CHA) es una conjuntivitis altamente contagiosa que se presenta con síntomas de dolor, enrojecimiento y lagrimo. Los hallazgos oculares incluyen hemorragias subconjuntivales extensas, folículos y quemosis. Los agentes causantes incluyen coxsackie virus del grupo A24 (CA24) y enterovirus E70 (EV70). (De Krachmer JH, Palay DA: Cornea atlas, ed 3, London: Elsevier, 2014. Fig. 7-23.)

**Tabla 644.2** Antibióticos tópicos utilizados para tratar las conjuntivitis bacterianas: posología en adultos

FÁRMACO	POSOLOGÍA
Bacitracina, ungüento	Aplicar 1 cm de pomada cada 3-4 h
Ciprofloxacino, solución oftálmica al 0,3%	1-2 gotas cada 15 min × 6 h, luego cada 30 min × 18 h, luego cada 1 h × 1 día y por último cada 4 h × 12 días*
Gatifloxacino, solución oftálmica al 0,3%	1 gota cada 2 h hasta un máximo de 8 gotas/día × 2 días y luego 1 gota 4 veces/día × 5 días
Gentamicina, solución oftálmica al 0,3% o ungüento	Ungüento: 1 cm 2-3 veces/día Solución: 1-2 gotas cada 4 h
Levofloxacino, solución oftálmica al 0,5%	1-2 gotas cada 2 h 2 días respetando las horas de sueño y luego cada 4 h 5 días respetando las horas de sueño
Moxifloxacino, solución oftálmica al 0,5%	1 gota 3 veces/día 7 días
Neomicina/polimixina B/gramicidina, solución oftálmica	1-2 gotas cada 4 h 7-10 días
Ofloxacino, solución oftálmica al 0,3%	1-2 gotas cada 2-4 h 2 días y luego 1-2 gotas 4 veces/día 5 días
Polimixina B y trimetoprima, solución oftálmica	1 gota cada 3 h 7-10 días
Sulfacetamida, solución oftálmica al 10% o ungüento	Ungüento: 1 cm cada 3-4 h y antes de acostarse 7 días Solución: 1-2 gotas cada 2-3 h 7-10 días
Tobramicina, solución oftálmica al 0,3%	1-2 gotas cada 4 h

\*Sobrepasa la dosis recomendada por el fabricante.

De Bope ET, Kellerman RD, editors: Conn's current therapy, Philadelphia, 2014, Elsevier/Saunders, Table 2, p. 321.

puede ser epidémica y se caracteriza por ojos rojos, hinchados y dolorosos con secreción acuosa hemorrágica. La conjuntivitis es frecuente en viriasis sistémicas, como los exantemas infantiles, sobre todo el sarampión. La conjuntivitis vírica suele ser autolimitada.

### Queratoconjuntivitis epidémica

Se debe a serotipos 8, 19 o 37 de adenovirus y se transmite por contacto directo. Debuta con sensación de cuerpo extraño bajo los párpados, picor y quemazón. Rápidamente aparecen edema (quemosis) y fotofobia, con grandes folículos ovalados sobre la conjuntiva. A menudo hay adenopatía preauricular y formación de seudomembranas en la conjuntiva. En ocasiones se desarrollan infiltrados corneales subepiteliales que causan visión borrosa; aunque suelen desaparecer pueden afectar de forma permanente a la agudeza visual. Las complicaciones corneales son más raras en niños que en adultos. Los niños presentan a veces faringitis o infección respiratoria alta asociada. Aunque a menudo se prescriben colirios antibacterianos no suelen estar indicados. No existe ningún tratamiento médico para aliviar los síntomas o acortar la duración de la enfermedad. Debe insistirse en la prevención del contagio. En el 95% de los pacientes existen virus en replicación 10 días después de la aparición de los síntomas.

La fiebre faringoconjuntival se manifiesta con fiebre elevada, faringitis, conjuntivitis bilateral y adenopatía preauricular, y es altamente contagiosa.

### Conjuntivitis membranosa y seudomembranosa

Estos tipos de conjuntivitis se presentan en diversas enfermedades. La conjuntivitis membranosa típica es la diftérica; se acompaña de un exudado rico en fibrina que se forma sobre la superficie conjuntival y atraviesa el epitelio, por lo que cuesta trabajo arrancar la membrana y deja áreas sanguíneas. En la conjuntivitis seudomembranosa la capa de exudado fibrinoso es superficial y a menudo se pella con facilidad, quedando una superficie lisa. Este tipo aparece en numerosas infecciones bacterianas o víricas: estafilocócica, neumocócica, estreptocócica, por clamidias y queratoconjuntivitis epidémica. También se presenta en la conjuntivitis vernal y en el síndrome de Stevens-Johnson.

### Conjuntivitis alérgica

Suele asociarse con prurito intenso, secreción acuosa transparente y edema conjuntival (quemosis). Suele ser estacional (primavera-verano). Los paños fríos y los antihistamínicos tópicos mejoran los síntomas. También resultan útiles los estabilizadores del mastocito y los inhibidores de las prostaglandinas. En casos seleccionados pueden emplearse corticoides tópicos con supervisión de un oftalmólogo, pero no deben utilizarse durante períodos prolongados.

### Conjuntivitis vernal

Suele empezar en la edad prepupal y recurrir durante varios años. La atopía parece influir en su aparición, aunque la patogenia no está clara. Los síntomas habituales son prurito muy intenso y lagrimeo. Son típicas las grandes papilas aplastadas en adoquinado sobre las conjuntivas palpebrales (fig. 644.2). Con frecuencia aparecen hebras de exudado y seudomembranas lechosas en la conjuntiva. En ocasiones se presentan pequeñas lesiones elevadas de la conjuntiva bulbar junto al limbo (puntos de Horner-Trantas). Los frotis conjuntivales pueden mostrar abundantes eosinófilos. El tratamiento con corticoides tópicos y compresas frías alivia los síntomas. Debe recurrirse a los estabilizadores del mastocito o a los inhibidores de prostaglandinas para conseguir el control a largo plazo. Hay que evitar el uso prolongado de corticoides tópicos.

### Síndrome oculoglandular de Parinaud

Representa una forma de la enfermedad por arañazo de gato y se debe a *Bartonella henselae*, que se transmite entre gatos por la picadura de pulgas (v. cap. 236). Los gatitos tienen más probabilidad de infectarse que los animales adultos. Los seres humanos pueden contagiarse cuando les araña un gato. Además, las bacterias pueden pasar desde la saliva del gato a su piel cuando se lame. Las bacterias pueden depositarse en la conjuntiva al tocarse los ojos después de acariciar al gato. Los signos típicos de la infección son la adenopatía y la conjuntivitis. Pueden formarse granulomas conjuntivales (fig. 644.3). La evolución suele ser autolimitada, pero en algunos casos pueden emplearse antibióticos.

### Conjuntivitis química

Puede producirse si penetra en el saco conjuntival una sustancia irritante (como la conjuntivitis aguda benigna causada por nitrato de plata en los

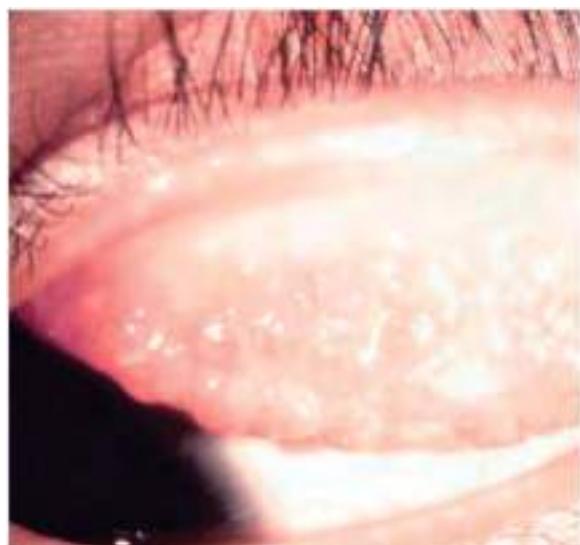


Fig. 644.2 Conjuntivitis vernal.



Fig. 644.3 Granulomas conjuntivales en el síndrome oculoglandular de Parinaud.

recién nacidos). Otras sustancias frecuentes son productos de limpieza doméstica (incluidas las cápsulas detergentes), aerosoles, humo, bombillas de haluros metálicos y polución industrial. Los álcalis tienden a adherirse a los tejidos conjuntivales y lesionarlos durante horas o días. Los ácidos precipitan las proteínas de los tejidos, por lo que su efecto lesivo es inmediato. En cualquier caso, es fundamental la irrigación copiosa inmediata. Pueden quedar lesiones tisulares graves, incluso con pérdida del ojo, sobre todo en las quemaduras por álcalis.

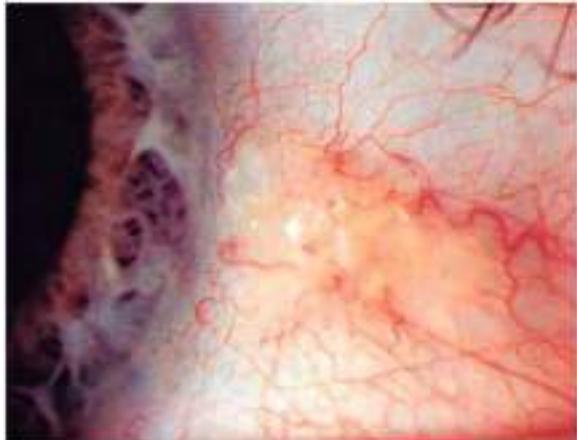
### Otras enfermedades conjuntivales

La **hemorragia subconjuntival** se manifiesta en forma de manchas de color rojo intenso u oscuro sobre la conjuntiva bulbar y se debe a traumatismos o inflamaciones. A menudo es espontánea. También se asocia con estornudos o tos intensa. En raras ocasiones refleja una discrasia sanguínea. Las hemorragias subconjuntivales son autolimitadas y no precisan tratamiento.

**La pinguécula** es una masa blanco-amarillenta levemente elevada sobre la conjuntiva bulbar, por lo común en la región interpalpebral (fig. 644.4). Se debe a degeneración hialina elastótica de la conjuntiva. No requiere tratamiento, salvo por motivos estéticos, en cuyo caso es suficiente con su extirpación simple.

El **pterigón** es una lesión conjuntival carnosa de forma triangular que puede extenderse sobre la córnea. Aparece de forma típica en la región interpalpebral nasal (fig. 644.5). Los hallazgos anatomo-patológicos son similares a los de la pinguécula. La aparición del pterigón está relacionada con la exposición a luz ultravioleta, por lo que es más frecuente en personas que viven cerca del ecuador. Conviene extirarlo si se extiende demasiado sobre la córnea, aunque son frecuentes las recidivas.

El quiste **dermoide** y el **dermolipoma** constituyen lesiones benignas de aspecto similar. Son tumoraciones lisas, elevadas, redondas u ovaladas y de color entre blanco-amarillento y rosa carnosos. Su localización habitual es el cuadrante superior externo del globo, aunque también son frecuentes sobre el limbo o cerca de él. El dermolipoma está compuesto de tejido adiposo y conjuntivo. Los quistes dermoides también pueden contener tejido glandular, folículos pilosos y pelos. Se extirpan por motivos estéticos. Los dermolipomas están conectados con frecuencia a los músculos extraoculares, lo que imposibilita su extracción completa sin afectar a la movilidad ocular.



**Fig. 644.4** Pinguécula. Estas lesiones se encuentran en las posiciones de las 3 y las 9 y son muy comunes, especialmente en pacientes de edad avanzada. (De Palay DA, Krachmer JH: Primary care ophthalmology, ed 2, Philadelphia, 2005, Elsevier Mosby. Fig. 3.49, p. 62.)



**Fig. 644.5** Pterigón. Estas lesiones se encuentran en el meridiano horizontal, más frecuentemente en la región nasal. (De Palay DA, Krachmer JH: Primary care ophthalmology, ed 2, Philadelphia, 2005, Elsevier Mosby. Fig. 3.50, p. 62.)

El **nevo conjuntival** es una pequeña lesión elevada de pigmentación variable entre salmón pálido y marrón oscuro. Suele ser benigno, aunque se recomienda vigilarlo por si crece o aparecen cambios que sugieran su malignización.

El **simbléfaron** es una adherencia cicatricial entre la conjuntiva palpebral y el globo, que suele afectar al párpado inferior. Aparece tras operaciones o traumatismos, sobre todo quemaduras con lejía, ácidos o metales fundidos. Se trata de una complicación grave del síndrome de Stevens-Johnson. Puede dificultar el movimiento del ojo e incluso causar diplopía. Deben romperse las adherencias y evitar que se peguen las superficies cruentas mientras cicatrizan. A veces se precisan injertos de mucosa oral.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 645

# Anomalías de la córnea

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

### MEGALOCÓRNEA

Es una enfermedad simétrica y no progresiva caracterizada por aumento de la córnea ( $>12$  mm de diámetro) y del segmento anterior en ausencia de signos de hipertensión ocular previa o simultánea en el segmento anterior. A menudo existe miopía alta que puede producir pérdida de visión. En la vida adulta es frecuente que se complique con la aparición de opacidades en el cristalino. Se han descrito todos los patrones de herencia, aunque el más habitual es el recesivo ligado al sexo y, por tanto, es más frecuente en varones. Entre las anomalías sistémicas que pueden asociarse con megalocórnea se incluyen el síndrome de Marfan, la craneosinostosis y el síndrome de Alport. Se desconoce la causa del agrandamiento de la córnea y la cámara anterior, aunque es posible que se deba a un defecto de crecimiento del cáliz óptico o a un glaucoma congénito abortivo.

La megalocórnea debe distinguirse del agrandamiento corneal patológico causado por el glaucoma. Cualquier aumento progresivo del tamaño de la córnea, sobre todo si se asocia con fotofobia, lagrimeo o turbidez corneal, requiere un estudio oftalmológico inmediato.

### MICROCÓRNEA

La microcórnea, o microftalmia anterior, es una córnea anormalmente pequeña en un ojo por lo demás normal. Puede ser familiar, con transmisión más a menudo dominante que recesiva, aunque por lo general las córneas pequeñas se observan en ojos microftálmicos o con un desarrollo anormal. Se asocia con colobomas, microfaquia, catarata congénita, glaucoma y aniridia.

### QUERATOCONO

Es una enfermedad de patogenia incierta caracterizada por adelgazamiento y protrusión progresivos de la córnea central, que adopta una forma cónica. Aunque se han descrito casos familiares la mayoría son esporádicos. Es un trastorno ocular muy frecuente con una incidencia de 1 por cada 2.000 adultos. Se han propuesto como factores etiológicos el frotarse los ojos y el uso de lentes de contacto, aunque no hay pruebas inequívocas. La incidencia es mayor en personas con atopia, síndrome de Down, síndrome de Marfan y retinitis pigmentosa.

La mayoría de los casos son bilaterales, aunque pueden ser asimétricos. El trastorno suele presentarse y progresar con rapidez durante la adolescencia y ralentizarse cuando se completa el crecimiento. En ocasiones se estira la membrana de Descemet más allá de su punto de elasticidad y esto produce una rotura aguda de la membrana con edema súbito e intenso de la córnea (hidropesía aguda, fig. 645.1) y disminución de visión. El edema corneal desaparece al cubrir las células endoteliales el área lesionada y, aunque puede quedar cierta cicatrización corneal, la agudeza visual suele ser mejor que antes de la hidropesía. Entre las manifestaciones del queratocono se incluyen también el signo de Munson (abombamiento del párpado inferior al mirar hacia abajo) y el anillo de Fleischer (depósito de hierro en el epitelio que rodea la base del cono). La primera línea de



**Fig. 645.1** Hidropesía corneal aguda secundaria a queratocono con edema corneal importante.



**Fig. 645.2** Anomalía de Peters. Opacidad central en un paciente con anomalía de Peters.

tratamiento son las gafas y las lentes de contacto para corregir la distorsión visual producida por el queratocono. El entrecruzamiento (*cross-linking*) del colágeno corneal es una técnica relativamente nueva que utiliza riboflavina y luz ultravioleta con el fin de detener la progresión del queratocono. Si la córnea llega a estar tan abombada que impide el uso de lentes de contacto es preciso realizar un trasplante de córnea para recuperar la visión.

### OPACIDADES CORNEALES NEONATALES

La pérdida de la transparencia normal de la córnea en los recién nacidos puede ser secundaria a causas hereditarias intrínsecas o a factores ambientales extrínsecos (tabla 645.1).

### ESCLEROCÓRNEA

En la esclerocórnea la córnea transparente normal es reemplazada por un tejido parecido a la esclerótica. En vez de una córnea claramente delimitada se forma un tejido blanco desflecado, a menudo mal definido y vascularizado en la córnea periférica, de manera que parece mezclarse y proceder de la esclerótica. La córnea central suela ser más transparente, pero puede producirse la sustitución total de la córnea por esclerótica. La curvatura corneal a menudo es más plana, similar a la de la esclerótica. Entre las posibles anomalías asociadas se encuentran el aplanamiento de la cámara anterior, anomalías del iris y microftalmia. Esta enfermedad suele ser bilateral. En aproximadamente el 50% de los casos se ha descrito un patrón de herencia dominante o recesiva. Se han comunicado casos de esclerocórnea asociados con numerosas alteraciones sistémicas, como deformidad de extremidades, defectos craneofaciales y trastornos genitourinarios. En la esclerocórnea difusa, sobre todo si es bilateral, debe valorarse la realización de un trasplante de córnea precoz para intentar conseguir cierto grado de visión.

La esclerocórnea se puede considerar un trastorno de opacidad corneal congénita con córnea plana si produce una escleralización periférica, o bien un trastorno de esclerocórnea total, como la anomalía de Peters.

### ANOMALÍA DE PETERS

La anomalía de Peters consiste en una opacidad corneal central (leucoma) presente al nacer (fig. 645.2). A menudo se asocia con adherencias irido-corneales que se extienden desde el collarete del iris hasta el borde de la opacidad corneal. Aproximadamente el 50% de los pacientes presenta otras anomalías oculares, como cataratas, glaucoma y microcórnea. Es bilateral hasta en el 80% de los casos y en el 60% se asocia con malformaciones sistémicas (**síndrome de Peters plus**) como estatura corta, retrasos del desarrollo, características faciales dismórficas y malformaciones cardíacas, genitourinarias y del sistema nervioso central. Algunos investigadores han dividido la anomalía de Peters en dos tipos: una forma mesodérmica o neuroectodérmica (tipo 1), que no se asocia con alteraciones del cristalino, y una forma ectodérmica superficial (tipo 2), que sí lo hace. Los hallazgos histológicos incluyen ausencia focal de la membrana de Descemet y el endotelio en la región de la opacidad. La anomalía de Peters puede deberse a migración y diferenciación incompletas de las células precursoras del



**Fig. 645.3** Dermoide límbico. Lesión temporal inferior en un paciente con síndrome de Goldenhar.

endotelio y la membrana de Descemet del centro de la córnea, o a una separación defectuosa entre el cristalino y la córnea primitivos durante la embriogenia.

### DISTROFIAS CORNEALES

Se trata de trastornos hereditarios poco frecuentes que pueden aparecer durante la infancia o al comienzo de la vida adulta, con afectación bilateral (aunque la gravedad puede ser asimétrica) y que empeoran con el tiempo. En la mayoría de los casos se heredan de forma autosómica dominante con una expresión variable; la mutación más habitual se produce en *TGFB1*, que se asocia con la distrofia corneal granular tipo 1 y 2, así como con la distrofia corneal reticular. La distrofia endotelial congénita hereditaria es un trastorno que se hereda tanto de forma autosómica recesiva (*SLC4A11*) como dominante (gen desconocido); la forma recesiva está presente al nacer y es más grave.

### DERMOIDES

Los dermoides epibulbaras son coristomas. Suelen estar presentes en el nacimiento y aumentar de tamaño con el tiempo. Se localizan por lo general en el cuadrante temporal inferior. Suelen sobrepasar el limbo y extenderse hacia la córnea periférica (fig. 645.3). Rara vez están totalmente confinados en la conjuntiva o la córnea. Los dermoides epibulbaras (o limbares) pueden afectar a la visión si invaden el eje visual o favorecen la aparición de astigmatismo, con el consiguiente riesgo de ambliopía.

**Tabla 645.1** Diagnóstico diferencial de las opacidades corneales en neonatos

DIAGNÓSTICO	LATERALIDAD	OPACIDAD	PRESIÓN INTRAOCULAR	OTRAS ANOMALÍAS OCULARES	EVOLUCIÓN NORMAL	HERENCIA
Esclerocórnea	Unilateral o bilateral	Vascularizada, se mezcla con la esclerótica, más transparente en el centro	Normal (o elevada)	Córnea plana	No progresiva	Esporádica
<b>Desgarros endoteliales y en la membrana de Descemet</b>						
Traumatismo obstétrico	Unilateral	Edema difuso	Normal	Possible hipema, equimosis periorbitaria	Mejoría espontánea antes de 1 mes	Esporádica
Glaucoma infantil	Bilateral	Edema difuso	Elevada	Megalocórnea, fotofobia y lagrimeo, ángulo anormal	Progresiva si no se trata	Autosómica recesiva
<b>Úlceras</b>						
Queratitis por herpes simple	Unilateral	Difusa con defecto epitelial geográfico	Normal	Ninguna	Progresiva	Esporádica
Rubéola congénita	Bilateral	Edema disciforme o difuso, sin ulceración ostensible	Normal o elevada	Microftalmos, catarata, moteado del epitelio pigmentario	Estable, puede aclararse	Esporádica
Exposición neurotrófica	Unilateral o bilateral	Úlcera central	Normal	Anomalías palpebrales, neuropatía sensorial congénita	Progresiva	Esporádica
Metabólicas (rara vez presentes al nacer) (mucopolisacaridosis IH, IS; mucolipidosis tipo IV)*	Bilateral	Turbidez difusa, más densa periféricamente	Normal	Escasas	Progresiva	Autosómica dominante
Defecto corneal posterior	Unilateral o bilateral	Turbidez difusa central o leucoma vascularizado	Normal o elevada	Síndrome de clivaje de la cámara anterior	Estable, a veces aclaramiento precoz o vascularización	Esporádica, autosómica recesiva
<b>Distrofia endotelial</b>						
Distrofia endotelial hereditaria congénita	Bilateral	Edema corneal difuso, engrosamiento corneal acusado	Normal	Ninguna	Estable	Autosómica dominante o recesiva
Distrofia polimorfa posterior	Bilateral	Turbidez difusa, espesor corneal normal	Normal	En ocasiones sinequias anteriores periféricas	Lentamente progresiva	Autosómica dominante
Distrofia estromal hereditaria congénita	Bilateral	Opacidades estromales desflecadas en copos; espesor corneal normal	Normal	Ninguna	Estable	Autosómica dominante
Dermoide	Unilateral o bilateral	Masa blanca vascularizada, pelo, arco lipídico	Normal	Ninguna	Estable	Esporádica

\*Mucopolisacardosis IH (síndrome de Hurler); mucopolisacardosis IS (síndrome de Scheie).

De Nelson LB, Calhoun JH, Harley RD: *Pediatric ophthalmology*, ed 3, Philadelphia, 1991, WB Saunders, p. 210.

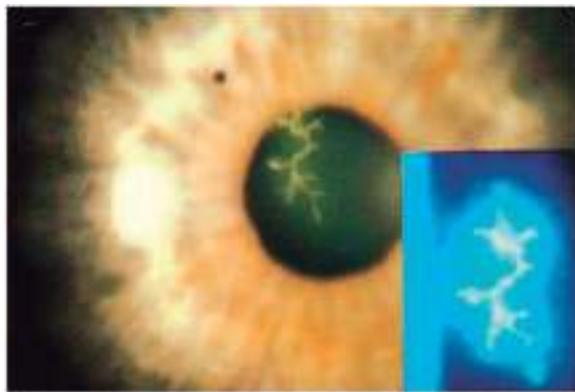
El dermoide suele observarse como una masa redondeada u oval y circunscrita de color gris o amarillo-rosáceo, con superficie seca, de la que pueden asomar pelos cortos. Aunque a veces solo afecta a las capas superficiales de la córnea es frecuente que abarque todo su espesor. Entre las anomalías oculares asociadas pueden encontrarse colobomas palpebrales y del iris, microftalmia y defectos retinianos y coroideos. En el 30% de los casos se asocian con anomalías sistémicas, sobre todo defectos del desarrollo del primer arco branquial (anomalías vertebrales, disostosis de los huesos faciales, anomalías dentales y del pabellón auditivo y síndrome de Goldenhar). Existen dermoides epibulbaras en el 75% de los casos de síndrome de Goldenhar.

### QUERATITIS DENDRÍTICA

La infección de la córnea por el virus del herpes simple da lugar a una lesión característica del epitelio corneal, conocida como dendrita, con un patrón ramificado que puede demostrarse mediante tinción con fluoresceína

(fig. 645.4). El episodio agudo se acompaña de dolor, fotofobia y lagrimeo, blefaroespasmo e hiperemia conjuntival. El tratamiento específico suele consistir en el desbridamiento mecánico del epitelio corneal afectado, con el fin de eliminar la fuente de infección y el estímulo antigenético para la inflamación del estroma adyacente. El tratamiento médico se basa en el uso de trifluridina, ganciclovir tópico o aciclovir sistémico. Además, pueden emplearse agentes ciclopájicos para aliviar el dolor por el espasmo del músculo ciliar. El tratamiento antivírico tópico intensivo resulta a veces tóxico para la córnea, por lo que debe evitarse. La infección recidivante y la afectación estromal profunda pueden producir cicatrización corneal y pérdida de visión.

El uso de corticoides tópicos exacerba la infección herpética superficial del ojo y desemboca en ocasiones en una perforación corneal; por tanto, deben evitarse los colirios con combinaciones de corticoides y antibióticos para tratar el ojo rojo, salvo que existan indicaciones específicas para su uso y se vigile de manera cercana al paciente.



**Fig. 645.4** Queratitis epitelial corneal por el virus del herpes simple en luz difusa y en luz con filtro azul cobalto después de la tinción con fluoresceína (detalle). Note el patrón de tinción dendrítico característico del herpes simple. (De Goldman L, Schafer Al, editors: Goldman-Cecil medicine, ed 25, Philadelphia, 2016, Elsevier/Saunders. Fig. 423.19.)



**Fig. 645.5** Síndrome de Riley-Day. Este niño presenta una combinación de insensibilidad corneal y ojo seco, y ha sido tratado con lubricantes tópicos durante varios meses sin éxito. Se produjo una buena respuesta a la tarsorrafia bilateral junto con ungüentos lubricantes. Más tarde se ocluyeron los puntos lagrimales, lo que permitió una humectación ocular suficiente como para poder revertir la tarsorrafia. (De Hoyt CS, Taylor D, editors: Pediatric ophthalmology and strabismus, ed 4, Philadelphia, 2013, Elsevier Saunders, Fig. 33.9, p. 315.)

Los recién nacidos de madres infectadas por herpes simple deben ser explorados cuidadosamente para detectar signos de afectación ocular. El herpes ocular en los neonatos debe ser tratado con aciclovir intravenoso.

### ÚLCERAS CORNEALES

Los signos y síntomas habituales consisten en turbidez corneal focal o difusa, hiperemia, edema palpebral, dolor, fotofobia, lagrimeo y blefaroespasmo. Es frecuente que exista **hipopión** (pus en la cámara anterior). Las úlceras corneales requieren tratamiento inmediato. Suelen deberse al uso de lentes de contacto y a lesiones traumáticas que se infectan de manera secundaria. Son muchos los organismos capaces de infectar la córnea. Uno de los más problemáticos es *Pseudomonas aeruginosa*, que produce a veces una rápida destrucción del tejido estromal con la consiguiente perforación corneal. *Neisseria gonorrhoeae* también es especialmente peligrosa. Las úlceras tórpidas pueden deberse a hongos, a menudo asociados con el uso de lentes de contacto. En cualquier caso, deben realizarse raspados de la córnea para identificar el agente infeccioso y determinar el mejor tratamiento. Aunque suele requerirse una terapia tópica intensiva para salvar el ojo, en ocasiones también se precisa antibioterapia sistémica. La perforación y la cicatrización secundarias a ulceraciones corneales son una causa importante de ceguera en todo el mundo y representan el 10% de los casos en Estados Unidos.

Las úlceras corneales sin causa aparente en bebés y niños pequeños deben hacer pensar en defectos sensitivos, como los síndromes de Riley-Day o Goldenhar-Gorlin, o en trastornos metabólicos como la tirosinemia (fig. 645.5). También pueden aparecer úlceras corneales a consecuencia de deficiencias vitamínicas graves, como las observadas en la fibrosis quística.

### FLICTÉNULAS

Son pequeñas lesiones amarillentas y levemente elevadas que suelen localizarse en el limbo corneal; pueden invadir la córnea y extenderse hacia el centro. A menudo se encuentra una pequeña úlcera corneal en el borde de avance de la lesión, con un fascículo de vasos sanguíneos detrás de la cabeza de la lesión. Aunque antes se creían causadas por infección tuberculosa sistémica, en la actualidad sabemos que la queratoconjuntivitis flictenular representa una reacción de hipersensibilidad retardada frente a diversos antígenos. En niños se debe por lo común a reacciones de hipersensibilidad a cepas no patógenas de estafilococos que se encuentran en el borde palpebral. El tratamiento suele consistir en eliminar el trastorno subyacente, como blefaritis estafilocócica o meibomitis, y suprimir la respuesta inmune con corticoterapia tópica. A veces persiste un pannus y una cicatrización estromal superficial después del tratamiento.

### QUERATITIS INTERSTICIAL

Se denomina así a una inflamación no ulcerante del estroma corneal. Existen diversas causas de queratitis intersticial (QI), que pueden ser bacterianas, víricas, parasitarias e inflamatorias. En Estados Unidos la

mayoría de los casos de QI se deben a infecciones por virus del herpes y a sífilis congénita. Aunque los signos corneales pueden desaparecer con el tiempo persisten los «vasos fantasma», que representan los cambios vasculares previos, y parches cicatriciales en la córnea como estigmas permanentes de la enfermedad.

El **síndrome de Cogan** es una QI no luética asociada con pérdida de audición y síntomas vestibulares. Aunque se desconoce su causa, parece deberse a una vasculitis sistémica. Es necesario su tratamiento inmediato para impedir la sordera irreversible. Tanto las alteraciones corneales como la afectación auditiva responden en ocasiones a agentes inmunosupresores.

### MANIFESTACIONES CORNEALES DE ENFERMEDADES SISTÉMICAS

Diversas enfermedades sistémicas producen alteraciones típicas en la córnea durante la infancia. En la cistinosis (v. cap. 103.4) se depositan cristales policromáticos refringentes por toda la córnea. También puede haber depósitos corneales que inducen turbidez variable en algunas mucopolisacaridosis (MPS; v. cap. 107), sobre todo la MPS IH (Hurler), la MPS IS (Scheie), la MPS I H/S (complejo Hurler-Scheie), la MPS IV (Morquio), la MPS VI (Maroteaux-Lamy) y, en ocasiones, la MPS VII (Sly). Pueden aparecer depósitos corneales en pacientes con gangliosidosis GM<sub>1</sub> (generalizada) (v. cap. 104.4). En la enfermedad de Fabry se observan opacidades finas que irradian con un patrón en remolino o abanico y que permiten la identificación de los portadores (v. cap. 104.4). También se observa a veces un patrón de opacidades en remolino en el síndrome de Bloch-Sulzberger (incontinencia pigmentaria; v. cap. 614.7). En la enfermedad de Wilson (v. cap. 384.2) el signo corneal característico es el anillo de Kayser-Fleischer, un anillo marrón-dorado en la córnea periférica secundario a alteraciones en la membrana de Descemet. Los recién nacidos con colestasis

pueden presentar anillos corneales pigmentados. El hipoparatiroidismo autoinmune se asocia con alteraciones corneales, y en los pacientes con hipercalcemia (v. cap. 588) se forma en ocasiones una queratopatía en banda. Puede haber una queratitis transitoria en el sarampión y, a veces, en la rubéola (v. cap. 274).

*La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).*

## Capítulo 646

# Anomalías del cristalino

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

### CATARATAS

Una catarata es cualquier opacidad del cristalino (fig. 646.1). Algunas son clínicamente banales, mientras que otras degradan mucho la función visual. La incidencia de catarata neonatal es de aproximadamente 2-13/10.000 nacidos vivos. Aproximadamente en el 60% de los casos las cataratas se presentan como trastorno aislado, en el 22% se incluyen en algún síndrome y en el resto se asocian a otros defectos congénitos graves no relacionados. Las cataratas son más comunes en los recién nacidos con bajo peso. Los lactantes con un peso igual o inferior a 2.500 g poseen una probabilidad 3-4 veces superior de sufrir cataratas neonatales. Con frecuencia se asocian con otras enfermedades oculares o sistémicas.

### Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de las cataratas en bebés y niños incluye una gran variedad de trastornos congénitos, procesos infecciosos e inflamatorios, enfermedades metabólicas y lesiones tóxicas o traumáticas (tabla 646.1). Las cataratas también aparecen de forma secundaria a procesos intraoculares, como retinopatía del prematuro, vítreo primario hiperplásico persistente, desprendimiento de retina, retinitis pigmentosa y uveítis. Por último, un porcentaje de las cataratas infantiles son hereditarias (fig. 646.2).

### Anomalías congénitas

Las interferencias en las fases tempranas del desarrollo embrionario pueden producir diversas opacidades congénitas del cristalino. Son frecuentes los puntos aislados o las placas blancas de la cápsula del cristalino, que a veces afectan a la región subcapsular adyacente. Las opacidades pequeñas de la cápsula posterior se asocian con persistencia de vestigios del sistema vascular hialoideo primitivo (como la frecuente mancha de Mittendorf), mientras que las de la cápsula anterior pueden ir acompañadas de restos de la membrana pupilar o de la envoltura vascular del cristalino. Las cataratas congénitas de este tipo suelen ser estacionarias y rara vez afectan a la visión, aunque en ocasiones pueden progresar.



Fig. 646.1 Leucocoria secundaria a catarata.

### Prematuridad

En algunos recién nacidos pretérmino se observa un tipo especial de alteración en el cristalino que se denomina catarata de la prematuridad, que consiste en un racimo de diminutas vacuolas que se distribuyen por las suturas en Y del cristalino. Se observan mediante un oftalmoscopio, sobre todo si la pupila está bien dilatada. No se conoce con exactitud su patogenia, pero en la mayoría de los casos desaparecen espontáneamente, a menudo al cabo de pocas semanas.

### Herencia mendeliana

Muchas cataratas no asociadas con otras enfermedades son hereditarias. El modo de herencia más habitual es autosómico dominante, con penetrancia y expresividad variables. Es menos frecuente la herencia autosómica recesiva, aunque a veces se encuentra en poblaciones con tasas altas de consanguinidad. La herencia ligada al cromosoma X es relativamente rara en cataratas no asociadas a otras enfermedades.

### Síndromes infecciosos congénitos

Las cataratas en recién nacidos y niños a menudo se deben a infecciones prenatales. Puede haber opacidades del cristalino en cualquiera de los síndromes infecciosos congénitos más importantes (toxoplasmosis, citomegalovirus, sífilis, rubéola, herpes simple), así como asociadas con otras infecciones perinatales, como el sarampión, la poliomielitis, la gripe, la varicela-zóster y la vacuna.

### Trastornos metabólicos

Las cataratas son una manifestación importante de muchas enfermedades metabólicas, sobre todo ciertos trastornos de los hidratos de carbono, los aminoácidos, el calcio y el cobre. En cualquier recién nacido con cataratas debe descartarse una galactosemia (v. cap. 105.2). En la galactosemia infantil clásica, por deficiencia de galactosa-1-fosfato uridil transferasa, la catarata es habitualmente de tipo zonular, con turbidez u opacificación de una o más capas perinucleares del cristalino, aunque a menudo también puede afectarse el núcleo. En las fases iniciales la catarata tiene un aspecto típico en gota de aceite que se detecta mejor con la pupila dilatada por completo y progresa hacia una opacificación completa del cristalino en el plazo de pocas semanas. El tratamiento precoz (dieta sin galactosa) es capaz de revertir estas alteraciones.

En la **deficiencia de galactocinasa** las cataratas son la única manifestación clínica. Suelen ser zonulares y aparecen en los primeros meses o años de vida, o bien en niños mayores.

En los niños con diabetes mellitus de comienzo juvenil son raras las opacidades del cristalino. Algunos desarrollan opacidades en copo de nieve y vacuolas del cristalino. Otros sufren cataratas que progresan con rapidez, a veces en cuestión de días, sobre todo durante la adolescencia. Pueden ir precedidas de la aparición súbita de miopía por cambios en la densidad óptica del cristalino. Se observan opacidades congénitas del cristalino en hijos de madres diabéticas y prediabéticas (v. cap. 127.1).

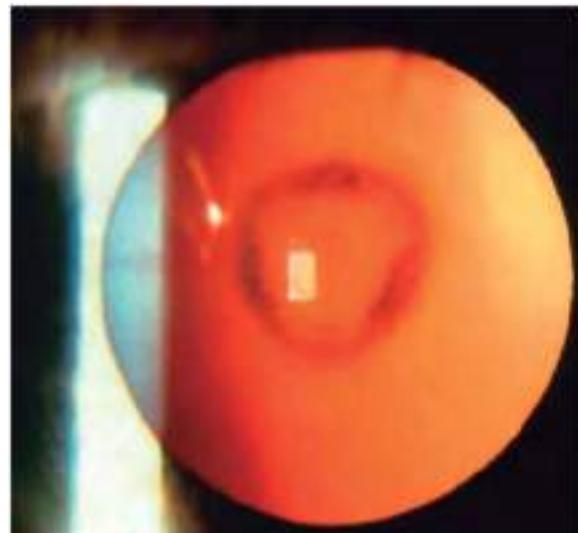


Fig. 646.2 Catarata lamelar central.

**Tabla 646.1** Diagnóstico diferencial de las cataratas

<b>VARIANTES ADQUIRIDAS</b>	<b>ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO</b>
Membrana pupilar persistente (remanente de la vasculatura embrionaria del cristalino)	Abetalipoproteinemia (ausencia de quilomicrones, degeneración retiniana)
Prematuridad (vacuolas de las suturas en Y) con o sin retinopatía del prematuro	Deficiencia de galactocinasa
Punto de Mittendorf (remanente de la arteria hialoidea)	Enfermedad de Fabry (deficiencia de $\alpha$ -galactosidasa A)
<b>TRASTORNOS GENÉTICOS</b>	Enfermedad de Niemann-Pick (deficiencia de esfingomielinasas)
<i>Herencia mendeliana simple</i>	Enfermedad de Refsum (deficiencia de $\alpha$ -hidrolasa de ácido fitánico)
Autosómica dominante (más frecuente)	Enfermedad de Wilson (acumulación de cobre que produce cirrosis y síntomas neurológicos)
Autosómica recesiva	Galactosemia (deficiencia de galactosa-1-fosfato uridil transferasa)
Ligada al cromosoma X	Homocistinemia (subluxación del cristalino, retraso mental)
<i>Defectos cromosómicos mayores</i>	Lipofuscinosis ceroidea neuronal infantil
Síndrome de Turner (45X)	Manosidosis (deficiencia de $\alpha$ -manosidasa ácida)
Síndromes de delección (11p13, 18p, 18q)	Síndrome de Zellweger
Síndromes de duplicación (3q, 20p, 10q)	<b>ENDOCRINOPATÍAS</b>
Trisomías (13, 15, 18, 21)	Diabetes mellitus
<i>Trastornos genéticos multisistémicos</i>	Hipocalcemia (hipoparatiroidismo)
Displasia ectodérmica	Hipoglucemias
Displasia ectodérmica hipohidrótica (dentición anormal, hipohidrosis, hipotricosis)	Osteodistrofia hereditaria de Albright
Displasia espondiloepifisaria (enanismo, tronco corto)	<b>INFECCIONES CONGÉNITAS</b>
Distrofia miotónica	Gripe
Enfermedad de Apert (craneosinostosis, sindactilia)	Infección perinatal por herpes simple
Enfermedad de Conradi (condrodisplasia punteada)	Infección por citomegalovirus
Enfermedad de Crouzon (sinostosis craneofacial)	Poliomielitis
Ictiosis (trastorno con queratinización y piel escamosa y gruesa)	Rubéola
Incontinencia pigmentaria (anomalías dentales, retraso mental, lesiones cutáneas)	Sarampión
Progeria	Sífilis
Síndrome de Alport (sordera, nefropatía)	Toxoplasmosis
Síndrome de Alström (sordera neural, diabetes mellitus)	Varicela-zóster
Síndrome cerebrooculofacial	<b>ANOMALÍAS OCULARES</b>
Síndrome de Cockayne (envejecimiento precoz, fotosensibilidad cutánea)	Aniridia
Síndrome de Hallermann-Streiff (microtalmos, nariz afilada pequeña, atrofia cutánea e hipotricosis)	Anomalía de Peters (opacificación corneal con disgenesia iridocorneal)
Síndrome de Laurence Moon Barret Biedl	Coloboma
Síndrome de Lowe (síndrome oculocerebrorrenal: hipotonía, nefropatía)	Disgenesia mesodérmica
Síndrome de Marfan	Enfermedad de Norrie
Síndrome de Marinesco-Sjögren (ataxia cerebelosa, hipotonía)	Lenticono posterior
Síndrome de Meckel-Gruber (displasia renal, encefalocele)	Membrana pupilar persistente
Síndrome de Rothmund-Thomson (poiquilodermia: atrofia cutánea)	Microtalmia
Síndrome de Rubinstein-Taybi (dedos gordos anchos y grandes, retraso mental)	Retinitis pigmentosa
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (sindactilia de dedo gordo, hipospadias, retraso mental)	Síndrome de Rieger (displasia de iris, distrofia miotónica)
Síndrome de Sotos (gigantismo cerebral)	Sistema vascular hialoideo primitivo
Síndrome de Werner (envejecimiento precoz en la 2. <sup>a</sup> década de la vida)	Vascularización fetal persistente
Síndrome del carcinoma de células basales nevoides (autosómico dominante, basalioma infantil)	<b>OTROS TRASTORNOS</b>
Síndrome uña-rótula (disfunción renal, uñas displásicas, rótula hipoplásica)	Artritis idiopática juvenil
	Dermatitis atópica
	Esterocitosis
	Fármacos (corticoides)
	Radiación
	Retinopatía del prematuro
	Traumatismos
	<b>IDIOPÁTICA</b>

La hipoglucemía neonatal también se asocia en ocasiones con cataratas precoces, al igual que la hipoglucemía cetósica.

La relación entre cataratas e hipocalcemia ha sido establecida con claridad. En los pacientes con hipoparatiroidismo se observan diversos tipos de opacidades del cristalino (v. cap. 589).

El **síndrome oculocerebrorrenal de Lowe** se asocia con cataratas en recién nacidos. Los niños varones afectados a menudo presentan densas cataratas bilaterales al nacer, que a veces se asocian con glaucoma y pupilas mióticas. En las mujeres heterocigóticas son frecuentes las opacidades puniformes del cristalino.

La típica catarata en girasol de la **enfermedad de Wilson** rara vez se observa en niños. Se producen diversos tipos de opacidades del cristalino en niños con algunas de las formas de esfingolipidosis, mucopolisacaridos y mucolipidosis, sobre todo la enfermedad de Niemann-Pick, la mucosulfatidosis, la enfermedad de Fabry y la aspartilglucosaminuria.

### Defectos cromosómicos

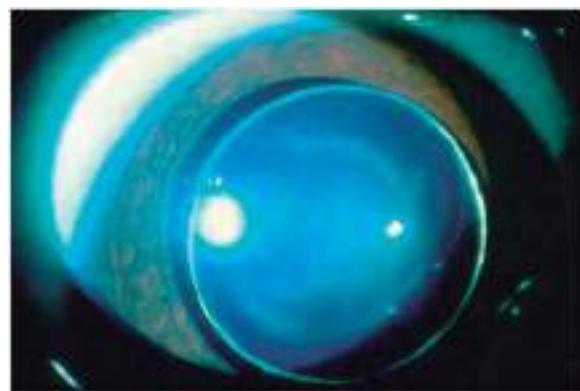
Pueden aparecer diversos tipos de opacidades del cristalino asociados con ciertas cromosomopatías, como las trisomías 13, 18 y 21, el síndrome de Turner y algunos síndromes de delección (11p13, 18p, 18q) y duplicación (3q, 20p, 10q).

### Fármacos, toxinas y traumatismos

De los diversos fármacos y agentes tóxicos capaces de producir cataratas los más importantes en el grupo de edad pediátrica son los corticoides. Las cataratas esteroideas típicamente son opacidades subcapsulares posteriores. Su incidencia y gravedad varían en función de la dosis, el modo de administración, la duración del tratamiento y la susceptibilidad individual, aunque todavía no se conoce con exactitud la patogenia de este tipo de cataratas. El efecto sobre la visión depende de la extensión y densidad de la opacidad.



**Fig. 646.3** Catarata difusa asociada a traumatismo contuso.



**Fig. 646.4** Dislocación completa del cristalino a la cámara anterior en el síndrome de Weill-Marchesani.

En muchos casos la agudeza solo se encuentra mínima o moderadamente reducida. En ocasiones estas cataratas revierten. Todos los niños con tratamientos prolongados con corticoides deben someterse a revisiones oculares periódicas.

Los traumatismos oculares son una de las principales causas de cataratas en los niños (fig. 646.3). La opacificación del cristalino puede ser consecuencia de una lesión contusa o penetrante. Además, las cataratas pueden representar una manifestación clave de posibles malos tratos.

La formación de cataratas tras la exposición a radioterapia depende de la dosis y la duración. Las investigaciones en adultos han mostrado una incidencia del 50% tras dosis de 15 Gy en el cristalino. La aparición suele ser tardía.

### Otros trastornos

La lista de síndromes y enfermedades multisistémicas asociadas con opacidades del cristalino y otras anomalías oculares es muy extensa (v. tabla 646.1).

### Tratamiento

El tratamiento de las cataratas que degradan de manera significativa la visión incluye los siguientes pasos: 1) eliminación quirúrgica del material del cristalino para conseguir un eje visual ópticamente transparente; 2) corrección del defecto refractivo afáquico resultante mediante gafas, lentes de contacto o implante de una lente intraocular, y 3) corrección de la ambliopía por privación sensorial asociada. Como a veces no es posible el uso de gafas en niños operados de cataratas puede ser necesario, desde un punto de vista médico, emplear lentes de contacto para la rehabilitación visual. El implante de lentes intraoculares se ha convertido en el principal método para lograr la rehabilitación visual en los niños a partir de los 2 años de edad. Un ensayo clínico multicéntrico estudió los resultados visuales en niños muy pequeños tratados con lente de contacto en lugar de implantarles una lente intraocular. Despues de 1 año los niños aleatorizados al grupo de implantación de lente intraocular presentaban más complicaciones intraoperatorias, efectos adversos y necesidad de reintervención. Aunque la agudeza visual media fue mejor en el grupo de la lente de contacto, la diferencia no fue estadísticamente significativa. El tratamiento de la ambliopía suele ser el paso más laborioso y difícil en la rehabilitación visual de los bebés o niños con cataratas. No todas las cataratas precisan ser intervenidas quirúrgicamente. Las cataratas que no produzcan síntomas visuales de importancia deben ser controladas mediante revisiones para detectar cambios y descartar la aparición de ambliopía en los niños.

### Pronóstico

El pronóstico depende de muchos factores, como la naturaleza de la catarata, la enfermedad de base, la edad de comienzo, el momento de la operación, la duración y gravedad de la ambliopía asociada y la presencia de cualquier otra anomalía ocular (p. ej., microftalmia, lesiones retinianas, atrofia óptica, glaucoma, nistagmo y estrabismo). La ambliopía persistente es la causa más habitual de mala recuperación visual tras cirugía de catarata en niños. En los niños operados de catarata se producen a veces complicaciones y alteraciones secundarias, como secuelas inflamatorias, membranas secundarias, glaucoma, desprendimiento de retina y cambios en la longitud axial del ojo. Hay que tener en cuenta todos estos factores a la hora de planificar el tratamiento.



**Fig. 646.5** Síndrome de Marfan. Subluxación superior del cristalino. (De Hoyt CS, Taylor D: Pediatric ophthalmology and strabismus, ed 4, Philadelphia, 2013, Elsevier Saunders, Fig. 35.9A, p. 333.)

### ECTOPIA DEL CRISTALINO

En general el cristalino está suspendido detrás del diafragma del iris por las fibras zonulares del cuerpo ciliar. Las anomalías de este sistema suspensorio por defectos congénitos, enfermedades o traumatismos producen en ocasiones inestabilidad o desplazamiento del cristalino. Los desplazamientos se clasifican en luxaciones, que consisten en el desplazamiento completo del cristalino (también conocido como dislocación; fig. 646.4) y subluxaciones o desplazamientos parciales (fig. 646.5). Se manifiestan como visión borrosa, a menudo secundaria a alteraciones refractivas como miopía, astigmatismo o hipermetropía afáquica. Algunos pacientes presentan diplopía (visión doble). Un signo importante de desplazamiento es la **iridodonesis** o temblor del iris por falta de soporte. Además, la cámara anterior puede estar más profunda de lo normal. A veces se observa la región ecuatorial («el borde») del cristalino desplazado en la abertura pupilar, lo que en ocasiones origina una semiluna negra en la prueba del reflejo rojo. Además, la diferencia entre las porciones fáquica y afáquica se aprecia al enfocar el fondo de ojo.

### Diagnóstico diferencial

La causa más importante de luxación del cristalino son los traumatismos. También puede desplazarse por enfermedades oculares, como uveítis, tumores intraoculares, glaucoma congénito, miopía magna, megalocórnea o aniridia, así como asociarse a catarata. También existen formas hereditarias de ectopia del cristalino y casos asociados con trastornos sistémicos.

El desplazamiento hereditario del cristalino que no se acompaña de anomalías sistémicas se denomina ectopia simple del cristalino y suele transmitirse con patrón autosómico dominante. El cristalino está, en general, desplazado hacia arriba y al lado temporal. La ectopia puede estar presente

al nacer o aparecer más adelante. Otra forma de luxación hereditaria es la **ectopia del cristalino y la pupila** (v. cap. 640). En esta enfermedad están desplazados el cristalino y la pupila, por lo común en direcciones opuestas; suele ser un trastorno bilateral, con una simetría casi espectral entre ambos ojos. La ectopia del cristalino y la pupila es una enfermedad autosómica recesiva, aunque se ha informado de familias con expresividad variable en las que se solapa con la ectopia simple del cristalino.

Entre los **trastornos sistémicos** asociados con desplazamiento del cristalino se encuentran el síndrome de Marfan, la homocistinuria, el síndrome de Weill-Marchesani y la deficiencia de sulfato-oxidasa. Se produce ectopia del cristalino en casi el 80% de los pacientes con síndrome de Marfan; aproximadamente en el 50% de los pacientes con síndrome de Marfan la ectopia se hace evidente hacia los 5 años de edad. El desplazamiento casi siempre se produce hacia arriba y al lado temporal, de modo bilateral y un tanto simétrico. En la homocistinuria el cristalino suele estar desplazado hacia abajo y algo nasalmente. Esta subluxación del cristalino aparece a edades tempranas, a menudo antes de los 5 años. En el síndrome de Weill-Marchesani el desplazamiento en general es hacia abajo y adelante, y el cristalino tiende a ser pequeño y redondeado.

La ectopia del cristalino se asocia en ocasiones con otras enfermedades, como el síndrome de Ehlers-Danlos, el síndrome de Sturge-Weber, la enfermedad de Crouzon, el síndrome de Klippel-Feil, la oxicefalia y la disostosis mandibulofacial. También se ha descrito un síndrome de herencia dominante que incluye blefaroptosis, miopía magna y ectopia del cristalino.

### Tratamiento y pronóstico

El desplazamiento del cristalino genera a menudo importantes problemas ópticos, aunque en otros casos se desarrollan complicaciones más graves, como glaucoma, uveítis, desprendimiento de retina o catarata. El tratamiento debe individualizarse según el tipo de desplazamiento, su etiología y la presencia de trastornos oculares o sistémicos. En muchos pacientes puede prescribirse una corrección óptica con gafas o lentes de contacto. La manipulación del diafragma iridiano con colirios mióticos o mióticos mejora la visión en algunos casos. En casos seleccionados el tratamiento de elección es la extracción quirúrgica del cristalino. La posible ambliopía asociada debe tratarse de manera precoz. Además, en los niños con ectopia del cristalino hay que adoptar precauciones para evitar traumatismos en el ojo.

## OTRAS ENFERMEDADES DEL CRISTALINO

### Microesferofaquia

El término *microesferofaquia* designa un cristalino pequeño y redondeado que se presenta como una anomalía aislada (probablemente autosómica recesiva) o asociada con otras alteraciones oculares, como ectopia del cristalino, miopía o desprendimiento de retina (posiblemente autosómico dominante). La microesferofaquia también puede formar parte de trastornos sistémicos, como los síndromes de Marfan, Weill-Marchesani y Alport, la disostosis mandibulofacial y el síndrome de Klinefelter.

### Lenticono anterior

Es una rara enfermedad bilateral en la que la cápsula anterior del cristalino se adelgaza, haciendo que el cristalino protruya centralmente. Puede ir acompañada de opacidades del cristalino u otras anomalías oculares y es un rasgo destacado del síndrome de Alport. La mayor curvatura del área central causa miopía alta. Puede producirse la rotura espontánea de la cápsula anterior, lo que requeriría tratamiento quirúrgico de modo precoz.

### Lenticono posterior

El lenticono posterior, más frecuente que el anterior, se caracteriza por una prominencia oval o redondeada en la cápsula y la corteza posteriores del cristalino que afecta a su porción central. En fases iniciales se aprecia una imagen en gota de aceite con la prueba del reflejo rojo. Aparece en bebés y niños pequeños y tiende a aumentar con el tiempo. En general, el material del cristalino dentro y alrededor de la protuberancia tiende a opacificarse. El lenticono posterior suele ocurrir como una anomalía ocular aislada y unilateral, aunque puede ser bilateral. Por lo común es esporádico, aunque en algunos casos se ha sugerido una herencia autosómica dominante o ligada al cromosoma X. Los bebés o niños con lenticono posterior pueden requerir corrección óptica, terapia para la ambliopía y cirugía si hay catarata progresiva.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 647

# Trastornos de la capa uveal

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

### UVEÍTIS (IRITIS, CICLITIS, CORIORRETINITIS)

La capa uveal (la cubierta vascular interna del ojo, formada por iris, cuerpo ciliar y coroides) se ve afectada por procesos inflamatorios en numerosas enfermedades sistémicas, infecciosas o no, y en respuesta a factores exógenos, como traumatismos o agentes tóxicos (tabla 647.1). La inflamación puede afectar de manera preferente a alguna parte de la úvea o bien a su totalidad.

La **iritis** se presenta aislada o asociada con inflamación del cuerpo ciliar (iridocicitis) o la pars plana (pars planitis). Los síntomas típicos de la uveítis

**Tabla 647.1** Uveítis en la infancia

#### UVEÍTIS ANTERIOR

Artritis juvenil idiopática (oligoarticular)
Sarcoidosis
Traumatismos
Tuberculosis
Enfermedad de Kawasaki
Colitis ulcerosa
Enfermedad de Crohn
Postinfecciosa reactiva (entérica o genital) con artritis y eritema
Por espiroquetas (sífilis, leptospira)
Brucelosis
Iridocicitis heterocrómica (de Fuchs)
Vírica (herpes simple, herpes zóster)
Espondilitis anquilosante
Síndrome de Stevens-Johnson
Síndrome articular, cutáneo y neurológico crónico infantil (CINCA)
Fiebre mediterránea familiar
Síndrome de hiperinmunoglobulina D
Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral
Síndrome de Muckle-Wells
Síndrome de Blau
Psoriasis
Esclerosis múltiple
Neutropenia cíclica
Enfermedad granulomatosa crónica
Enfermedad linfoproliferativa asociada al cromosoma X
Vasculitis hipocomplementémica
Idiopática
Fármacos

#### UVEÍTIS POSTERIOR (COROIDITIS, PUEDE AFECTAR A LA RETINA)

Parásitos (toxoplasmosis, toxocariasis)
Sarcoidosis
Enfermedad por arañazo de gato
Tuberculosis
Vírica (rubéola, herpes simple, VIH, citomegalovirus, virus del Nilo Occidental)
Panencefalitis esclerosante subaguda
Síndrome de nefritis tubulointersticial y uveítis
Idiopática

#### UVEÍTIS ANTERIOR Y/O POSTERIOR

Oftalmía simpática (traumatismo en el otro ojo)
Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (síndrome uveoocutáneo: poliosis, vitíligo, alopecia, sordera, acúfenos, uveítis, meningitis aséptica, retinitis)
Síndrome de Behcet
Enfermedad de Lyme

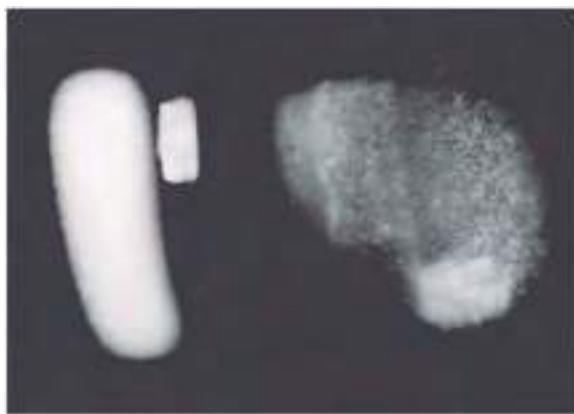
anterior aguda son el dolor, la fotofobia y el lagrimeo, aunque la inflamación puede instaurarse de forma insidiosa sin apenas sintomatología. Entre los signos de uveítis anterior se incluyen hiperemia conjuntival, sobre todo en la región perilímbica (inyección ciliar), y presencia de células y proteínas (turbidez) en el humor acuoso (fig. 647.1). También puede haber depósitos inflamatorios en la superficie posterior de la córnea (precipitados queráticos) y congestión del iris. Los casos más crónicos presentan cambios corneales degenerativos (queratopatía en banda), opacidades del cristalino (catarata), glaucoma y deterioro visual. A menudo no se identifica una causa para la uveítis anterior, aunque en niños deben descartarse principalmente enfermedades reumáticas, sobre todo artritis oligoarticular, enfermedad de Kawasaki, síndrome de Reiter y sarcoidosis. La iritis es en ocasiones secundaria a queratopatías, como queratitis herpética o úlceras bacterianas o fúngicas, o a abrasiones o cuerpos extraños corneales. Las iritis e iridociclitis traumáticas son frecuentes en niños.

La **iridociclitis** que aparece en niños con artritis juvenil idiopática merece mención aparte, ya que, a diferencia de la mayoría de las uveítis anteriores, rara vez produce dolor, fotofobia o hiperemia conjuntival. La pérdida de visión puede pasar desapercibida hasta que ya ha tenido lugar una lesión grave e irreversible. Debido a esta ausencia de síntomas y a la gran incidencia de uveítis, estos niños deben someterse a revisiones oftalmológicas periódicas. Las recomendaciones para la detección selectiva oftalmológica se basan en 3 factores que predisponen a los niños con artritis a sufrir una uveítis:

1. Tipo de artritis.
2. Edad de comienzo de la artritis.
3. Presencia o no de anticuerpos antinucleares (ANA).

La **tabla 647.2** ha sido creada por la Academia Americana de Pediatría para los niños con artritis juvenil idiopática sin iridociclitis conocida.

La **coroiditis** o inflamación de la parte posterior de la úvea se asocia de forma invariable con lesión de la retina; cuando hay afectación evidente



**Fig. 647.1** Células y turbidez en la cámara anterior. La turbidez representa exudación de proteínas. (Por cortesía de Peter Buch, CRA.)

**Tabla 647.2** Recomendaciones para la exploración de niños con artritis juvenil idiopática sin iridociclitis conocida

SUBTIPO DE AJI	EDAD DE INICIO	
	≤6 AÑOS	>6 AÑOS
<b>OLIGOARTICULAR O POLIARTICULAR</b>		
<b>ANA positivos</b>		
Duración <4 años	Cada 3 meses	Cada 6 meses
Duración de 4-7 años	Cada 6 meses	Anualmente
Duración >7 años	Anualmente	Anualmente
<b>ANA negativos</b>		
Duración <4 años	Cada 6 meses	Anualmente
Duración de 4-7 años	Anualmente	Anualmente
Duración >7 años	Anualmente	Anualmente
<b>Sistémica</b>		
	Anualmente, con independencia de la duración	Anualmente, con independencia de la duración

AJI, artritis juvenil idiopática; ANA, anticuerpo antinuclear.

de ambas estructuras se habla de coriorretinitis. Las causas de uveítis posterior son abundantes, y entre ellas destacan la toxoplasmosis, la histoplasmosis, la infección por citomegalovirus, la sarcoidosis, la sífilis, la tuberculosis y la toxocariasis (fig. 647.2). Según su etiología, los signos inflamatorios pueden ser difusos o focales. A menudo existe también una reacción vitrea. En muchos casos quedan cicatrices coriorretinianas atróficas delimitadas por pigmento, a menudo con deterioro visual. Entre las complicaciones secundarias se encuentran el desprendimiento de retina, el glaucoma y la ptosis.

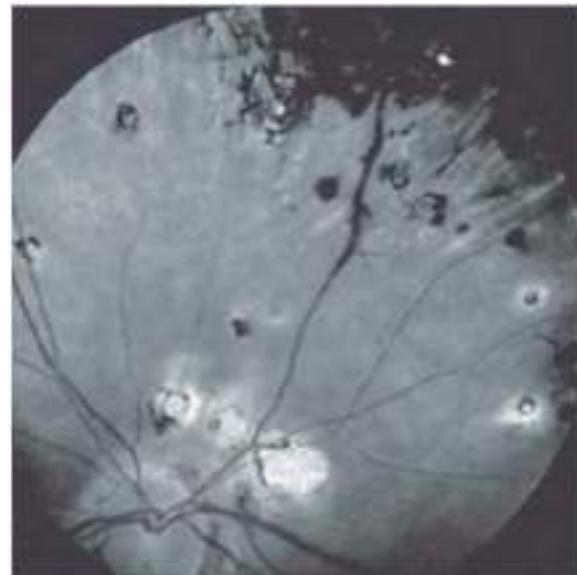
La **panoftalmitis** es la inflamación que afecta a todas las partes del ojo. A menudo es purulenta, en general como consecuencia de lesiones perforantes o septicemia. Produce dolor intenso, congestión acusada del ojo, inflamación de los tejidos orbitarios adyacentes y los párpados y pérdida de visión. En muchas ocasiones se pierde el globo a pesar del tratamiento intensivo de la infección y la inflamación. A veces es necesaria la enucleación o la evisceración del ojo.

La **oftalmía simpática** es una rara reacción inflamatoria que afecta al ojo sano después de una lesión perforante del otro. Puede aparecer semanas, meses o incluso años después del traumatismo, probablemente a causa de un fenómeno de hipersensibilidad. Puede producirse pérdida de visión del ojo no traumatizado (simpatizante). La extracción del ojo perforado impide el desarrollo de oftalmía simpática, aunque no detiene la progresión de la enfermedad una vez iniciada. Por tanto, debe plantearse la enucleación precoz de los ojos sin esperanza de recuperación visual tras un traumatismo grave.

### Tratamiento

Los diversos tipos de inflamación intraocular se tratan según sus factores etiológicos sistémicos subyacentes. Cuando se sospecha o confirma una causa infecciosa debe emplearse una terapia antimicrobiana o antivírica sistémica adecuada. En algunos casos está indicada la inyección intravítreal de antibióticos.

Es importante eliminar la inflamación intraocular para reducir el riesgo de pérdida de visión grave, que puede ser permanente. Sin tratamiento el proceso inflamatorio puede provocar la aparición de queratopatía en banda (depósito cálcico en la córnea), cataratas, glaucoma y lesión retiniana irreversible. La inflamación anterior puede responder a la corticoterapia tópica; en casos seleccionados se emplean corticoides tópicos o sistémicos. Las uveítis posteriores a menudo requieren tratamiento sistémico. El uso de corticoides tópicos y sistémicos puede originar aparición de glaucoma y cataratas. Para reducir la necesidad de corticoterapia tópica y sistemática a menudo se recurre a los inmunosupresores sistémicos en pacientes que requieran tratamientos prolongados. Entre los inmunosupresores se encuentran el metotrexato, la ciclosporina y los inhibidores del factor de necrosis tumoral. En casos recalcitrantes puede ser necesario usar varios fármacos. La uveítis inflamatoria no infecciosa en adolescentes se ha



**Fig. 647.2** Cicatrices focales atróficas y pigmentadas por coriorretinitis.

tratado con adalimumab, un anticuerpo monoclonal humano frente al factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , que mejora la visión, detiene la progresión de la enfermedad y ayuda a reducir la necesidad de emplear esteroides. Los agentes ciclopélicos, sobre todo la atropina, sirven para reducir la inflamación y evitar las adherencias del iris al cristalino (sinequias posteriores), sobre todo en las uveítis anteriores. La formación de sinequias posteriores extensas puede dar lugar a un glaucoma agudo por cierre angular.

Puede ser necesario el tratamiento quirúrgico en aquellos pacientes que sufren glaucoma secundario al proceso inflamatorio de base o a la corticoterapia. Debe aplazarse la cirugía de catarata hasta que la inflamación haya estado controlada durante un período de tiempo. La cirugía de catarata en niños con antecedentes de uveítis prolongada comporta un riesgo importante. No hay unanimidad sobre la conveniencia de usar lentes intraoculares en estos pacientes.

La **pars planitis** es una forma idiopática poco frecuente de uveítis intermedia caracterizada por la afectación de la cámara anterior, la presencia de condensaciones y celularidad en el vítreo anterior y vasculitis retiniana periférica. La edad promedio de presentación es a los 9 años. Suele ser bilateral y se observa con mayor frecuencia en varones. El signo de presentación habitual es la pérdida de visión indolora. El pronóstico es bueno cuando se instaura el tratamiento médico adecuado en las etapas iniciales de la enfermedad.

Los **síndromes de enmascaramiento** a veces pueden simular una inflamación intraocular. El retinoblastoma, la leucemia, los cuerpos extraños intraoculares retenidos, el xantogranuloma infantil y los desprendimientos de retina periféricos pueden producir signos similares a los de las uveítis. Hay que pensar siempre en estos síndromes cuando se estudie a un paciente con sospecha de uveítis o si no responde como se espera al tratamiento antiinflamatorio.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

la dificultad respiratoria, la apnea, la bradicardia, las cardiopatías, las infecciones, la hipercapnia, la acidosis, la anemia y la necesidad de transfusiones. En general, cuanto menor sea el peso al nacer y más debilitado esté el niño mayor será el riesgo de RP.

La patogenia básica de la RP sigue sin conocerse bien. La exposición a un ambiente extrauterino con el obligado aumento en la concentración de oxígeno inspirado da lugar a lesión celular, quizás mediada por radicales libres. Al progresar la enfermedad se produce hipoxia periférica y se forman en la retina no vascularizada factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Estos factores estimulan una vasculogenia anormal y puede producirse neovascularización. Debido a la mala función pulmonar existe un estado de hipoxia retiniana relativa que aumenta la expresión de VEGF, lo que, en bebés susceptibles, puede dar lugar a crecimiento fibrovascular anormal. Esta neovascularización puede dar lugar a cicatrización y pérdida de visión.

### Clasificación

La clasificación internacional actual de la RP describe la localización, extensión y gravedad de la enfermedad. Para definir la localización se divide la retina en tres zonas concéntricas, centradas en el nervio óptico (fig. 648.1). La zona I, posterior o interna, se extiende hasta el doble de la distancia entre la papila y la mácula, o sea 30 grados alrededor del nervio óptico. La zona II o intermedia ocupa desde el límite externo de la zona I hasta la ora serrata en el lado nasal y el ecuador anatómico temporal. La zona III o externa es la semiluna restante que abarca desde el borde externo de la zona II hasta la ora serrata en el lado temporal. La extensión se indica mediante el número de horas de reloj afectadas.

Las fases y la gravedad del proceso patológico se clasifican en 5 estadios. El estadio 1 se caracteriza por una línea de demarcación que separa la retina vascularizada y avascular. Esta línea se sitúa en el plano de la retina y se ve algo aplana y blanca. A menudo se observan ramificaciones o arcos anormales de los vasos retinianos que se dirigen a la línea. El estadio 2 se caracteriza por una cresta que procede del crecimiento de la línea de demarcación, que aumenta en altura, anchura y volumen y sale del plano de la retina. Su color varía entre el blanco y el rosa. Los vasos abandonan en ocasiones el plano de la retina al penetrar en la cresta. El estadio 3 se caracteriza por la presencia de la cresta y el desarrollo de tejido fibrovascular extrarretiniano (fig. 648.2A). El estadio 4 tiene como característica un desprendimiento de retina subtotal causado por tracción del tejido proliferativo hacia el vítreo o tangencial. Este estadio se subdivide en 2 fases: a) desprendimiento de retina subtotal que no afecta a la mácula y b) desprendimiento de retina subtotal que sí la afecta. El estadio 5 constituye el desprendimiento total de retina.

Cuando las fases activas de la RP se acompañan de alteraciones vasculares en la retina posterior se habla de *enfermedad plus* (v. fig. 648.2B y C). Los pacientes presentan dilatación y tortuosidad en los vasos retinianos, a menudo asociadas con ingurgitación del iris, rigidez pupilar y turbidez vítrea.

El estudio Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Study ha descrito la RP de tipo 1 y 2 del siguiente modo:

- RP tipo 1:
  - ◆ Zona I, cualquier estadio con enfermedad plus.
  - ◆ Zona I, estadio 3 sin enfermedad plus.
  - ◆ Zona II, estadios 2 a 3 con enfermedad plus.
- RP tipo 2:
  - ◆ Zona I, estadios 1 a 2 sin enfermedad plus.
  - ◆ Zona II, estadio 3 sin enfermedad plus.

### Manifestaciones clínicas y pronóstico

En más del 90% de los niños con riesgo la evolución conduce a una resolución y regresión espontáneas, sin apenas efectos residuales ni alteración visual. Menos del 10% de los niños progresan hacia una enfermedad grave, con vasoproliferación extrarretiniana significativa, cicatrización, desprendimiento de retina y deterioro de visión.

Algunos niños con RP abortiva o involucionada conservan la línea de demarcación, con vascularización deficiente en la retina periférica o ramificación anormal, tortuosidad o rectificación de los vasos retinianos. En ocasiones quedan alteraciones pigmentarias retinianas, tracción sobre la retina (la denominada «papila arrastrada»), ectopia macular, pliegues o roturas retinianas. En otros se produce un desprendimiento de retina total, que a menudo adopta una configuración en embudo. El cuadro clínico se caracteriza entonces por una membrana retroental que origina leucocoria (reflejo blanco en la pupila). Algunos pacientes desarrollan catarata, glaucoma y signos inflamatorios. El estadio final es el de un ojo ciego y doloroso o una ptosis degenerativa. El espectro de la RP también

## Capítulo 648

# Trastornos de la retina y el vítreo

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

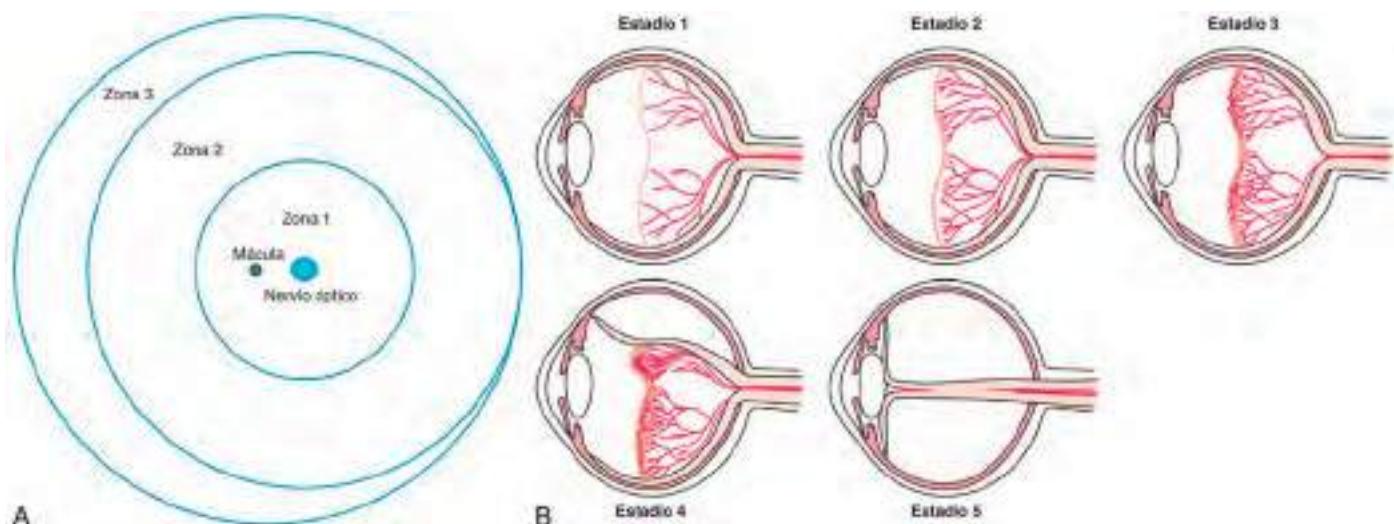
### RETINOPATÍA DEL PREMATURO

La retinopatía del prematuro (RP) es una compleja enfermedad de la vasculatura retiniana inmadura en neonatos pretérmino. Puede ser aguda (fases iniciales) o crónica (fases tardías). Las manifestaciones clínicas van desde cambios leves y en general transitorios en la retina periférica hasta una grave proliferación vascular progresiva, con cicatrización y riesgo de ceguera por desprendimiento de retina. La RP incluye todos los estadios de la enfermedad y sus secuelas.

### Patogenia

La angiogénesis retiniana empieza a las 16 semanas de gestación y progresa desde la papila óptica hasta la periferia, y alcanza el límite externo de la retina (ora serrata) en torno a las 36 semanas en el lado nasal y a las 40 semanas en el temporal. Las alteraciones de este proceso originan diversos cambios clínicos y anatomopatológicos. Lo primero que se observa en la fase aguda es la interrupción de la vasculogenia. Más que una transición gradual entre la retina vascularizada y avascular aparece una terminación abrupta de los vasos que se manifiesta por una línea en la retina. Esta línea puede crecer hasta formar una cresta compuesta por células mesenquimatosas y endoteliales. Más adelante se reanuda la división y diferenciación celular y prosigue la vascularización retiniana, o se produce una proliferación anormal de vasos por fuera del plano de la retina, hacia el vítreo y sobre la superficie retiniana. La cicatrización y tracción consiguientes en ocasiones dan lugar a un desprendimiento.

No se conocen completamente los factores de riesgo asociados con la RP, aunque los más importantes son la prematuridad y la inmadurez retiniana al nacer. Según algunos autores también pueden intervenir la oxigenación,



**Fig. 648.1** La retina se divide en tres zonas y la extensión o gravedad de la retinopatía en estas zonas se clasifica en término de 5 estadios. **A**, Diagrama del ojo derecho. **B**, El estadio 1 se caracteriza por una delgada línea de demarcación entre la retina vascular y la avascular, el estadio 2 por una cresta, el estadio 3 por la presencia de proliferación fibrovascular extrarretiniana, el estadio 4 por un desprendimiento de retina parcial y el estadio 5 por un desprendimiento de retina total. En el estadio 3, la neovascularización extrarretiniana puede llegar a ser tan grave como para provocar un desprendimiento de retina (estadios 4-5), que habitualmente desemboca en ceguera. (**A**, De Hellström A, Smith LEH, Dammann O: Retinopathy of prematurity, Lancet 382:1445-1454, 2013, Fig. 3, p. 1450; **B**, por cortesía de Lisa Hård.)



**Fig. 648.2** Retinopatía del prematuro (RP). **A**, En el estadio 3 existe una cresta y tejido vascular extrarretiniano. **B**, Dilatación y tortuosidad de los vasos retinianos en la enfermedad plus de la RP activa en la zona I. **C**, RP con enfermedad plus en la zona I.

incluye miopía, a menudo progresiva y de magnitud considerable, en lactantes. También aumenta la incidencia de anisometropía, estrabismo, ambliopía y nistagmo.

#### Diagnóstico

Se recomienda que el oftalmólogo realice de manera sistemática un cribado entre todos los recién nacidos con riesgo. Se debe realizar una exploración retiniana a los recién nacidos con menos de 1.500 g al nacer o los nacidos antes de la 32.<sup>a</sup> semana de gestación, así como a recién nacidos seleccionados con un peso al nacer entre 1.500 y 2.000 g o una edad gestacional superior a 32 semanas con una evolución clínica inestable, incluidos los que precisan soporte cardiorrespiratorio y aquellos casos considerados de riesgo por el pediatra o el neonatólogo encargado. El momento de realizar la primera exploración para la detección selectiva de la RP depende de la edad del lactante. La tabla 648.1 fue creada a partir de un estudio basado en la evidencia del ensayo multicéntrico sobre crioterapia para la RP. La exploración es estresante para los prematuros debilitados y las gotas midriáticas pueden producir efectos secundarios, por lo que hay que vigilar de cerca a los niños durante y después del examen. Algunos neonatólogos y oftalmólogos aconsejan el uso de tetracaína tópica y/o sucrosa por vía oral para reducir las molestias y el estrés al lactante. El seguimiento dependerá de los hallazgos iniciales y los factores de riesgo, aunque la siguiente revisión suele hacerse a las 2 semanas, o incluso antes.

**Tabla 648.1** Momento de la primera exploración ocular en función de la edad gestacional al nacer

EDAD GESTACIONAL AL NACER	EDAD PARA LA PRIMERA EXPLORACIÓN EN SEMANAS	
	Posmenstrual	Cronológica
22	31	9
23	31	8
24	31	7
25	31	6
26	31	5
27	31	4
28	32	4
29	33	4
30	34	4
31	35	4
32	36	4

**Tabla 648.2**

Criterios para la terapia ablativa periférica en la retinopatía del prematuro

1. Zona II: RP en estadio 2 o 3 con enfermedad plus
2. Zona I: RP en estadio 1 o 2 con enfermedad plus
3. Zona I: RP en estadio 3

RP, retinopatía del prematuro.

Datos del Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group: Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Randomized Trial. *Arch Ophthalmol* 121:1684, 2003.

### Tratamiento

En casos seleccionados la crioterapia o la fotocoagulación con láser de la retina avascular reducen las complicaciones más graves de la RP progresiva (tabla 648.2). Los avances en la cirugía vitreoretiniana han conseguido resultados esperanzadores en la reaplicación de la retina de niños con desprendimiento total de retina (estadio 5 de la RP), aunque los resultados visuales a menudo son decepcionantes. El estudio Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Study halló una mejoría en los resultados anatómicos y visuales derivada de la redefinición del umbral de tratamiento. También demostró la importancia de la enfermedad plus y de la presencia de afectación de la retina posterior para decidir cuándo tratar la RP. Se debe tratar cualquier ojo con RP de tipo 1. Está indicado el seguimiento de todo ojo con RP de tipo 2; se planteará el tratamiento si el tipo 2 progresa a tipo 1 o si aparece RP umbral.

Se están empleando inyecciones intravítreas de antagonistas del VEGF para el tratamiento de la RP en la zona 1, aunque su uso en formas menos graves de la enfermedad sigue siendo motivo de debate.

### Prevención

La prevención de la RP depende sobre todo de la prevención de partos prematuros y sus problemas asociados (v. caps. 114 y 117.2). Sin embargo, se ha estudiado la implicación de otros posibles factores con el objeto de reducir la aparición de RP entre los prematuros. Algunos estudios han considerado que la luz ambiental podría ser un posible agente sobre el que actuar, pero el estudio LIGHT-ROP estableció rotundamente que la reducción de la luz ambiental no tenía impacto alguno sobre la RP. La asociación entre la RP y la saturación de oxígeno ha sido estudiada durante décadas. Las investigaciones recientes se han centrado en mantener a los lactantes muy prematuros con saturaciones de oxígeno lo suficientemente bajas como para reducir el riesgo de RP y lo suficientemente altas como para optimizar la supervivencia.

### PERSISTENCIA DE LA VASCULATURA FETAL

La persistencia de la vasculatura fetal (PVF), denominada antiguamente vítreo primario hiperplásico persistente, incluye un espectro de manifestaciones causadas por la persistencia de diversas estructuras del sistema vascular hialoideo fetal y el tejido fibrovascular asociado.

### Patogenia

Durante el desarrollo ocular la arteria hialoidea se extiende desde la papila óptica hasta la superficie posterior del cristalino; manda ramas al vítreo y se ramifica para formar la parte posterior de la cápsula vascular del cristalino. La porción posterior del sistema hialoideo en general involuciona hacia el séptimo mes de vida fetal y la porción anterior hacia el octavo. A menudo se observan en personas sanas pequeños vestigios de este sistema, como un penacho de tejido sobre la papila (papila de Bergmeister) o un apéndice tisular sobre la cápsula posterior del cristalino (mancha de Mittendorf). Si los restos son más extensos y causan complicaciones se habla de PVF. Se han descrito dos formas principales, la PVF anterior y la PVF posterior, aunque existe gran variabilidad y pueden darse formas mixtas o intermedias.

### Manifestaciones clínicas

La característica clínica más habitual de la PVF anterior es la presencia de una placa de tejido vascularizado sobre la superficie posterior del cristalino en un ojo microftálmico o algo más pequeño de lo normal. La enfermedad suele ser unilateral y aparece a veces en recién nacidos sin otras alteraciones ni antecedentes de prematuridad. El tejido fibrovascular tiende a contraerse de forma gradual, elongando los procesos ciliares y aplanando la cámara anterior. El cristalino es generalmente más pequeño de lo normal y, aunque

puede estar transparente, con frecuencia se forma una catarata y puede hincharse o absorber líquido. Pueden existir vasos grandes o anormales en el iris y anomalías en el ángulo de la cámara anterior. Con el tiempo la córnea puede opacificarse.

La PVF anterior suele detectarse en la primera semana o mes de vida. Los signos de presentación más frecuentes son leucocoria (reflejo pupilar blanco), estrabismo y nistagmo. La evolución es en general progresiva, con mal pronóstico. Las principales complicaciones son hemorragia intraocular espontánea, tumefacción del cristalino por rotura de la cápsula posterior y glaucoma. El ojo finalmente puede sufrir deterioro. El espectro de la PVF posterior incluye la presencia de velos fibrogliales alrededor de la papila óptica y la mácula, membranas y penachos vítreos que se proyectan a partir de la papila óptica y que contienen restos de la arteria hialoidea, y pliegues retinianos meridionales. Puede producirse un desprendimiento de retina tracional. La visión puede encontrarse deteriorada, pero se suele conservar el globo ocular.

### Tratamiento

El objetivo de la cirugía es evitar complicaciones, conservar el ojo con un aspecto estético aceptable y, en ocasiones, mantener la visión. El tratamiento quirúrgico suele consistir en aspirar el cristalino y extirpar el tejido anormal. Si se logra conservar algo de visión es necesario corregir los defectos de refracción y tratar intensamente la ambliopia. En ocasiones debe enuclearse el ojo por la imposibilidad de distinguir entre esta masa blanquecina y un retinoblastoma. La ecografía y la TC constituyen herramientas diagnósticas muy valiosas.

### RETINOBLASTOMA

Véase también el capítulo 529.

El retinoblastoma (fig. 648.3) es el tumor intraocular maligno primario más frecuente en la infancia. Ocurre en aproximadamente 1 de cada 15.000 nacimientos y se diagnostican 250-300 casos nuevos al año en Estados Unidos. Hay casos hereditarios y no hereditarios, sin predilección por sexo ni raza. La forma hereditaria aparece antes y suele ser bilateral y multifocal, mientras que la esporádica en general es unilateral y unifocal. El 15% de los casos unilaterales son hereditarios. Los casos bilaterales suelen presentarse antes que los unilaterales. Los tumores unilaterales suelen ser grandes en el momento de su diagnóstico. La edad promedio de diagnóstico es de 15 meses para los casos bilaterales y de 27 meses para los unilaterales. No es común que se diagnostique un retinoblastoma después de los 3 años de edad. Rara vez se descubre el tumor en el momento del nacimiento, durante la adolescencia o incluso en adultos.

### Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas del retinoblastoma varían en función de la fase en que se detecte el tumor. El signo inicial en la mayoría de los pacientes es un reflejo pupilar blanco (leucocoria), que se debe a la luz reflejada por el tumor blanquecino. El segundo signo de presentación más frecuente es el estrabismo. Otros signos menos habituales son el seudohipopión (células tumorales sedimentadas por delante del iris) debido a siembra tumoral en la cámara anterior, el hipema (sangre en la cámara anterior) por neovascularización del iris, la hemorragia vítreo o signos de celulitis orbitaria. En la exploración, el tumor se ve como una masa blanca, a veces pequeña y algo plana y otras veces, grande y protuberante. Puede tener aspecto nodular. En ocasiones se observa turbidez o siembras tumorales en el vitreo.

El gen del retinoblastoma es un gen recesivo supresor que se localiza en la región 13q14 del cromosoma 13. Debido a la naturaleza hereditaria del retinoblastoma, los parientes de los niños afectados deben ser sometidos a una exploración oftalmológica completa y recibir consejo genético. Los hermanos o hijos de los pacientes afectados deben ser remitidos al oftalmólogo poco después de nacer, para poder estudiar la retina periférica sin necesidad de anestesia.

### Diagnóstico

El retinoblastoma se diagnostica mediante oftalmoscopia por parte de un oftalmólogo experimentado. Las pruebas complementarias, como la TC o la ecografía, pueden ayudar a confirmar el diagnóstico y demostrar calcificaciones intratumorales. La RM puede detectar mejor la presencia de un pineoblastoma (retinoblastoma trilateral). En ocasiones no se llega a un diagnóstico definitivo y debe enuclearse el ojo para evitar la posibilidad de metástasis mortales. Como la biopsia favorece a veces la diseminación del tumor, en la mayoría de los casos no es posible confirmar histológicamente el diagnóstico sin enucleación. Por tanto, puede estar indicado extirpar un ojo ciego en el que se sospeche retinoblastoma.



**Fig. 648.3** Progresión del retinoblastoma: desde pequeños tumores intrarretinianos hasta una afectación orbitaria masiva con probable extensión cerebral. **A**, Progresión del retinoblastoma a partir de la fase de pequeños tumores intrarretinianos que pueden tratarse con láser y crioterapia (TNM T1a, IIRC A) hasta un retinoblastoma orbital masivo que probablemente se extiende al cerebro (TNM T4a-b). **B**, La diferente edad al diagnóstico registrada en Canadá y en Kenia podría suponer la diferencia entre una posible curación y una muerte segura. El niño canadiense con leucocoria fue diagnosticado gracias a una fotografía que le hizo su hermana con el teléfono móvil de su madre, mostrada en la imagen de la izquierda. IIRC, International Intraocular Retinoblastoma Classification; TNM, estadaje del cáncer según el tamaño del tumor, la extensión a los ganglios linfáticos y la presencia de metástasis. (De Dimaras H KP, Kimani K, Dimba EAO, et al: Retinoblastoma, Lancet 379:1436-1444, 2012, Fig. 1, p. 1438.)

### Tratamiento

Varía en función de la localización y tamaño del tumor y de su condición de unilateral o bilateral. Los tumores avanzados pueden tratarse mediante enucleación. Otras posibles modalidades terapéuticas son el uso de radioterapia externa, la braquiterapia con placas radiactivas, el láser o la crioterapia y la quimiorreducción (quimioterapia sistémica) seguida de tratamientos locales (como láser, crioterapia y braquiterapia). En la última década se ha producido un cambio importante en el tratamiento del retinoblastoma. La quimioterapia intraarterial (el aporte de los agentes quimioterapéuticos a través de la arteria oftálmica) ha reducido drásticamente la necesidad de enucleación en muchos casos de retinoblastoma.

Los tumores secundarios no oculares son frecuentes en los pacientes con mutaciones germinales y se estima que se presentan con una incidencia del 1% por año de vida. Los tumores secundarios más frecuentes son el sarcoma osteogénico del cráneo y de los huesos largos; el riesgo es mayor entre los pacientes tratados con radioterapia. También pueden aparecer neoplasias malignas en los pulmones, cerebro, partes blandas y piel.

El pronóstico de los niños con retinoblastoma depende del tamaño y la extensión del tumor. Si están confinados al ojo la mayoría de los tumores pueden curarse. El pronóstico de supervivencia a largo plazo es malo si el tumor se ha extendido a la órbita o a lo largo del nervio óptico.

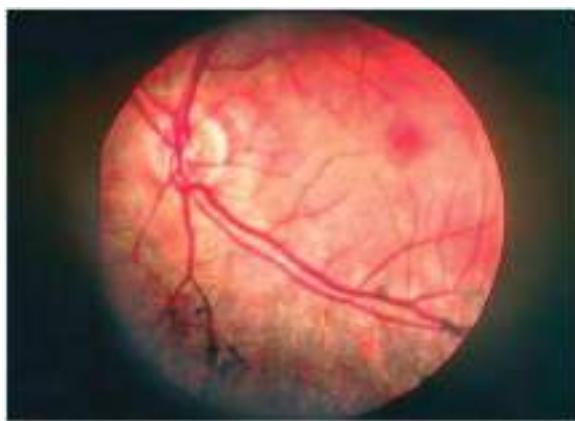
### RETINITIS PIGMENTOSA

Se trata de una degeneración retiniana progresiva que se caracteriza por alteraciones pigmentarias, adelgazamiento arteriolar, cierto grado de atrofia óptica y deterioro de visión progresivo. La dispersión y agregación del

pigmento retiniano origina diversos cambios oftalmoscópicos, desde una granularidad o moteado del epitelio pigmentario de la retina hasta los típicos agregados focales en forma de espículas óseas (fig. 648.4). Otros posibles hallazgos oculares son la catarata subcapsular, el glaucoma y el queratocono.

El deterioro de la visión nocturna o de la adaptación a la oscuridad suele ser la primera manifestación clínica. La pérdida progresiva de visión periférica, que a menudo da lugar a un escotoma anular o una contracción concéntrica del campo progresiva, es bastante frecuente. Puede haber pérdida de visión central. La función retiniana, medida mediante un electroretinograma (ERG), está típicamente reducida. El trastorno se hereda con patrón autosómico recesivo, autosómico dominante o ligado al cromosoma X. Los niños con retinitis pigmentosa autosómica recesiva presentan más probabilidades de sufrir síntomas a edades más tempranas (media de edad 10,7 años). Los pacientes con formas autosómicas dominantes suelen presentar síntomas en la segunda década de la vida. Solo existe tratamiento de apoyo.

La **amaurosis congénita de Leber** es una forma especial de retinitis pigmentosa en la cual las alteraciones retinianas tienden a ser pleomórficas, con trastornos pigmentarios, adelgazamiento arteriolar y atrofia óptica en grado variable. La incidencia es de aproximadamente 1 de cada 81.000 nacimientos. Se observan mutaciones en al menos 19 genes diferentes en esta grave enfermedad degenerativa retiniana autosómica recesiva de inicio temprano (infancia). El 10% presenta mutaciones en los genes *LRAT* o *RPE65*, implicados en el metabolismo de los retinoides. La retina puede tener un aspecto normal inicialmente en la primera infancia, aunque poco después del nacimiento existe un claro deterioro de la visión, nistagmo y reacciones



**Fig. 648.4** Retinitis pigmentosa. La fotografía del fondo de ojo muestra la pigmentación en «espículas óseas» en la media periferia del fondo, la palidez cérea del disco óptico y los vasos retinianos atenuados, el hallazgo más consistente en la retinitis pigmentosa. (Por cortesía del Dr. John I. Loewenstein.)



**Fig. 648.5** Mancha roja cereza en un caso de enfermedad de Tay-Sachs. El hecho de que el área parafoveal tenga muchas células ganglionares retinianas y la fóvea carezca de ellas hace que esta conserve su coloración roja anaranjada, pero la retina que la rodea presenta un tono blanquecino. Esto da lugar a la mancha roja cereza en la mácula. (De Cheng KP, Biglan AW: Ophthalmology. En Zitelli BJ, McIntire S, Nowalk AJ, editors: Zitelli and Davis' atlas of pediatric physical diagnosis, ed 6, Philadelphia, 2012, Saunders. Fig. 19.102.)

pupilares reducidas. El ERG es anormal de forma precoz, lo que confirma el diagnóstico. La causa de la forma autosómica recesiva es la deficiencia de la proteína de 65 kDa específica del epitelio pigmentario de la retina (EPR). El tratamiento de reposición genética (inyección subretiniana) representa una opción prometedora para los pacientes con amaurosis congénita de Leber retiniana; sin embargo, la mejora en la visión no es sostenida consistentemente. Algunos pacientes pueden beneficiarse de la terapia oral con retinoides 9-cis.

El **síndrome de Usher**, un trastorno autosómico recesivo, es la forma más corriente de retinitis pigmentosa con sordera neurosensorial, con una incidencia de 1 caso por cada 25.000 personas. El síndrome de Usher tipo 1 aparece al nacimiento con una pérdida auditiva profunda y falta de equilibrio; la pérdida visual comienza en la adolescencia y avanza más lentamente. Los pacientes con la forma tipo 3 de la enfermedad tienen una audición normal al nacer pero desarrollan sordera y ceguera nocturna al llegar a la pubertad. Hasta el momento actual se han localizado 11 loci genéticos: 5 para el tipo 1, 3 para el tipo 2 y 1 para el tipo 3.

La retinitis pigmentosa debe diferenciarse de otras degeneraciones retinianas pigmentarias, similares desde el punto de vista clínico, secundarias a diversas enfermedades metabólicas, procesos neurodegenerativos o síndromes multisistémicos. Así, podemos citar las alteraciones retinianas progresivas de las mucopolisacaridosis (sobre todo los síndromes de Hurler, Hunter, Scheie y Sanfilippo; v. cap. 107) y ciertas gangliosidosis de comienzo tardío (enfermedades de Batten-Mayou, Spielmeyer-Vogt y Jansky-Bielschowsky; v. caps. 104.4 y 617.2), la degeneración retiniana progresiva asociada con oftalmoplejía externa progresiva (síndrome de Kearns-Sayre; v. cap. 616.2) y la seudoretinitis pigmentosa de los síndromes de Laurence-Moon y Bardet-Biedl. Las manifestaciones retinianas de la abetalipoproteinemia (síndrome de Bassen-Kornzweig; v. cap. 104) y la enfermedad de Refsum (v. cap. 104.2) son similares a las de la retinitis pigmentosa. Es importante diagnosticar estas dos últimas enfermedades en un paciente con presunta retinitis pigmentosa, ya que existe tratamiento para ellas. También se ha descrito la asociación de retinitis pigmentosa y sordera congénita, como ocurre en el síndrome de Usher.

### ENFERMEDAD DE STARGARDT (FUNDUS FLAVIMACULATUS)

Esta retinopatía autosómica recesiva se caracteriza por una degeneración macular lentamente progresiva con deterioro visual. Suele comenzar a los 8-14 años de edad y a menudo los niños afectados reciben el diagnóstico erróneo de pérdida de visión funcional. El reflejo foveal desaparece o se torna grisáceo, surgen puntos pigmentarios en el área macular y al final se produce despigmentación y atrofia coriorretiniana en la mácula. También puede haber hemorragias maculares. Algunos pacientes presentan además puntos blancos o amarillos más allá de la mácula o cambios pigmentarios en la periferia; en estos casos se habla de *fundus flavimaculatus*. En la actualidad se sabe que la enfermedad de Stargardt y el fundus flavimaculatus son dos entidades diferentes que forman parte del espectro de la misma enfermedad. A menudo la agudeza visual central está reducida, en general hasta 20/200, aunque no se produce ceguera total. Los hallazgos del ERG

son variables. La enfermedad no se asocia con alteraciones del sistema nervioso central y debe distinguirse de las maculopatías secundarias a algunas enfermedades metabólicas neurodegenerativas. La mutación genética más frecuente (95%) responsable de la distrofia macular de Stargardt afecta al gen ABCA4.

### DEGENERACIÓN VITELIFORME DE BEST

Esta distrofia macular se caracteriza por una típica lesión disciforme subretiniana de color amarillo o anaranjado en la mácula, que se parece a la yema de un huevo frito. Suele diagnosticarse a los 3-15 años de edad, con un promedio de 6 años. En ese momento la visión por lo general es normal. La enfermedad puede progresar y entonces la lesión en yema de huevo termina por degenerar («huevos revueltos») causando pigmentación, atrofia coriorretiniana y pérdida de visión. El trastorno suele ser bilateral y no se asocia con anomalías sistémicas. Su herencia por lo común es autosómica dominante. Se ha identificado el gen de la distrofia macular viteliforme (VMD2) y se dispone de pruebas de ADN. En la degeneración macular viteliforme la respuesta del ERG es normal, mientras que el electrooculograma está disminuido en los pacientes afectados y en los portadores, por lo que esta última prueba resulta útil para el diagnóstico y el consejo genético.

### MANCHA ROJO CEREZA

Debido a las especiales características histológicas de la mácula, algunos procesos patológicos de la retina producen un signo visible oftalmoscópicamente que se denomina mancha roja cereza, consistente en un punto rojo oscuro en el centro de la mácula rodeado por un halo blanco-grisáceo o amarillento que lo resalta (fig. 648.5). Este halo se debe a la pérdida de transparencia de la capa de células ganglionares de la retina a causa de edema y/o acumulación de lípidos. Como en la fóvea no hay células ganglionares se opacifica la retina en torno a ella, mientras que la fóvea transmite el color rojo normal de la coroides subyacente. La mancha roja cereza es típica de ciertas esfingolipidosis, sobre todo la enfermedad de Tay-Sachs ( $GM_2$  de tipo 1), la variante de Sandhoff ( $GM_2$  de tipo 2) y la gangliosidosis generalizada ( $GM_1$  de tipo 1). También se observan estas alteraciones maculares, aunque de forma menos ostensible, en algunos casos de leucodistrofia metacromática (lipidosis de sulfátidos), en ciertas formas neuronopáticas de la enfermedad de Niemann-Pick, en la galactosialidosis y en algunas mucolipidosis. La mancha roja cereza de estas enfermedades neurodegenerativas debe distinguirse de la que se produce por isquemia retiniana secundaria a vasoespasmo, contusión ocular u oclusión de la arteria central de la retina (v. caps. 104.4 y 617).

### FACOMAS

Véase también el capítulo 614.

Estas lesiones constituyen la carta de presentación de los trastornos hamartomatosos. En la enfermedad de Bourneville (esclerosis tuberosa) la lesión ocular típica es una masa quística multinodular, amarilla y



**Fig. 648.6** Facoma retiniana por esclerosis tuberosa.



**Fig. 648.7** Enfermedad de Coats con exudación retiniana masiva.

refringente que crece en la papila o la retina y cuyo aspecto se ha comparado muchas veces con el de una mora verde (fig. 648.6). Son igualmente muy características de esta enfermedad, y más frecuentes, las lesiones retinianas planas de color blanco o amarillento, cuyo tamaño varía desde pequeños puntos hasta grandes lesiones con un diámetro similar al de la papila. Estas lesiones son proliferaciones astrocíticas benignas. Rara vez aparecen facomas retinianas similares en la enfermedad de von Recklinghausen (neurofibromatosis). En la enfermedad de von Hippel-Lindau (angiomatosis cerebelorretiniana) la lesión típica del fondo de ojo es un hemangioblastoma, que suele observarse como una masa globular rojiza con una arteria y una vena grandes que entran y salen de la lesión. En el síndrome de Sturge-Weber (angiomatosis encefalofacial) la alteración del fondo de ojo es un hemangioma coroideo, que puede conferir una coloración oscura al área afectada del fondo de ojo y que se observa mejor mediante angiografía con fluoresceína.

### RETINOSQUISIS

La retinosquisis hereditaria congénita, también denominada retinosquisis infantil ligada al sexo, es una distrofia vitreoretiniana bilateral con una tendencia bimodal en cuanto a la edad de presentación. En el primer grupo aparece un cuadro de estrabismo y nistagmo a una media de edad de 1,5-2 años, y es el grupo más gravemente afectado. El segundo grupo se presenta a los 6-7 años con mala visión. La retinosquisis se caracteriza por una división de la retina en dos capas. El hallazgo oftalmoscópico típico en los varones afectados es una elevación de la capa retiniana interna, sobre todo en el cuadrante temporal inferior del fondo de ojo, a menudo con agujeros redondos u ovales visibles en la capa interna. La esquisis de la fóvea es prácticamente patognomónica y aparece en casi el 100% de los pacientes. Desde el punto de vista oftalmoscópico se ve en fases iniciales como finas estriás pequeñas en la membrana limitante interna. Estas estriás se irradian hacia fuera con una configuración petaloide o radial. En ocasiones puede haber desprendimiento de retina evidente o hemorragia vítrea.

La pérdida de visión puede ser leve o intensa; la agudeza visual empeora a veces con el tiempo, aunque a menudo se conserva una buena visión. Las mujeres portadoras son asintomáticas, aunque los estudios de ligamiento resultan útiles para detectarlas.

### DESPRENDIMIENTO DE RETINA

El desprendimiento de retina es la separación de las capas externas de la retina y el EPR subyacente. Al comienzo de la embriogenia la retina y el EPR están separados; se unen durante el desarrollo ocular y se mantienen adheridos por la acción de diversos mecanismos fisiológicos. Ciertos procesos patológicos hacen que la retina y el EPR vuelvan a su estado de separación previo y se origine un desprendimiento de retina. El desprendimiento es en ocasiones congénito, aunque lo común es que aparezca de forma secundaria

a otras anomalías o traumatismos oculares. Se han descrito tres tipos de desprendimiento de retina, cualquiera de los cuales puede ocurrir en niños. El desprendimiento regmatógeno se debe a una rotura en la retina que permite que penetre líquido en el espacio subretiniano. En los niños se asocia por lo general con traumatismos (como malos tratos) o bien es secundario a miopía, RP o cirugía de catarata congénita. El desprendimiento de retina traccional se produce cuando existen membranas vitreoretinianas que tiran de la retina. Aparece en la diabetes, la anemia falciforme y la RP. El desprendimiento de retina exudativo se produce cuando la exudación supera a la reabsorción, y se observa en la enfermedad de Coats, en el retinoblastoma y en la inflamación ocular.

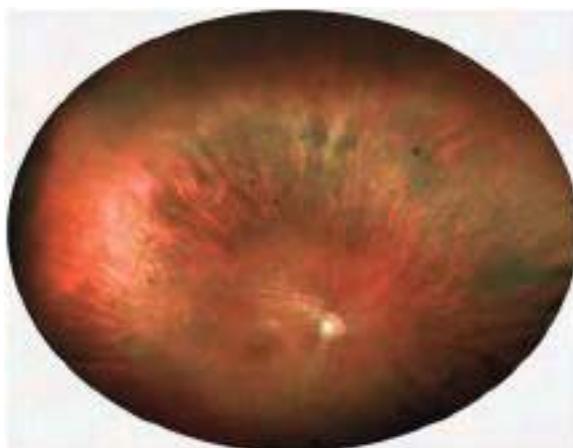
El signo de presentación del desprendimiento de retina en un lactante o niño puede ser pérdida de visión, estrabismo o nistagmo secundarios o leucocoria. Además del examen directo del ojo en ocasiones se requieren otras pruebas diagnósticas, como la ecografía y la neuroimagen (TC, RM) para establecer la causa del desprendimiento y el tratamiento adecuado. Para conservar la visión es fundamental el tratamiento inmediato.

### ENFERMEDAD DE COATS

Esta retinopatía exudativa de causa desconocida no hereditaria se caracteriza por telangiectasias de los vasos retinianos, con extravasación de plasma que forma exudados intrarretinianos y subretinianos, así como por hemorragias y desprendimiento de retina (fig. 648.7). El trastorno suele ser unilateral. Afecta principalmente a varones y suele aparecer en la primera década de vida. La enfermedad no es hereditaria y casi siempre se da en niños sanos. Los signos de presentación más frecuentes son visión borrosa, leucocoria y estrabismo. En ocasiones se desarrolla rubeosis del iris, glaucoma y catarata. Puede ser beneficioso el **tratamiento** con fotoocoagulación o crioterapia.

### VITREORRETINOPATÍA EXUDATIVA FAMILIAR

Se trata de una vasculopatía retiniana progresiva de etiología desconocida, aunque los hallazgos clínicos y angiográficos sugieren que se debe a un desarrollo vascular aberrante. En la mayoría de los casos destaca la avascularidad de la retina periférica temporal, con interrupción abrupta de la red capilar retiniana en la región ecuatorial. La zona avascular a menudo tiene un patrón en cuña o en forma de V en el meridiano temporal y no es raro encontrar en ella proliferación glial o atrofia retinocoroidea bien delimitada. Existe ramificación excesiva de las arterias y venas retinianas, dilatación capilar, formación de cortocircuitos arteriovenosos, neovascularización y exudación de los vasos del límite de la retina vascularizada. Suelen formarse adherencias vitreoretinianas en el borde periférico de la retina vascular. Con frecuencia se produce tracción, arrastre de la retina con desplazamiento temporal de la mácula, pliegues retinianos falciformes y desprendimiento de retina. En ocasiones aparece exudación intrarretiniana o subretiniana, hemorragias retinianas y hemorragias vítreas recurrentes; también puede complicarse



**Fig. 648.8** Retinopatía hipertensiva con arteriolas estrechadas cuyas paredes esclerosadas dan lugar a un aspecto de «muescas» en el punto de cruce entre las arteriolas y las vénulas. (De Yanoff M, Duker JS, editores: Ophthalmology. Philadelphia, 2009, Mosby Elsevier.)



**Fig. 648.9** Retinopatía diabética proliferativa con neovascularización de la papila.

con cataratas y glaucoma y se produce una pérdida de visión de intensidad variable. La vitreoretinopatía exudativa familiar (VEF) suele ser bilateral y transmitirse con un patrón autosómico dominante de penetrancia incompleta. Los parientes asintomáticos a menudo presentan una zona de retina periférica avascular.

Los hallazgos de la VEF pueden ser similares a los de la RP en fase cicatricial, pero a diferencia de esta, la neovascularización de la VEF parece que se desarrolla años después del nacimiento, y la mayoría de los pacientes con VEF no tiene antecedentes de prematuridad, oxigenoterapia, lesiones o infecciones prenatales o posnatales, ni anomalías congénitas. La VEF también debe distinguirse de la enfermedad de Coats, la angiomatosis retiniana, la uveítis periférica y otros trastornos del segmento posterior.

### RETINOPATÍA HIPERTENSIVA

En las fases iniciales de la hipertensión no se observan alteraciones retinianas. Los primeros signos oftalmoscópicos suelen ser la constricción generalizada y el estrechamiento irregular de las arteriolas. Otras alteraciones son el edema retiniano, las hemorragias en llama, los focos blancos algodonosos (infartos de la capa de fibras nerviosas retinianas) y el edema de papila (fig. 648.8). Estos signos son reversibles si se controla la presión arterial en fases iniciales, pero la hipertensión de larga evolución puede dar lugar a cambios irreversibles. El engrosamiento de la pared vascular puede conferirle un aspecto en hilo de cobre o de plata. Los signos de retinopatía hipertensiva en un niño deben hacer pensar al médico en nefropatías, feocromocitoma, conectivopatías y trastornos cardiovasculares, sobre todo coartación aórtica.

### RETINOPATÍA DIABÉTICA

Los cambios retinianos de la diabetes mellitus se clasifican en no proliferativos y proliferativos. La retinopatía diabética no proliferativa se caracteriza por microaneurismas retinianos, dilatación venosa, hemorragias retinianas y exudados. Los microaneurismas se ven como pequeños puntos rojos. Las hemorragias pueden ser en forma de manchas (*dot and blot*), por sangrado intrarretiniano profundo, o en forma de llama, si afectan a las capas superficiales de la retina. Los exudados tienden a ser profundos y de aspecto céreo. También se producen en ocasiones infartos en la capa de fibras superficiales llamados cuerpos citoides o focos blancos algodonosos, así como edema retiniano. Estos signos pueden aparecer y desaparecer. Se localizan sobre todo en el polo posterior, alrededor de la papila y la mácula, en la zona visible con oftalmoscopio directo. La afectación macular puede causar pérdida de visión.

La retinopatía proliferativa es la forma más grave y se caracteriza por neovascularización y proliferación de tejido fibrovascular sobre la retina y hacia el vítreo. La neovascularización puede aparecer sobre la papila, en otras zonas de la retina o en el iris y el ángulo de la cámara anterior (rubeosis del iris) (fig. 648.9). La tracción sobre los neovasos puede causar

hemorragia y cicatrización posterior. Las complicaciones de la retinopatía diabética proliferativa peligrosas para la visión son las hemorragias retinianas y vítreas, la cicatrización, la tracción y el desprendimiento de retina. La neovascularización del iris puede dar lugar a glaucoma secundario si no se trata de forma urgente.

La retinopatía diabética produce alteración y falta de perfusión de los capilares retinianos, isquemia retiniana y neovascularización, pero su patogenia no se ha aclarado por completo, tanto en lo que respecta al mecanismo fisiopatológico primario (vasos retinianos frente a tejido neuronal-glial circundante) como a los factores bioquímicos específicos. Cuanto mejor es el control metabólico a largo plazo, más se reduce el riesgo de retinopatía diabética.

Clínicamente, la prevalencia y evolución de la retinopatía se relacionan con la edad del paciente y la duración de la enfermedad. Es raro detectar cambios microvasculares antes de la pubertad, y a partir de los 15 años de edad aumenta de manera significativa su prevalencia. La incidencia de retinopatía es baja durante los primeros 5 años de enfermedad y luego se incrementa de forma progresiva: después de 10 años es considerable el riesgo de retinopatía proliferativa y el mayor riesgo de pérdida de visión se da después de 15 años o más.

La Asociación Americana de Pediatría ha propuesto recomendaciones acerca de las revisiones oftalmológicas. Si la diabetes no está bien controlada se recomienda una exploración inicial a los 9 años de edad. En caso contrario se recomienda una exploración inicial 3 años después de llegar a la pubertad, seguida de revisiones anuales.

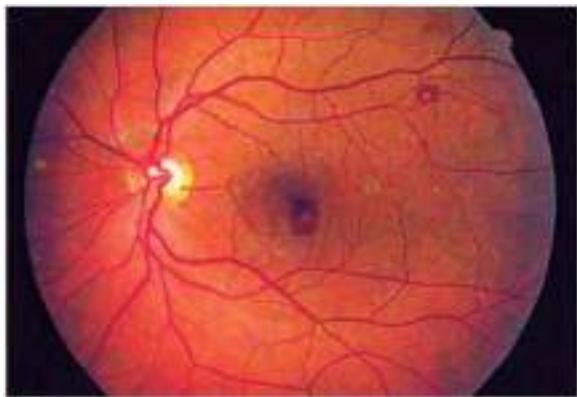
Además de la retinopatía, los pacientes con diabetes mellitus de comienzo juvenil padecen en ocasiones una neuropatía óptica caracterizada por tumefacción papilar y visión borrosa. También pueden desarrollar cataratas, incluso a edades tempranas, a veces con una progresión rápida.

### Tratamiento

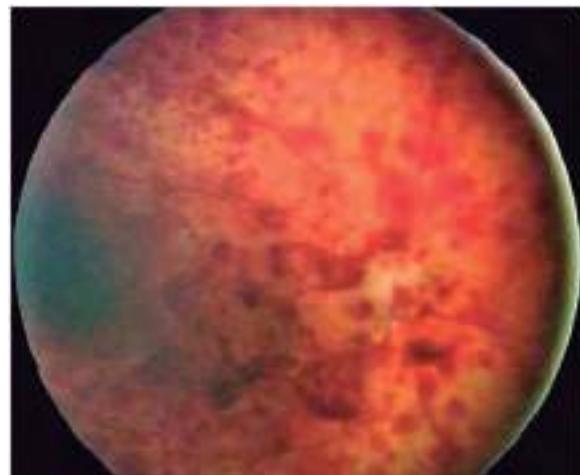
El edema macular es la principal causa de pérdida de visión en los diabéticos. Se emplea la fotoocoagulación para disminuir el riesgo de empeoramiento visual en pacientes con edema macular.

La retinopatía proliferativa produce una pérdida de visión más acusada y puede originar ceguera completa e incluso pérdida del ojo. Los pacientes con enfermedad proliferativa que presentan ciertas características de alto riesgo deben someterse a fotoocoagulación panretiniana para preservar su visión central. La neovascularización del iris también se trata mediante fotoocoagulación panretiniana para detener la evolución a glaucoma neovascular.

En los pacientes con hemorragia vítreo refractaria o desprendimiento de retina tracional se requiere a veces una vitrectomía y otras intervenciones intraoculares. En la actualidad se está investigando la utilidad de avances recientes, como las bombas de infusión de insulina y los trasplantes pancreáticos, para prevenir complicaciones oculares (v. cap. 607).



**Fig. 648.10** Manchas de Roth. Múltiples hemorragias con centro blanco en un varón con endocarditis bacteriana subaguda recurrente. Las hemorragias con centro blanco también se observan en la leucemia y la diabetes. Las pequeñas cicatrices blancas son probablemente secuelas de episodios anteriores. (De Goldman L, Schafer Al, editores: Goldman-Cecil Medicine, ed 25, Filadelfia, 2016, Elsevier/Saunders. Fig. 423.28, p. 2569.)



**Fig. 648.11** Síndrome del bebé zarandeado (neurotraumatismo influido). Incontables hemorragias retinianas en múltiples capas que se extienden hasta la periferia extrema.

## ENDOCARDITIS BACTERIANA SUBAGUDA

Aparece retinopatía en el 40% de los casos de endocarditis bacteriana subaguda en algún momento de la enfermedad. Estas lesiones consisten en hemorragias, a veces con centro blanco (manchas de Roth), edema papilar y, rara vez, oclusión embólica de la arteria central de la retina (fig. 648.10).

## TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS

En las anemias primarias y secundarias se produce en ocasiones una retinopatía en forma de hemorragias y focos blancos algodonosos que afectan a la visión si se localizan en el área macular. Las hemorragias pueden ser tenues y desflecadas o densas y prerretinianas. En la policitemia vera las venas retinianas son oscuras, dilatadas y tortuosas, y también pueden observarse hemorragias retinianas y edema retiniano y papilar. En la leucemia las venas están típicamente dilatadas, con contricciones en forma de salchicha; durante las fases agudas son frecuentes las hemorragias, sobre todo con centro blanco, y los exudados. En los trastornos falciformes pueden verse alteraciones oftalmoscópicas, como tortuosidad vascular, occlusiones arteriales y venosas, «parches salmón», depósitos refringentes, lesiones pigmentadas, anastomosis arteriovenosas y neovascularización (corales marinos), que puede producir hemorragia vitrea y desprendimiento de retina. Las personas que sufren las hemoglobinopatías por hemoglobina falciforme C o β-talasemia con hemoglobina falciforme tienen mayor riesgo de sufrir retinopatía que aquellas con la forma homocigótica de hemoglobina S. Parece que la anemia más intensa de estos últimos pacientes les protege de sufrir oclusiones vasculares en la retina.

## RETINOPATÍAS TRAUMÁTICAS

Pueden aparecer alteraciones retinianas en los pacientes que sufren traumatismos en otras partes del cuerpo. Está muy bien documentada la aparición de hemorragias retinianas en lactantes maltratados (fig. 648.11; v. cap. 16); se han descrito hemorragias retinianas, subretinianas, subhialoideas y vítreas en bebés y niños pequeños con traumatismos craneoencefálicos no fortuitos. A menudo no existen signos de traumatismo directo en el ojo, la región periocular ni la cabeza. Estos casos se producen a veces por el zarandeo violento del niño, y en ocasiones quedan lesiones retinianas permanentes.

En los pacientes con traumatismos torácicos o craneales puede producirse una angiopatía retiniana conocida como **retinopatía de Purtscher**. Se caracteriza por hemorragias retinianas, focos blancos algodonosos, posible tumefacción papilar y pérdida de visión. No está clara su patogenia, aunque hay indicios de obstrucción arteriolar. En ocasiones aparece una seudoretinopatía de Purtscher en ciertos trastornos no traumáticos, como la pancreatitis aguda, el lupus eritematoso y el parto. Los **punteros láser** pueden producir pérdida de visión, con diferentes hallazgos según el área retiniana expuesta a la radiación no ionizante.

## FIBRAS NERVIOSAS MIELINIZADAS

La mielinización de las fibras del nervio óptico finaliza en general a nivel de la papila, aunque en algunos individuos hay una mielinización ectópica en las fibras nerviosas de la retina. Esta alteración suele estar adyacente a la papila, aunque también puede afectar a zonas más periféricas de la retina. El cuadro oftalmoscópico típico es el de un parche blanco focal con bordes desflecados o aspecto de pincelada. Como no suele afectarse la mácula el pronóstico visual es bueno; la única alteración es un escotoma relativo o absoluto correspondiente a las áreas de mielinización ectópica. No obstante, la mielinización unilateral extensa se asocia con miopía ipsilateral, amблиopía y estrabismo. Si existe miopía alta o amблиopía debe prescribirse corrección óptica e instaurarse una terapia oclusiva. Por causas desconocidas este trastorno es más frecuente en pacientes con disostosis craneofacial, oxicefalia, neurofibromatosis y síndrome de Down.

## COLOBOMA DEL FONDO DE OJO

El término **coloboma** describe un defecto en forma de agujero, muesca o fisura. El coloboma del fondo de ojo típico se debe al cierre defectivo de la hendidura embrionaria, que deja un hueco en la retina, el EPR y la coroides; la esclerótica se vuelve así directamente visible. El defecto puede ser extenso y abarcar el nervio óptico, el cuerpo ciliar y el iris, e incluso el cristalino, o estar localizado en una o más porciones de la hendidura. El aspecto habitual es el de un área blanca en forma de cuña bien delimitada que se extiende inferonasalmente por debajo de la papila, a veces englobándose. En ocasiones existe ectasia o formación de un quiste en el área del defecto. Los colobomas más pequeños se ven como uno o múltiples defectos coriorretinianos o como pigmentación anormal en la línea de la hendidura embrionaria. Los colobomas pueden afectar a uno o ambos ojos. Suele haber un escotoma que se corresponde con el defecto coriorretiniano y la agudeza visual puede estar reducida, sobre todo si el defecto afecta a la papila o la mácula.

Los colobomas del fondo de ojo ocurren a veces de forma aislada como defectos esporádicos o hereditarios. Los colobomas aislados se transmiten en general con un patrón autosómico dominante con penetrancia y expresividad muy variables. Los parientes de los sujetos afectados deben recibir consejo genético. Los colobomas también se asocian con otras anomalías, como microftalmía, glioneuroma del ojo, ciclopía o encefalocele. Aparecen en niños con diversas cromosomopatías, como trisomía 13, trisomía 18, triploidía, síndrome de ojo de gato y delección 4p-. También forman parte de muchos trastornos multisistémicos, como la asociación CHARGE (C, coloboma; H, cardiopatía [heart disease]; A, atresia de coanas; R, retraso del crecimiento y el desarrollo o anomalías del sistema nervioso central; G, anomalías genéticas o hipogonadismo; E, malformaciones auditivas o hipoacusia [ear anomalies]), los síndromes de Joubert, Aicardi, Meckel, Warburg y Rubinstein-Taybi, el nevo sebáceo

lineal, los síndromes de microftalmia de Goldenhar y Lenz y la hipoplasia dérmica focal de Goltz.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 649

# Trastornos del nervio óptico

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

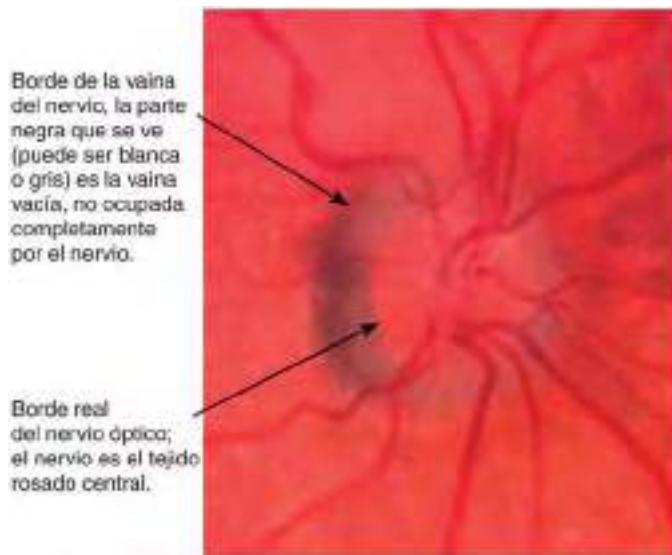
### APLASIA DEL NERVIÓ ÓPTICO

Esta anomalía congénita rara y típicamente unilateral se caracteriza por ausencia del nervio óptico, de las células ganglionares retinianas y de los vasos sanguíneos de la retina. Suele haber una vaina de duramadre rudimentaria unida a la esclerótica en la posición normal, aunque no contiene tejido nervioso. La aplasia del nervio óptico aparece generalmente de forma esporádica en personas por lo demás sanas.

### HIPOPLASIA DEL NERVIÓ ÓPTICO

La hipoplasia del nervio óptico es una enfermedad no progresiva que se caracteriza por un número escaso de axones nerviosos, con normalidad de los elementos mesodérmicos y del tejido glial de soporte. En los casos típicos la cabeza del nervio óptico es pequeña y pálida, con un halo peripapilar pálido o pigmentado o signo del doble anillo (*fig. 649.1*).

Esta anomalía se asocia con defectos visuales y campimétricos de gravedad variable, desde ceguera hasta una visión normal o casi normal. Puede asociarse con anomalías sistémicas, sobre todo del sistema nervioso central (SNC). Son muy diversos los defectos del SNC que acompañan a la hipoplasia del nervio óptico, desde hidranencefalia o anencefalia hasta lesiones más focales compatibles con la vida, aunque también puede haber casos de hipoplasia unilateral o bilateral del nervio óptico sin defectos concomitantes.



**Fig. 649.1** Hipoplasia del nervio óptico: el «signo del doble anillo». El primer anillo muestra el borde de la vaina del nervio, y el segundo anillo está formado por el borde real del borde del tejido del nervio óptico. (De Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors: *Fanaroff & Martin's neonatal-perinatal medicine*, ed 10, Philadelphia, 2015, Elsevier. Fig. 103.24, p 1753.)

La hipoplasia del nervio óptico es la principal característica de la **displasia septoóptica de De Morsier**, un trastorno congénito en el que se asocian anomalías de estructuras de la línea media del encéfalo con hipoplasia del nervio, el quiasma y las cintillas ópticas; típicamente se encuentra agenesia del septo pélvico, agenesia parcial o completa del cuerpo calloso y malformación del fórnix, con una cisterna quiasmática grande. Los pacientes pueden sufrir anomalías hipotalámicas y defectos endocrinos, desde panhipopituitarismo hasta deficiencia aislada de hormona del crecimiento, hipotiroidismo o diabetes insípida. La hipoglucemias y las convulsiones neonatales son signos de presentación importantes en los niños afectados.

La RM es la técnica de elección para detectar anomalías del SNC en pacientes con hipoplasia del nervio óptico. Durante la RM debe prestarse especial atención al infundíbulo hipofisario, donde puede hallarse ectopia de la hipófisis posterior. La ectopia hipofisaria posterior se observa en la RM como una ausencia del infundíbulo con un punto brillante anormal en el área del infundíbulo superior. Esta anomalía aparece en aproximadamente el 15% de los pacientes y sugiere deficiencia de las hormonas de la hipófisis posterior, por lo que deben realizarse estudios endocrinológicos. En los pacientes con hipoplasia del nervio óptico debe vigilarse atentamente la función endocrinológica. La causa de este trastorno sigue sin conocerse.

Los niños con **leucomalacia periventricular** muestran una forma atípica de hipoplasia del nervio óptico. Las papilas tienen un diámetro normal con una excavación grande. Esta forma de hipoplasia del nervio óptico se debe a degeneración transinápica de los axones ópticos causada por lesión bilateral primaria de las radiaciones ópticas (leucomalacia periventricular).

### COLOBOMA DEL NERVIÓ ÓPTICO

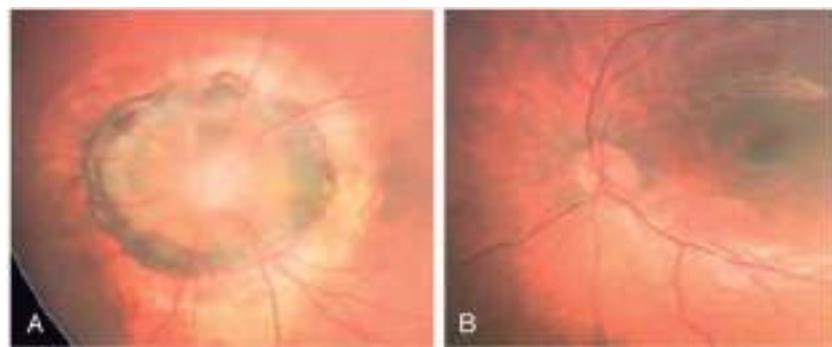
Los colobomas del nervio óptico pueden ser unilaterales o bilaterales. La agudeza visual varía desde normal hasta la ceguera completa. El coloboma se forma debido al cierre incompleto de la hendidura embrionaria. El defecto puede producir una excavación papilar parcial o total (*fig. 649.2*). También puede haber colobomas coriorretinianos y del iris. Los colobomas del nervio óptico pueden verse en numerosas anomalías oculares y sistémicas, como la asociación CHARGE (*C*, coloboma; *H*, cardiopatía [*heart disease*]; *A*, atresia de coanas; *R*, retraso del crecimiento y el desarrollo y/o anomalías del sistema nervioso central; *G*, anomalías genéticas y/o hipogonadismo; *E*, malformaciones auditivas [*ear anomalies*] y/o hipoacusia).

### ANOMALÍA PAPILAR TIPO MORNING GLORY

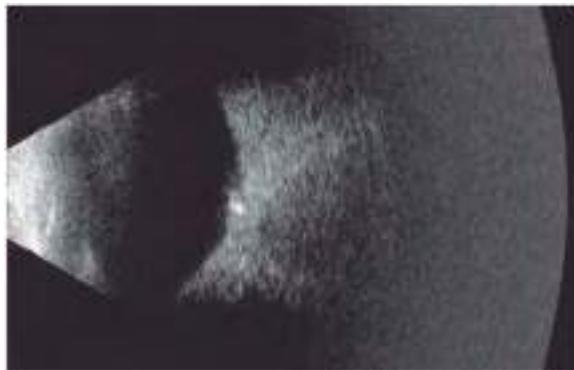
Este término describe una malformación congénita del nervio óptico caracterizada por una papila grande y excavada en forma de embudo con un reborde elevado, de manera que su aspecto recuerda a la flor conocida como *morning glory* (dondiego de día). Existe tejido glial blanquecino en la parte



**Fig. 649.2** Coloboma del nervio óptico.



**Fig. 649.3** **A**, Anomalía papilar *morning glory*. El defecto parece una flor de dondiego de día completamente abierta. **B**, Aspecto normal de un fondo de ojo a la misma escala. (De Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors: *Fanaroff & Martin's neonatal-perinatal medicine*, ed 10, Philadelphia, 2015, Elsevier. Fig. 103.25, p. 1754.)



**Fig. 649.4** Drusas del nervio óptico observadas en una ecografía B.

central de la papila (fig. 649.3). Los vasos retinianos son anormales, surgen de la periferia papilar y atraviesan radialmente el reborde rosáceo elevado. Suelen haber moteado pigmentado del área peripapilar. La mayoría de los casos son unilaterales y las mujeres se ven afectadas dos veces más que los varones. La agudeza visual está en general muy reducida. Se ha establecido una asociación entre esta anomalía y los encefaloceles basales en pacientes con alteraciones de la línea media. También se han observado anomalías de la circulación carotídea en pacientes con este trastorno papilar. La enfermedad de Moyamoya puede ser un hallazgo asociado.

#### PAPILA INCLINADA

En esta anomalía congénita el eje vertical de la papila tiene una orientación oblicua, de forma que la porción temporal superior de la cabeza del nervio es más prominente y anterior que la porción nasal inferior. Los vasos retinianos emergen de la parte temporal superior de la papila más que de la zona nasal. A menudo se observa una semiluna o cono peripapilar y puede encontrarse astigmatismo miópico o defectos campimétricos asociados. Es importante la identificación clínica de este síndrome para evitar confusiones, debido a su aspecto y a los campos visuales, con el papiledema o tumores intracraneales.

#### DRUSAS DEL NERVIO ÓPTICO

Las drusas son cuerpos globulares acelulares que parecen proceder de derivados axoplásicos de fibras nerviosas desintegradas. Las drusas pueden permanecer enterradas dentro del nervio, haciendo que se eleve la papila (lo que puede confundirse con un papiledema), o estar parcial o totalmente expuestas, viéndose como cuerpos refringentes en la superficie papilar. Se asocian con defectos del campo visual y con hemorragias espontáneas en la capa de fibras nerviosas peripapilares. A veces se heredan con un patrón autosómico dominante. La ecografía B puede ayudar a identificar los casos en los que se sospechen drusas en la exploración clínica (fig. 649.4).

#### PAPILEDEMA

El término *papilledema* se reserva para describir la tumefacción de la cabeza del nervio óptico secundaria a aumento de la presión intracranal (PIC). Sus manifestaciones clínicas consisten en borramiento edematoso de los límites de la papila, repleción o elevación de la cabeza del nervio óptico, obliteración parcial o completa de la excavación papilar, congestión capilar e hiperemia de la cabeza del nervio, ingurgitación venosa generalizada, pérdida del latido venoso espontáneo, hemorragias en la capa de fibras nerviosas y exudados peripapilares (v. fig. 608.2). En ocasiones el edema se extiende a la mácula y adopta una forma de abanico o estrella. También pueden verse pliegues concéntricos en la retina peripapilar (líneas de Paton). Pueden producirse oscurecimientos transitorios de la visión, de pocos segundos de duración y asociados con cambios de postura. Sin embargo, la visión suele ser normal en el papiledema agudo. Por lo general, cuando se normaliza la PIC desaparece el papiledema en forma gradual a lo largo de 6-8 semanas. Sin embargo, el papiledema crónico por aumento prolongado de la PIC produce en ocasiones lesión permanente de fibras nerviosas, cambios atróficos en la papila, cicatrización macular y pérdida de visión.

Se cree que la *fisiopatología* del papiledema es del siguiente modo: elevación de la presión del líquido cefalorraquídeo (LCR) subaracnoideo intracraneal, elevación de la presión del LCR en la vaina del nervio óptico, elevación de la presión tisular en el nervio óptico, estasis del flujo axoplásico y tumefacción de las fibras nerviosas en la cabeza del nervio óptico, y cambios vasculares secundarios, con los típicos signos oftalmoscópicos de estasis venosa. En bebés y niños con aumento de la PIC pueden presentarse otros signos neurooftalmológicos, como parálisis del VI par con la consiguiente endotropia, retracción palpebral, paresia de la mirada superior, desviación tónica hacia abajo de los ojos y nistagmo convergente.

La *etiología* del papiledema en la infancia suele corresponder a tumores intracraneales e hidrocefalia obstructiva, hemorragia intracranal, edema cerebral traumático, meningoencefalitis y encefalopatía tóxica, y ciertos trastornos metabólicos. Cualquiera que sea la causa, en ocasiones se modifican los signos papilares de hipertensión intracranal por la distensibilidad del cráneo infantil. En ausencia de enfermedades asociadas con cierre precoz de las suturas y obliteración precoz de la fontanela (craneosinostosis, enfermedad de Crouzon y síndrome de Apert), los niños con aumento de PIC pueden no desarrollar papiledema.

El *diagnóstico diferencial* incluye cambios estructurales de la papila (seudopapiledema, seudoneuritis, drusas y fibras mielinizadas), con los que puede confundirse, y la tumefacción papilar por hipertensión y diabetes mellitus. A menos que la mácula esté afectada por hemorragias o edema retiniano, la conservación de una buena visión central y la ausencia de defecto pupilar aferente (pupila de Marcus Gunn) sirven para diferenciar el papiledema agudo del edema de la cabeza del nervio óptico en la neuritis óptica aguda.

El *papilledema* es una urgencia neurológica. Puede ir acompañado de otros signos de hipertensión intracranal, como cefaleas, náuseas y vómitos. Deben realizarse pruebas de neuroimagen; si no se detectan masas intracraneales se procederá a una punción lumbar con medición de la presión del LCR.

## NEURITIS ÓPTICA

Se denomina así a cualquier inflamación, desmielinización o degeneración del nervio óptico acompañada de deterioro funcional. El proceso suele ser agudo, con pérdida de visión de progresión rápida. El comienzo de los síntomas visuales puede verse precedido o acompañado de dolor al mover el globo o a la palpación. Hay disminución de agudeza visual, alteraciones de la sensibilidad al contraste y la visión cromática, defecto pupilar aferente relativo y normalidad de la mácula y la retina periférica.

Cuando se ve afectada la porción retrobulbar del nervio sin signos oftalmoscópicamente visibles de inflamación en la papila se aplica el término de *neuritis óptica retrobulbar*. En la *papilitis* o *neuritis óptica intraocular* existen signos oftalmoscópicos de inflamación en la cabeza del nervio. Si se ven afectadas la retina y la papila se habla de *neuroretinitis*.

En la infancia la neuritis óptica puede aparecer como una enfermedad aislada o ser la manifestación de una enfermedad neurológica o sistémica. Puede ser secundaria a enfermedades inflamatorias (lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis, enfermedad de Behcet, neuritis óptica autoinmunitaria), infecciones (tuberculosis, sifilis, enfermedad de Lyme, meningitis, encefalitis vírica, infección por VIH, así como enfermedad postinfecciosa) o a trastornos tóxicos o nutricionales (metanol, etambutol, hipovitaminosis B<sub>12</sub>). También puede representar uno de los diversos trastornos desmielinizantes infantiles (v. cap. 618). Aunque un porcentaje significativo de adultos que sufren un episodio de neuritis óptica terminan por desarrollar otros síntomas de esclerosis múltiple (EM), el riesgo parece ser bajo en los niños con este trastorno (riesgo de EM del 19% a los 20 años). Las características que sugieren un mayor riesgo de EM son una agudeza visual de percepción de luz o peor, dolor periocular, aspecto normal del nervio óptico en la fase aguda, ausencia de alteraciones retinianas y anomalías en la RM que sugieran una enfermedad desmielinizante. La neuritis óptica bilateral en niños se asocia con encefalomielitis aguda diseminada o **neuromielitis óptica (NMO o enfermedad de Devic)**. La NMO se caracteriza por rápida pérdida visual grave y bilateral acompañada de mielitis transversal y paraplejía. En la RM puede apreciarse la afectación del tronco del encéfalo y en ocasiones de la corteza cerebral. La prueba diagnóstica de elección para el síndrome de Devic es la determinación de la inmunoglobulina G específica de la NMO, un autoanticuerpo dirigido contra la acuaporina 4 (un transportador de moléculas de agua). La neuritis óptica también es en ocasiones secundaria a una toxina o droga exógena, como sucede en la intoxicación por plomo, o una complicación del tratamiento prolongado con dosis altas de cloranfenicol o vincristina. Suele ser necesaria una investigación neuropediátrica y oftalmológica exhaustiva, que incluya estudios como la RM y la punción lumbar. La NMO idiopática se asocia con anticuerpos antiacuaporina 4, conocidos también como anticuerpos NMO.

En la mayoría de los casos de neuritis óptica la visión empieza a mejorar al cabo de 1-4 semanas y se normaliza después de varias semanas o meses. La evolución depende de la etiología. Aunque la visión central puede recuperarse por completo, es frecuente encontrar defectos permanentes en otras funciones visuales, como la sensibilidad al contraste, la visión cromática, la sensación de brillo y la percepción del movimiento. Pueden aparecer recurrencias de la neuritis óptica, sobre todo, aunque no siempre, en pacientes que padecerán EM.

Un **ensayo terapéutico** ha demostrado que la metilprednisolona intravenosa a dosis elevada acelera la recuperación visual en adultos jóvenes y puede prevenir la aparición de EM en sujetos con riesgo. Se desconoce hasta qué punto estos resultados pueden extrapolarse a la neuritis óptica infantil.

## NEUROPATÍA ÓPTICA DE LEBER

Esta entidad se caracteriza por pérdida repentina de la visión central en la 2.<sup>a</sup> o 3.<sup>a</sup> década de la vida, y afecta sobre todo a varones jóvenes. Se observa una típica microangiopatía telangiectásica peripapilar, no solo en la fase presintomática de los ojos afectados, sino también en un gran número de familiares asintomáticos vinculados por la línea materna. La hiperemia papilar y el edema indican la fase aguda de pérdida visual. Por lo general un ojo se ve afectado antes que el otro. También hay defectos del campo visual y la visión cromática. Con el paso del tiempo suele instaurarse atrofia óptica progresiva y pérdida de visión. La angiopatía tortuosa se hace menos ostensible. Aunque la función visual por lo común se mantiene estable después de la pérdida inicial, por lo general se puede producir una recuperación considerable o incluso completa en hasta el 30% de los sujetos afectados. Esta recuperación puede tardar años o décadas desde el episodio inicial de pérdida visual. La angiopatía peripapilar, la ausencia de mejoría a corto plazo y el grado de simetría

permiten distinguir la mayoría de los casos de enfermedad de Leber de la neuritis óptica de la EM.

La neuropatía óptica de Leber se hereda de la madre y su causa radica en la codificación defectuosa de las proteínas citoplasmáticas por parte del ADN mitocondrial. Se han descrito múltiples mutaciones puntuales en dicho ADN mitocondrial que conducen al desarrollo de la enfermedad. Debido a la naturaleza mitocondrial del trastorno, también pueden encontrarse alteraciones miocárdicas y de músculos esqueléticos, así como anomalías electrocardiográficas, en los individuos afectados.

## ATROFIA ÓPTICA

Este término se refiere a la degeneración de los axones del nervio óptico, con la correspondiente pérdida de función. Los signos oftalmoscópicos de atrofia óptica son palidez papilar y pérdida de sustancia en la cabeza del nervio óptico, a veces con aumento de la excavación. El defecto de visión asociado depende de la naturaleza y el sitio de la alteración o lesión primaria.

La atrofia óptica es la expresión común de gran variedad de procesos patológicos congénitos o adquiridos (tabla 649.1). Puede ser de origen traumático, inflamatorio, degenerativo, neoplásico o vascular; los tumores intracraneales y la hidrocefalia son las principales causas de este trastorno en niños. En ocasiones la atrofia óptica progresiva es hereditaria. La **atrofia óptica infantil de herencia dominante** es una lesión heredodegenerativa relativamente leve que tiende a progresar durante la infancia y la adolescencia. La **atrofia óptica congénita autosómica recesiva** es un trastorno raro presente al nacer o poco después, con un defecto de visión en general profundo. La **atrofia óptica de Behr** es hereditaria y se asocia con hipertonía de las extremidades, hiperreflexia tendinosa profunda, ataxia cerebelosa

**Tabla 649.1** Causas de atrofia óptica en la infancia

- Lesiones intracraneales compresivas
- Trastornos óseos compresivos
- Craneosinostosis
- Displasia fibrosa
- Hidrocefalia
- Atrofia óptica pospapiledema
- Infecciosa
- Hereditaria
  - Neuropatía óptica hereditaria de Leber
  - Atrofia óptica dominante (Kjer)
  - Atrofia óptica recesiva
  - Atrofia óptica de Behr
  - Atrofia óptica en el síndrome de Wolfram o DIDMOAD (diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica [*optic atrophy*], sordera [*deafness*])
  - Neuropatía óptica tóxica o nutricional
  - Hipoxia
  - Trauma
  - Neuritis postóptica
  - Neuropatía óptica por radiación
  - Síndromes paraneoplásicos
  - Trastornos neurodegenerativos con atrofia óptica
  - Enfermedad de Krabbe
  - Enfermedad de Canavan
  - Enfermedad de Leigh
  - Encefalomielitis mitocondrial, acidosis láctica y episodios de tipo apoplejía (MELAS, *mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*)
  - Adrenoleucodistrofia neonatal
  - Leucodistrofia metacromática
  - Síndrome de Riley-Day
  - Acidosis láctica
  - Degeneración espinocerebelosa
  - Mucopolisacaridosis
  - Trastornos oculares
  - Glaucoma
  - Enfermedad de la retina
  - Enfermedad vascular
  - Uveítis
  - Hipoplasia del nervio óptico

De Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors: *Fanaroff & Martin's neonatal-perinatal medicine*, ed 10, Philadelphia, 2015, Elsevier. Box 103.5.

leve, cierto grado de retraso mental y posible oftalmoplejía externa. Afecta principalmente a niños de entre 3 y 11 años. Algunas formas de atrofia óptica heredodegenerativa se asocian con sordera neurosensorial, como ocurre en niños con diabetes mellitus insulinodependiente de comienzo juvenil. En ausencia de una causa evidente, la atrofia óptica infantil obliga a un estudio etiológico exhaustivo.

### GLIOMA DEL NERVIO ÓPTICO

El glioma del nervio óptico, más correctamente denominado **astrocitoma pilocítico infantil**, es el tumor más frecuente del nervio óptico en niños. Este tumor neuroglial puede desarrollarse en la porción intraorbitalia, intracanalicular o intracraneal del nervio y afecta con frecuencia al quiasma.

El tumor es un hamartoma citológicamente benigno que suele ser estacionario o de progresión lenta. Las principales *manifestaciones clínicas* de los tumores de la porción intraorbitalia del nervio son pérdida de visión unilateral, proptosis y desviación del ojo; puede aparecer atrofia óptica o congestión papilar. Hay que sospechar afectación quiasmática si existen defectos de la visión o el campo visual compatibles (es frecuente la hemianopsia bitemporal), aumento de la PIC, papiledema o atrofia óptica, disfunción hipotalámica, disfunción hipofisaria y, en ocasiones, nistagmo o estrabismo. Los astrocitomas pilocíticos infantiles son más frecuentes en los pacientes con neurofibromatosis (v. cap. 614.1).

El **tratamiento** de los gliomas ópticos en la actualidad es controvertido. Lo mejor suele ser la observación periódica con radiografías repetidas (preferiblemente con RM). El tratamiento debe reservarse a los pacientes sintomáticos o con gliomas del nervio óptico con signos de progresión en los estudios radiográficos. Si el paciente presenta proptosis deformante con pérdida de visión completa o casi total del ojo afectado, puede ser aconsejable la resección quirúrgica si el tumor está confinado a la porción intraorbitalia, intracanalicular o prequiasmática del nervio óptico. Si se ve afectado el quiasma no suele estar indicado operar y en ocasiones se requiere radioterapia o quimioterapia.

### NEUROPATÍAS ÓPTICAS TRAUMÁTICAS

El nervio óptico puede lesionarse por traumatismos tanto directos como indirectos. El traumatismo directo se produce en heridas orbitarias penetrantes con sección o contusión del nervio. Las contusiones orbitarias también causan pérdida visual grave si la fuerza del impacto se transmite al canal óptico e interrumpe la irrigación de la porción intracanalicular del nervio. No se ha podido demostrar la eficacia del tratamiento con corticoides a dosis elevadas; de hecho, se ha demostrado que tratamientos similares presentan un alto riesgo relativo de mortalidad si se administran a pacientes que han sufrido un traumatismo craneoencefálico grave.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 650

# Glaucoma infantil

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

**Glaucoma** es un término general que se emplea para designar la lesión del nervio óptico con pérdida campimétrica causada o relacionada con el aumento de la presión intraocular. Se clasifica según la edad de presentación y las alteraciones oculares o sistémicas asociadas. El glaucoma que empieza durante los 3 primeros años de vida se denomina infantil (congénito) y el que se inicia a los 3-10 años juvenil.

En el glaucoma primario la causa es una anomalía aislada del sistema de drenaje del ojo (malla trabecular). Más del 50% de los casos infantiles se tratan de glaucomas primarios. En el glaucoma secundario existen otras alteraciones oculares o sistémicas, incluso aunque el defecto congénito de la malla trabecular sea similar. La incidencia del glaucoma primario infantil es del 0,03% (tabla 650.1).

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de glaucoma infantil incluyen la tríada clásica de epífora (lagrimeo), fotofobia (sensibilidad a la luz) y blefaroespasmo (apretón de párpados; fig. 650.1), atribuibles a irritación corneal, aunque este complejo sintomático solo aparece en aproximadamente un 30% de los casos. Otros posibles signos son edema corneal, agrandamiento corneal y ocular e hiperemia conjuntival (fig. 650.2).

La esclerótica y la córnea son más elásticas en la primera infancia que a edades más avanzadas. Por tanto, el aumento de la presión intraocular (PIO) produce expansión del globo, incluida la córnea, y la formación de buftalmos («ojos de buey»). Si la córnea sigue agrandándose aparecen desgarros en la membrana basal del endotelio (membrana de Descemet) que pueden originar cicatrización corneal permanente. Estas roturas en la membrana de Descemet (estrías de Haab) se ven como líneas edematosas horizontales que cruzan o se curvan sobre la córnea central. Es raro detectarlas después de los 3 años de edad o en córneas con diámetro <12 mm. La córnea también está edematosa y con nebulosidad y hay aumento de PIO. El edema corneal ocasiona lagrimeo y fotofobia. Debe descartarse un glaucoma en los niños con sospecha de obstrucción nasolagrimal si existe cualquiera de estos signos o síntomas.

Los niños con glaucoma unilateral suelen diagnosticarse antes por la ostensible diferencia de tamaño entre las córneas de ambos ojos. Si la



**Fig. 650.1** Lagrimeo del ojo derecho provocado por el glaucoma. Obsérvese el diámetro corneal aumentado del ojo derecho. (De Nelson LB: Harley's pediatric ophthalmology, ed 4, Philadelphia, 1998, WB Saunders, p. 285.)



**Fig. 650.2** Glaucoma infantil. La córnea del ojo izquierdo está agrandada y edematosa.

**Tabla 650.1** Glaucomas infantiles primarios y secundarios

I. GLAUCOMAS PRIMARIOS	II. GLAUCOMAS SECUNDARIOS
A. Glaucoma congénito de ángulo abierto	A. Glaucoma traumático
1. Congénito	1. Glaucoma agudo
2. Infantil	a. Contusión angular
3. Detección tardía	b. Hipema
B. Glaucoma juvenil autosómico dominante	c. Glaucoma de células fantasma
C. Glaucoma por cierre angular primario	2. Glaucoma tardío con recesión angular
D. Asociado a anomalías sistémicas	3. Fístula arteriovenosa
1. Síndrome de Sturge-Weber	B. Secundario a neoplasia intraocular
2. Neurofibromatosis tipo 1 (NF-1)	1. Retinoblastoma
3. Síndrome de Stickler	2. Xantogranuloma infantil
4. Síndrome oculocerebrorrenal (de Lowe)	3. Leucemia
5. Síndrome de Rieger	4. Melanoma
6. Síndrome hepatocerebrorrenal	5. Melanocitoma
7. Síndrome de Marfan	6. Rabdomiosarcoma de iris
8. Síndrome de Rubinstein-Taybi	7. Nevos agresivos de iris
9. Glaucoma infantil asociado con retraso mental y parálisis	C. Secundario a uveítis
10. Displasia oculodentodigital	1. Glaucoma de ángulo abierto
11. Glaucoma de ángulo abierto asociado con microcórnea y ausencia de senos frontales	2. Glaucoma por bloqueo angular
12. Mucopolisacardiosis	a. Cierre angular por sinequias
13. Trisomía 13	b. Iris bombeado con bloqueo pupilar
14. Cutis marmorata telangiectasia congénita	D. Glaucoma inducido por el cristalino
15. Síndrome de Warburg	1. Subluxación-dislocación y bloqueo pupilar
16. Síndrome de Kniest (displasia esquelética)	a. Síndrome de Marfan
17. Síndrome de Michel	b. Homocistinuria
18. Hemiatrofia no progresiva	2. Esferofaquia y bloqueo pupilar
E. Asociado a anomalías oculares	3. Glaucoma facolítico
1. Glaucoma congénito con anomalías del iris y pupilares	E. Secundario a cirugía de catarata congénita
2. Aniridia	1. Bloqueo de malla trabecular por material cristaliniano (agudo o subagudo)
a. Glaucoma congénito	2. Bloqueo pupilar
b. Glaucoma adquirido	3. Glaucoma crónico de ángulo abierto asociado con defectos angulares
3. Melanosis ocular congénita	F. Glaucoma corticoideo
4. Esclerocórnea	G. Secundario a rubeosis
5. Disgenesia iridotrabecular	1. Retinoblastoma
6. Anomalía de Peters	2. Enfermedad de Coats
7. Disgenesia iridotrabecular y ectropión uveal	3. Medulopiteloma
8. Distrofia polimorfa posterior	4. Vitreoretinopatía exudativa familiar
9. Hipertensión venosa episcleral idiopática o familiar	H. Glaucoma por cierre angular secundario
10. Estafiloma corneal anterior	1. Retinopatía del prematuro
11. Microcórnea congénita con miopía	2. Microftalmia
12. Distrofia endotelial hereditaria congénita	3. Nanoftalmia
13. Hipoplasia estromal del iris hereditaria congénita	4. Retinoblastoma
	5. Vítreo primario hiperplásico persistente
	6. Membrana pupilar congénita iris-cristalino
	I. Glaucoma asociado con hipertensión venosa
	1. Fístula carótido-cavernosa o dural
	2. Orbitopatía
	J. Secundario a rubéola materna
	K. Secundario a infección intraocular
	1. Toxoplasmosis aguda recidivante
	2. Iritis herpética aguda

De Nelson LB: *Harley's pediatric ophthalmology*, ed 4, Philadelphia, 1998, WB Saunders, p. 294.

enfermedad es bilateral, los padres pueden pasar por alto el aumento del diámetro corneal, e incluso considerar atractivos esos ojos grandes, por lo que no acuden a consulta hasta que aparecen otros síntomas.

En la exploración ocular puede detectarse excavación de la papila óptica. El nervio óptico del lactante se distiende con facilidad si existe exceso de presión. Se produce con rapidez una profunda excavación central que puede desaparecer en el momento de normalizarse la presión.

Algunos lactantes y niños con glaucoma precoz tienen alteraciones congénitas más extensas del segmento anterior del ojo. Las neurocrustopatías comprenden un espectro de enfermedades producidas por desarrollo embrionario anormal del segmento anterior. Suelen ser bilaterales y afectar al iris, la córnea y el cristalino. Otras anomalías oculares que se asocian con glaucoma infantil son la aniridia, la catarata, la esferofaquia y la ectopia del cristalino. El glaucoma también puede ser secundario a vítreo primario hiperplásico persistente o a retinopatía del prematuro.

Otras causas importantes de glaucoma en la edad pediátrica son los traumatismos y las hemorragias, las inflamaciones y los tumores intraocu-

lares. Entre las enfermedades sistémicas asociadas con glaucoma infantil y juvenil se encuentran el síndrome de Sturge-Weber (v. cap. 614.3), la neurofibromatosis (v. cap. 614.1), el síndrome de Lowe, el síndrome de Marfan (v. cap. 722), la rubéola congénita (v. caps. 131 y 274) y diversas cromosomopatías (v. cap. 98).

El glaucoma aparece con frecuencia en niños con antecedentes de cataratas congénitas. Hasta el 25% de los niños intervenidos por esta causa a edades tempranas sufrirá glaucoma. No se conoce la etiología del glaucoma afáquico, aunque parece deberse a una deformidad coexistente de la cámara anterior. Los niños tratados de cataratas deben ser vigilados estrechamente por el riesgo de esta complicación que puede amenazar la visión.

## DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

El diagnóstico del glaucoma infantil se basa en la identificación de sus signos y síntomas. Una vez establecido este debe iniciarse el tratamiento sin demora. A diferencia del glaucoma del adulto, en el que la medicación suele ser la primera opción terapéutica, en el glaucoma infantil el tratamiento es

fundamentalmente quirúrgico. Los procedimientos empleados intentan normalizar el ángulo de la cámara anterior (goniotomía y trabeculotomía), crear un sitio de salida del humor acusoso (trabeculectomía y dispositivos de drenaje) o reducir la producción de humor acusoso (ciclocrioterapia y ciclotomía). Muchos niños a menudo requieren varias operaciones para reducir y mantener su PIO a niveles adecuados, y en ocasiones es necesario un tratamiento médico posterior a largo plazo. Los pacientes con múltiples anomalías oculares o glaucoma afáquico suelen requerir más operaciones para alcanzar y mantener un control adecuado de la PIO. Aunque la visión puede deteriorarse por lesión glaucomatosa del nervio óptico o cicatrización corneal, la causa más frecuente de pérdida visual en estos niños es la ambliopía.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 651

# Anomalías orbitarias

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

### HIPERTELORISMO E HIPOTELORISMO

El hipertelorismo es la separación excesiva de los ojos o el aumento de la distancia interorbitaria. Esta característica puede ocurrir como una variante morfogenética, una deformidad primaria o un fenómeno secundario asociado con otras anomalías congénitas, como en el caso del meningocele o del encefalocele frontal y de las hendiduras faciales. A menudo se acompaña de estrabismo, por lo general exotropia, y a veces de atrofia óptica.

El hipotelorismo describe la distancia interorbitaria estrecha, que puede ocurrir como una variante morfogenética aislada o asociarse con otras anomalías, como epicanto u holoprosencefalia, o ser secundaria a distrofias craneales, como la escafocefalia.

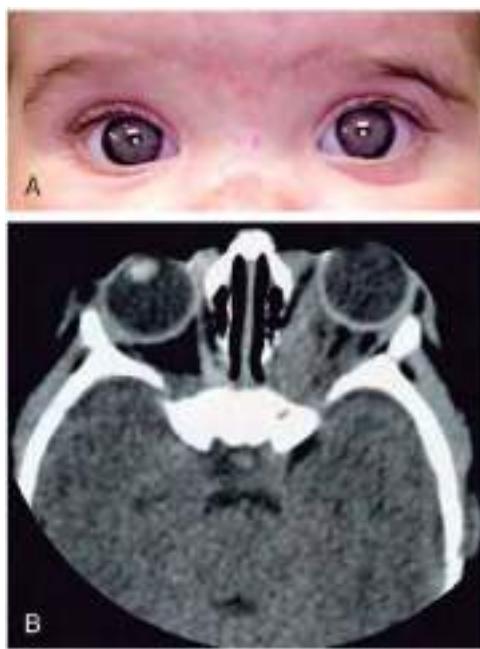
### EXOFTALMOS Y ENOFTALMOS

La protrusión del ojo se denomina *exoftalmos* o proptosis y es un indicador habitual de afectación orbital. Puede deberse a órbitas poco profundas, como en muchas malformaciones craneofaciales, o a aumento del tejido intraorbital por trastornos neoplásicos, vasculares e inflamatorios. Produce complicaciones oculares como queratopatía por exposición, trastornos oculomotores y atrofia óptica con pérdida de visión.

El desplazamiento posterior o hundimiento del ojo en la órbita se llama *enoftalmos*. Se observa en fracturas orbitarias o en atrofias del tejido orbital.

### INFLAMACIÓN ORBITARIA

Las inflamaciones de la órbita pueden ser primarias o secundarias a enfermedades sistémicas. La **enfermedad inflamatoria inflamación orbitalia idiopática (denominada anteriormente seudotumor orbitalio)** representa una amplia variedad de entidades clínicas. Los síntomas en el momento de la presentación incluyen dolor, tumefacción palpebral, proptosis, enrojecimiento ocular y fiebre. La inflamación puede afectar a un músculo extraocular aislado (miosis) o a toda la órbita. El síndrome del vértice de la órbita es una enfermedad grave que puede afectar también al seno cavernoso y compromir o desplazar al nervio óptico. Es frecuente confundir la inflamación orbitalia con una celulitis orbitalia, aunque se distinguen por la ausencia de sinusitis asociada, por el aspecto en la TC y por la falta de mejoría con antibióticos sistémicos. La enfermedad inflamatoria orbitalia con frecuencia es idiopática, pero puede asociarse a lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn, miastenia gravis, sarcoidosis, orbitopatía tiroidea asociada, trastornos linfoproliferativos, poliangeítis con granulomatosis y linfoma. El **tratamiento** consiste en corticoides sistémicos a dosis altas. A menudo los síntomas mejoran espectacularmente poco después de iniciar el tratamiento. La afectación bilateral, la uveítis asociada, la tumefacción papilar o la recurrencia de la inflamación no son raras en la población pediátrica. Puede requerirse inmunosupresores o radiaciones ionizantes en los casos resistentes o recurrentes.



**Fig. 651.1** Hemangioma orbitalio. **A**, Obsérvese la proptosis. **B**, TC. (Por cortesía de la Dra. Amy Nopper y el Dr. Brandon Newell.)

La **oftalmopatía tiroidea** (v. también cap. 579) parece deberse a un mecanismo inmunitario que produce inflamación y depósito de mucopolisacáridos y colágeno en los músculos extraoculares y la grasa orbitalia. La afectación de los músculos extraoculares puede causar estrabismo restrictivo. La retracción palpebral y el exoftalmo en ocasiones dan lugar a exposición corneal, con infección o perforación. La afectación de la órbita posterior puede comprimir el nervio óptico. El tratamiento de la oftalmopatía tiroidea puede consistir en el uso de corticoides sistémicos, radioterapia orbitalia, cirugía palpebral, cirugía de estrabismo o descompresión orbitalia para eliminar los síntomas y proteger la visión. El grado de afectación orbitalia a menudo es independiente del estado de la enfermedad sistémica.

Otros trastornos sistémicos que causan inflamaciones orbitarias son el linfoma (v. cap. 523), la sarcoidosis (v. cap. 190), la amiloidosis (v. cap. 189), la poliarteritis nodosa (v. cap. 192.3), el lupus eritematoso sistémico (v. cap. 183), la dermatomiositis (v. cap. 184), la granulomatosis con poliangiitis (v. cap. 192) y el xantogranuloma infantil (v. cap. 534).

### TUMORES DE LA ÓRBITA

Son varios los tumores que pueden ocurrir dentro de la órbita o sus alrededores durante la infancia. Entre los benignos los más comunes son las lesiones vasculares (sobre todo hemangiomas) (fig. 651.1) y los dermoides. Entre las neoplasias malignas las más frecuentes son el rabdomiosarcoma, el linfosarcoma y el neuroblastoma metastásico. Los gliomas del nervio óptico (v. cap. 649) se dan con más frecuencia en pacientes con neurofibromatosis y pueden presentarse con mala visión o proptosis. El retinoblastoma (v. cap. 529) puede extenderse a la órbita si se detecta tarde o no se trata. Los teratomas son tumores raros que suelen crecer rápidamente tras el nacimiento y se asocian a proptosis explosivas.

Los efectos de los tumores orbitarios varían según su localización y su patrón de crecimiento. Los signos principales son proptosis, resistencia a la retroflexión del globo y deterioro de los movimientos oculares. Puede detectarse una masa palpable. Otros signos importantes son ptosis, congestión papilar, atrofia óptica y pérdida de visión. Los soplos y las pulsaciones visibles del globo constituyen indicios importantes de lesiones vasculares.

El estudio de los tumores orbitarios se basa en la ecografía, la RM y la TC. En los niños con masas orbitarias también debe descartarse el seudotumor. En casos especiales puede requerirse una biopsia incisional o escisional de la lesión.

*La bibliografía está disponible en Expert Consult.*

## Capítulo 652

# Infecciones de la órbita

Scott E. Olitsky, Justin D. Marsh  
y Mary Anne Jackson

Las infecciones orbitarias son frecuentes en la infancia. Es importante poder distinguir las diferentes formas de infección que ocurren en la órbita para conseguir un diagnóstico y tratamiento precoces que eviten la pérdida de visión o la extensión de la infección a las estructuras intracraeales vecinas (tabla 652.1).

### DACRIOADENITIS

La dacrioadenitis consiste en la inflamación de la glándula lagrimal; ocurre más comúnmente en la población pediátrica y en algunos adultos jóvenes y está relacionada con una variedad de patógenos infecciosos. En el tercio lateral del párpado superior suele existir dolor, enrojecimiento, tumefacción, junto a un cuadro de epífora y secreción sobre la glándula lagrimal. Puede observarse una linfadenopatía preauricular concurrente (fig. 652.1). Puede aparecer en la parotiditis (en cuyo caso suele ser aguda y bilateral y se resuelve en pocos días o semanas), la gripe, la mononucleosis infecciosa o en el herpes zóster. *Staphylococcus aureus* puede producir una dacrioadenitis purulenta. Otras causas bacterianas son los estreptococos y *Neisseria gonorrhoeae*. La dacrioadenitis crónica se asocia a ciertas enfermedades sistémicas, sobre todo sarcoidosis, tuberculosis y sífilis. Algunas enfermedades generales pueden causar hipertrofia de las glándulas lagrimales y salivales (síndrome de Mikulicz).

**Tabla 652.1** Manifestaciones de la celulitis orbitalia asociada con sinusitis etmoidal

MANIFESTACIONES	DESCRIPCIÓN CLÍNICA Y HALLAZGOS EN LA TC
Edema inflamatorio	Edema y eritema palpebrales; el ojo puede estar cerrado por el edema Fiebre Movimientos extraoculares indoloros, sin limitaciones Agudeza visual normal Edema orbitario sin formación de absceso
Celulitis orbitaria	Inflamación de los contenidos orbitarios sin formación de absceso diferenciado Fiebre, malestar general
Absceso subperióstico	Exudados purulentos por debajo del periostio de la lámina papirácea en la pared orbitaria medial Dolor con el movimiento de los músculos extraoculares Fiebre, malestar general Desplazamiento del globo ocular hacia abajo/lateralmente
Absceso orbitario/ síndrome del vértice orbitario	Acumulación purulenta dentro de la órbita Proptosis, quemosis Oftalmoplejía, dolor con el movimiento de los músculos extraoculares Pérdida de visión Fiebre, malestar general
Tromboflebitis séptica del seno cavernoso	Hallazgos oculares bilaterales (contralaterales); ptosis, proptosis, tumefacción, oftalmoplejía Cefaleas intensas Meningismo, fiebre, malestar importante Pérdida de visión

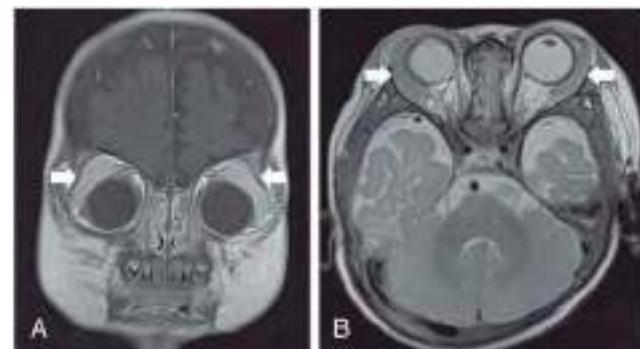
### DACRIOCISTITIS

La dacriocistitis es una infección del saco lagrimal. Para que aparezca suele ser necesario que exista una obstrucción nasolagrimal. Se han descrito formas agudas, subagudas y crónicas. La mayoría de los pacientes con dacriocistitis se presentan con enrojecimiento y edema sobre la zona del saco lagrimal (fig. 652.2). Se trata con paños calientes y antibióticos sistémicos. Esto servirá para controlar la infección, pero suele ser necesario un tratamiento definitivo de la obstrucción para reducir el riesgo de recidiva.

La dacriocistitis puede aparecer en recién nacidos como complicación de un dacriocistocele congénito (v. cap. 643). En caso de existir se recomienda la administración de antibióticos sistémicos y presión digital para descomprimirlo. La obstrucción del sistema nasolagrimal puede solucionarse una vez que desaparece la infección. Si no se produce la resolución espontánea se debe considerar el sondaje en un período corto de tiempo. El dacriocistocele puede acompañarse de un quiste intranasal. En este caso puede ser necesario realizar una marsupialización del quiste en el momento del sondaje.

### CELULITIS PRESEPTAL

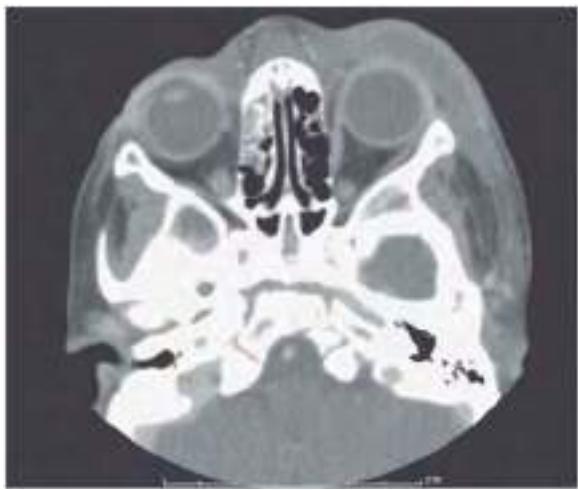
La inflamación de los párpados y los tejidos periorbitarios sin signos de auténtica afectación orbitalia (como proptosis o limitación de los movimientos oculares) suele denominarse *celulitis periorbitaria* o *preseptal* y es una forma de celulitis facial. Es una entidad frecuente en niños pequeños, generalmente menores de 5 años, y puede deberse a siembra directa en el contexto de una bacteriemia (por lo general en menores de 3 años), sinusitis,



**Fig. 652.1** Resonancia magnética de ambas glándulas lagrimales. **A**, Imagen coronal potenciada en T1. **B**, Imagen axial potenciada en T2. Ambas glándulas lagrimales están marcadamente agrandadas (flechas). (De Hoshino A, Fujii T, Hibino S, Abe Y: Acute infantile dacryoadenitis. J Pediatr 164:425, 2014. Fig. 2.)



**Fig. 652.2** Daciocistitis en un niño previamente tratado por obstrucción del conducto nasolagrimal.



**Fig. 652.3** TC de un paciente con celulitis preseptal.

traumatismos, u otras heridas infectadas en la región periorbitaria o abscesos palpebrales o de la región periorbitaria (p. ej., piodermia, orzuelos, conjuntivitis, dacriocistitis, picaduras de insectos). Las picaduras de la araña reclusa parda a menudo se asocian con una tumefacción local considerable, y en las primeras 24 horas, la picadura en sí puede no ser obvia para el padre o el examinador.

Los pacientes pueden presentar edema palpebral; a veces es tan intenso que resulta difícil explorar el globo ocular. Antes de la introducción de la vacuna frente al *Haemophilus influenzae* de tipo B (Hib) la bacteriemia por este germe era la causa más frecuente de celulitis preseptal (facial) pediátrica. En la actualidad, los agentes etiológicos más comunes son los estreptococos del grupo A, los neumococos y *S. aureus* (en especial si está relacionado con una herida o picadura infectada). Ocasionalmente, los niños pequeños con infección de los tejidos periorbitarios por el virus del herpes simple presentarán primero tumefacción y enrojecimiento, seguidos de la aparición de pequeñas úlceras diferenciadas.

La exploración clínica mostrará **ausencia de proptosis**, movilidad ocular normal y función pupilar conservada. En la TC se observará edema palpebral por delante del tabique orbitario (fig. 652.3); sin embargo, en los pacientes sin signos de un proceso orbital no es necesario obtener pruebas de imagen. Es esencial la antibioterapia y el seguimiento clínico cuidadoso y la evaluación para identificar signos de progresión local. En niños con aspecto sano y picaduras de insectos o heridas traumáticas infectadas asociadas con celulitis periorbitaria, se pueden administrar antibióticos por vía oral dirigidos frente a *S. aureus* y SGA. En los niños pequeños en los que se sospeche un proceso hematogénico, o en cualquier niño enfermo con aspecto tóxico, se deben obtener hemocultivos y se requiere hospitalización y antibioterapia por vía intravenosa. La mayoría recomienda ampicilina intravenosa con sulbactam o clindamicina intravenosa más cefotaxima (o ceftriaxona) para pacientes hospitalizados.

**La fascitis necrotizante periorbitaria** es un tipo de infección bacteriana periorbitaria grave y de rápida propagación, que afecta tanto a los planos fasciales superficiales como a los profundos. La enfermedad puede no asociarse a factores desencadenantes o puede seguir a un traumatismo en la piel periorbitaria. Los síntomas iniciales se asemejan a la celulitis periorbitaria/facial pero progresan rápidamente a necrosis tisular, formación de ampollas y toxicidad sistémica significativa. Los estreptococos y *S. aureus* son los patógenos más comunes. El tratamiento incluye antibióticos de amplio espectro, desbridamiento quirúrgico y, cuando esté disponible, terapia con oxígeno hiperbárico.

## CELULITIS ORBITARIA

La *celulitis orbitaria* consiste en la inflamación de los tejidos de la órbita, caracterizada por la tríada de proptosis, limitación de los movimientos oculares y agudeza visual potencialmente disminuida (v. tabla 652.1). Puede cursar con edema conjuntival (quemosis) e inflamación y tumefacción palpebral. La edad promedio es de 6,8 años, con un rango entre 1 semana y 16 años, y es más frecuente en niños, con una proporción de 2:1. Se

observa un mayor riesgo en el invierno, ya que la sinusitis complicada a menudo sigue a una infección viral respiratoria (p. ej., la gripe). Los pacientes suelen encontrarse mal, presentan fiebre y un aspecto tóxico, y en ocasiones, aunque no siempre, se puede apreciar leucocitosis (v. también cap. 221). Los profesionales deben sospechar la extensión intracranial en aquellos pacientes con cefalea, vómitos y siempre que se encuentren signos neurológicos focales.

La celulitis orbitaria puede verse después de la infección directa de la órbita por heridas, la siembra hematogena de gérmenes por bacteriemia o, *más a menudo*, por propagación directa o venosa de infecciones de estructuras contiguas como los párpados, la conjuntiva, el globo ocular, la glándula lagrimal, el saco nasolagrimal o, *sobre todo*, los senos paranasales (etmoidales). En el **diagnóstico diferencial** deben considerarse la inflamación orbitaria idiopática, la miositis, la sarcoidosis, la vasculitis granulomatosa, la leucemia, el linfoma, los trastornos histiocíticos, el rabdomiosarcoma, la rotura de quistes dermoides, los traumatismos y los cuerpos extraños orbitarios. En ocasiones un tumor primario o metastásico de la órbita produce un cuadro clínico de celulitis orbitaria.

Aunque la causa más común de este trastorno en la infancia es la extensión directa o la diseminación venosa a partir de senos paranasales infectados, por lo general no existen antecedentes de episodios de sinusitis que precisen antibioticoterapia. La extensión de la infección desde los senos hacia la órbita es más frecuente en los niños debido a que la pared de los senos y los tabiques óseos son más finos, los huesos son más porosos, las líneas suturales se encuentran abiertas y los agujeros vasculares son más grandes. La extensión de la infección también se ve facilitada por las comunicaciones venosas y linfáticas entre los senos y las estructuras adyacentes, lo que permite el flujo en cualquier dirección, facilitando la tromboflebitis retrógrada. Entre los organismos patogénicos más frecuentes se encuentran estreptococos del grupo A, cepas de estreptococos (especialmente *Streptococcus anginosus*, también conocido como *Streptococcus milleri*) y anaerobios (p. ej., especies de *Bacteroides* y *Prevotella*). Puede aislarse *S. aureus*, incluidas cepas resistentes a meticillina, más a menudo en pacientes mayores. En ocasiones puede identificarse estreptococos del grupo C en las infecciones orbitarias. En los casos bacterémicos pueden aislarse *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos del grupo A, y, menos frecuentemente, especies de *Haemophilus*.

El riesgo de complicaciones es elevado. La pérdida visual puede ser secundaria a la oclusión de arterias retinianas o neuritis óptica causadas por la elevación de la presión orbital. Estas complicaciones son más frecuentes en caso de existir un absceso orbital. Si la infección se extiende desde la órbita hasta la cavidad craneal puede producir trombosis del seno cavernoso, meningitis o empiema epidural o subdural y abscesos cerebrales. Otras posibles complicaciones son la atrofia óptica, la queratitis por exposición y la isquemia retiniana o coroidea. Por lo tanto, en el cuidado de los pacientes con infección orbital debe participar un equipo multidisciplinario compuesto por un especialista en enfermedades infecciosas, un oftalmólogo, un otorrinolaringólogo y, cuando esté indicado, un neurocirujano pediátrico.

La celulitis orbitaria debe diagnosticarse con rapidez y tratarse de forma intensiva. Suele ser necesario hospitalizar al niño y administrarle antibióticos sistémicos. Debe realizarse TC de la órbita y los senos paranasales con contraste intravenoso en todos los pacientes. Para evaluar la extensión intracranial se deben realizar pruebas de imagen cerebrales adicionales. La punción lumbar se debe considerar únicamente en los pacientes que presenten meningitis, siempre que no existan signos de elevación de la presión intracranial o signos neurológicos focales en la exploración. Los antibióticos parenterales se deben iniciar inmediatamente. La antibioterapia debe comenzarse con ampicilina intravenosa con sulbactam o clindamicina intravenosa más ceftriaxona, ceftazidima (ceftazidima cuando se disponga de ella); en los casos en los que se sospeche extensión intracranial, se debe administrar vancomicina más cefotaxima (o ceftriaxona) más metronidazol.

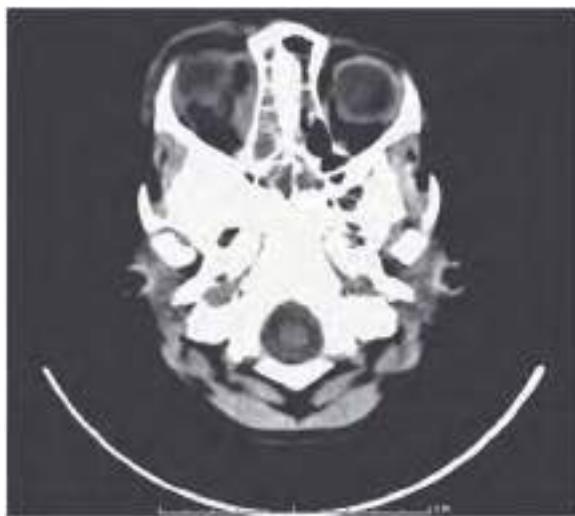
Si no hay mejoría o progresa los signos, se debe considerar el drenaje del seno. La presencia de un absceso subperióstico u orbital (figs. 652.4 y 652.5) requiere el drenaje urgente de la órbita. La presentación y la evolución clínica en cada paciente determinarán la necesidad y el momento de realizar el drenaje del absceso.

Los niños menores de 9 años que presenten un **absceso subperióstico** medial pueden ser controlados de forma inicial con antibióticos intravenosos, que suelen ser suficientes para resolver el absceso. Hay que revisarlos con frecuencia (cada 6 horas hasta que se observe mejoría) para descartar signos de empeoramiento visual o alteraciones pupilares. En la mayoría de los casos, la fiebre desaparece a las 48 horas, y la exploración mejora a las 72 horas. Si existen alteraciones pupilares, pérdida visual o no se observa

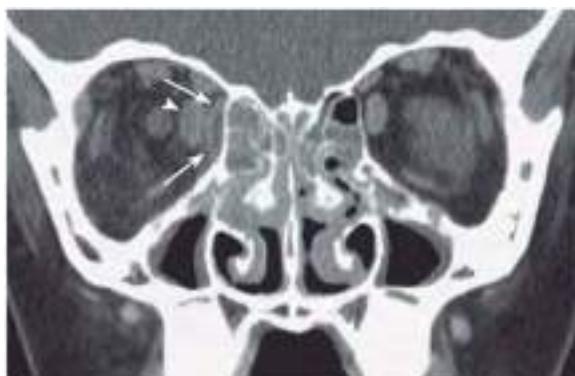
mejoría es necesario drenar el absceso subperióstico. Muchos profesionales recomiendan el drenaje rutinario de los abscesos subperiósticos en niños mayores de 9 años. Las intervenciones quirúrgicas deben coordinarse con el otorrinolaringólogo para realizar el drenaje del seno al mismo tiempo que se drena el absceso subperióstico y se deben obtener cultivos del seno y del absceso.

Si existe un **absceso orbitario**, se debe realizar un drenaje de la órbita y los cultivos deben obtenerse de manera similar a partir de los senos y el absceso orbital. Se deben realizar intervenciones coordinadas entre el oftalmólogo y el otorrinolaringólogo para que se pueda realizar el drenaje sinusal bajo la misma anestesia. De manera similar, si se requiere una intervención neuroquirúrgica, se debe coordinar con el oftalmólogo y el otorrinolaringólogo; siendo necesaria la obtención de cultivos. El empleo de corticoides, lavados sinusales o de anticoagulantes en la trombosis del seno cavernoso y/o de la vena oftálmica superior es un tema controvertido.

*La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.*



**Fig. 652.4** TC que muestra un absceso subperióstico en la pared medial de la órbita.



**Fig. 652.5** Absceso subperióstico en una niña de 9 años. La proyección coronal de la tomografía computarizada con contraste muestra una pequeña acumulación de líquido con baja atenuación y refuerzo capsular, compatible con un absceso (flechas) en la cara medial de la órbita, con un efecto de masa sobre el músculo recto medial (cabeza de flecha), que se encuentra engrosado. Se observa una enfermedad de ambos senos etmoidales con infiltración de la grasa retroorbitaria derecha. (De Coley BD, editor: Caffey's pediatric diagnostic imaging, ed 12, Vol 1, Philadelphia, 2013, Elsevier Saunders. Fig. 8.17, p. 80.)

## Capítulo 653

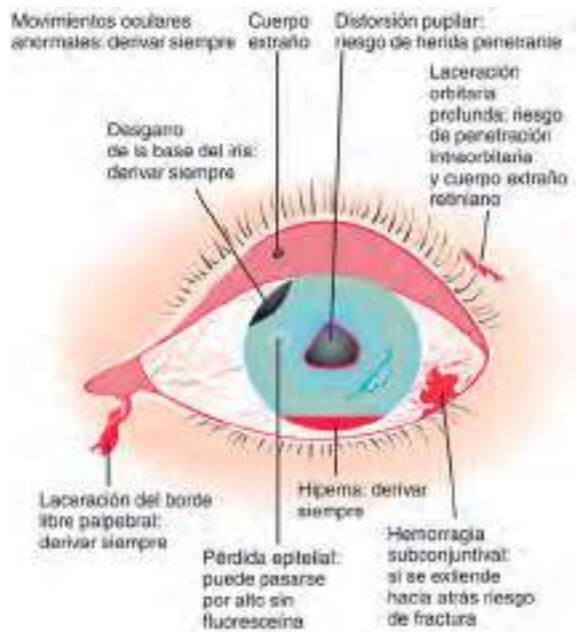
# Traumatismos oculares

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

Aproximadamente el 30% de las cegueras infantiles se debe a traumatismos. Los niños y adolescentes sufren un número desproporcionado de traumatismos oculares. Los varones de 11-15 años son los más vulnerables y sus lesiones superan a las de las chicas en una proporción de 4 a 1. La mayoría de las lesiones se relacionan con deportes, piedras, palos, petardos, balas de pintura, balines de aire comprimido y otros proyectiles. Los proyectiles de alta velocidad y los petardos causan lesiones oculares y orbitarias especialmente devastadoras. Buena parte de los traumatismos son evitables (v. cap. 13). Puede verse afectada cualquier parte de la órbita o el globo ocular (fig. 653.1).

### EQUIMOSIS Y EDEMA DE LOS PÁRPADOS

La equimosis y el edema palpebral son signos frecuentes tras una contusión (fig. 653.2). Estos cuadros son autolimitados, se reabsorben de forma espontánea y pueden tratarse con analgésicos y compresas de hielo. Ante



**Fig. 653.1** Traumatismos oculares. (De Khaw PT, Shah P, Elkington AR: Injury to the eye, BMJ 2004;328:36-38.)



**Fig. 653.2** Equimosis palpebral y hemorragia subconjuntival.



**Fig. 653.3** Laceración del borde libre palpebral.



**Fig. 653.4** Erosión corneal visible mediante tinción fluoresceínica.

una equimosis periorbitaria se debe explorar cuidadosamente el ojo y las estructuras adyacentes para descartar lesiones más graves, como fracturas de huesos orbitarios, hemorragia intraocular o rotura del globo.

### LACERACIONES PALPEBRALES

Las laceraciones palpebrales pueden ser simples o complejas. Entre los hallazgos importantes durante la exploración de una laceración palpebral se encuentran la profundidad de la laceración, su localización y la presencia de afectación del canalículo (conductos lagrimales). La mayor parte de las laceraciones palpebrales pueden ser suturadas por el profesional de atención primaria, pero deben ser evaluadas por un oftalmólogo si son profundas, afectan al borde palpebral o al canalículo. El músculo elevador es responsable de la elevación del párpado superior y se dispone profundo a la piel y al músculo orbicular de los párpados. Si existe afectación del músculo elevador y no se reconoce durante la reparación inicial puede producirse una ptosis palpebral. Por tanto, la presencia de grasa orbital en la laceración indica que existe compromiso de la piel, el músculo orbicular de los párpados y el músculo elevador, por lo que la reparación del tabique orbital debe ser meticulosa para evitar la ptosis. La afectación del borde libre palpebral (fig. 653.3) también requiere una reparación cuidadosa para evitar cuadros de malposición palpebral o formación de muescas. Estas complicaciones pueden dar lugar en el futuro a problemas de la superficie ocular que resulten en cicatrización corneal y pérdida de visión. Las laceraciones que afectan al canalículo requieren intubación del sistema nasolagral además de la reparación de la laceración palpebral para evitar cuadros de epífora en el futuro. Una reparación primaria correcta de la laceración palpebral a menudo consigue un resultado mejor que el de una reparación secundaria más tardía. Al igual que en el resto de lesiones palpebrales se debe realizar una exploración detallada del ojo y de los tejidos adyacentes.

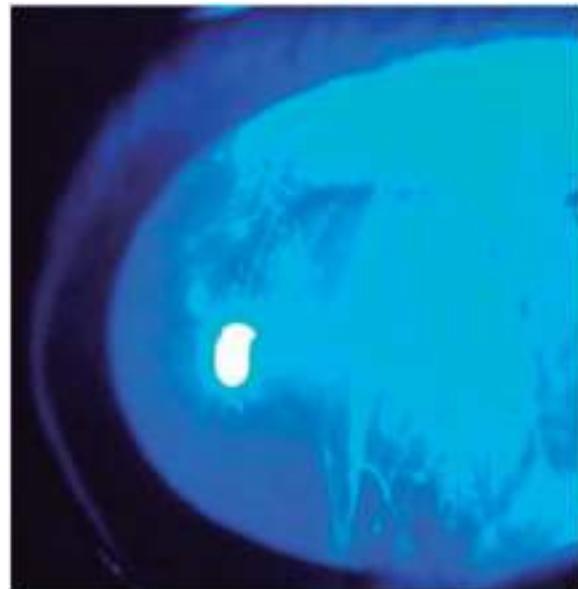
### EROSIONES CORNEALES SUPERFICIALES

Cuando el epitelio corneal se araña, se ulcerá o se arranca queda expuesta la capa basal del epitelio y los nervios corneales superficiales. Esto origina dolor, lagrimeo, fotofobia y disminución de visión. Las erosiones corneales se detectan examinando la córnea con una luz azul tras instilar colorante de fluoresceína (fig. 653.4). Lo ideal es hacerlo con una lámpara de hendidura, aunque en niños pequeños puede recurrirse a un oftalmoscopio directo con filtro azul o a una lámpara de Wood portátil.

El **tratamiento** de la erosión corneal debe favorecer la curación y aliviar el dolor. Las erosiones se tratan mediante aplicaciones frecuentes de pomada antibiótica tópica hasta que cicatrice por completo el epitelio. El uso de parches semicomprimidos no acelera la curación ni disminuye el dolor. Además, un parche mal colocado puede incluso raspar la córnea. Los ciclopéjicos tópicos (clorhidrato de ciclopentolato al 1%) alivian el dolor por espasmo ciliar en pacientes con erosiones grandes. No deben recetarse anestésicos tópicos porque retrasan la curación epitelial e inhiben el reflejo natural de parpadeo.

### CUERPOS EXTRAÑOS EN LA SUPERFICIE OCULAR

Esta situación suele producir malestar agudo, lagrimeo e inflamación. La mayoría de los cuerpos extraños se detectan mediante un examen con buena iluminación a gran aumento (fig. 653.5); puede servir un



**Fig. 653.5** Erosiones corneales lineales de orientación vertical causadas por un cuerpo extraño bajo el párpado superior.

oftalmoscopio directo enfocado con una lente muy positiva (+10 o +12). En muchos casos es necesaria una exploración con lámpara de hendidura, sobre todo si la partícula está profunda o es metálica. Algunos cuerpos extraños conjuntivales tienden a quedarse bajo el párpado superior y producen la sensación de cuerpo extraño corneal al mover el párpado; también pueden producir erosiones corneales orientadas de forma vertical (fig. 653.6). Este tipo de erosiones debe hacer sospechar la presencia de un cuerpo extraño y a veces resulta necesario evertir el párpado (v. cap. 637). Si se sospecha un cuerpo extraño y no se consigue encontrarlo debe revisarse al paciente. Si la historia sugiere una lesión por una partícula a gran velocidad está indicado realizar una radiografía para descartar un cuerpo extraño intraocular.

Para extraer el cuerpo extraño conviene instilar una gota de anestésico tópico. Muchos cuerpos extraños se eliminan irrigando o pasando con suavidad un bastoncillo de algodón humedecido. Los cuerpos extraños enclavados o los localizados en el centro de la córnea deben ser tratados por el oftalmólogo. Tras extraer un cuerpo extraño puede quedar un defecto epitelial, que se trata igual que las erosiones corneales. Los cuerpos extraños metálicos pueden dar lugar a la formación de óxido en la córnea, por lo que se recomienda que sean revisados por un oftalmólogo



**Fig. 653.6** Cuerpo extraño corneal superficial.

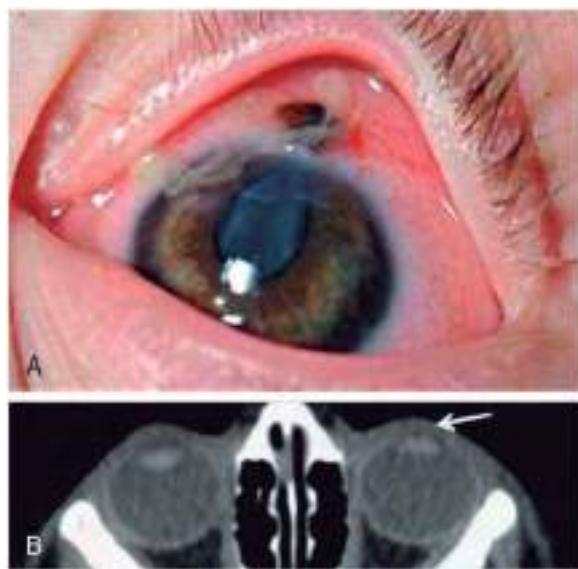
1 o 2 días después de la extracción, ya que si se ha producido un anillo de óxido debe ser tratado.

### HIPEMA

El hipema consiste en la presencia de sangre en la cámara anterior del ojo. Se produce por traumatismos contusos o penetrantes y puede afectar a la visión. El hipema se ve como un nivel líquido de color rojo claro u oscuro entre la córnea y el iris, o como una turbidez difusa del humor acuoso. Los niños con hipema presentan pérdida aguda de visión con o sin dolor. El tratamiento consiste en instaurar las medidas necesarias para minimizar las secuelas que pueden afectar la visión, como el resangrado, el glaucoma y la tinción hemática corneal. Es necesario guardar reposo en cama con el cabecero elevado 30 grados. Se debe colocar un escudo ocular (sin oclusión) en el ojo afectado y se debe instilar un colirio ciclopéjico para inmovilizar el iris. Además, se deben administrar corticoides tópicos o sistémicos para minimizar la inflamación intraocular. Si el paciente presenta náuseas se debe considerar el uso de antieméticos. Se debe evitar el uso de aspirina o cualquier antiinflamatorio no esteroideo. Para asegurar el cumplimiento del tratamiento, en raras ocasiones puede ser necesario hospitalizar y sedar a algunos niños. Si la presión intraocular se encuentra elevada se deben emplear medicaciones hipotensoras tópicas y sistémicas. Si el tratamiento médico no consigue el control tensional puede ser necesario evacuar de manera quirúrgica el coágulo para minimizar el riesgo de pérdida de visión permanente. Los pacientes con anemia o rasgo falciforme tienen más riesgo de pérdida aguda de visión secundaria a la elevación de la presión intraocular o al infarto del nervio óptico y pueden precisar tratamientos más energéticos. Las personas con antecedentes de hipema traumático tienen mayor incidencia de glaucoma a edades más avanzadas, por lo que deben someterse a revisiones periódicas de vida.

### PERFORACIÓN OCULAR

Los traumatismos contusos, perforantes o penetrantes de la córnea o la esclerótica son los traumatismos oculares que poseen mayor potencial de producir pérdida de visión (fig. 653.7). Una perforación ocular es una urgencia oftalmológica verdadera que precisa una exploración precoz y detallada, así como la reparación inmediata para minimizar la pérdida de visión. La pérdida de visión permanente puede deberse a cicatrización corneal, pérdida de los contenidos intraoculares o infección. En la evaluación se debe obtener una historia clínica detallada que incluya el momento y el mecanismo de la lesión, así como una prueba de agudeza visual y una exploración del ojo. Una herida corneal de espesor completo a menudo se acompaña de prolapsio del iris a través de la herida. En caso de que lo anterior no sea evidente de modo inmediato, una pupila irregular o en pico puede indicar la presencia de una laceración de espesor completo. La afectación escleral puede ser más difícil de identificar debido a las estructuras suprayacentes. La parte más delgada de la esclerótica se localiza en la unión corneoescleral (el limbo) e inmediatamente por detrás



**Fig. 653.7** **A**, Fotografía externa de una lesión perforante con distorsión pupilar en pico debida al prolapsio del iris a través de la esclerótica, cámara anterior estrecha y catarata traumática. **B**, En la TC se observa una cámara anterior del ojo izquierdo estrecha en comparación con la del ojo derecho (flecha), pero sin indicios de cuerpo extraño intraocular. (De Hwang RY, Schoenberer SD: Imaging a peaked pupil in a traumatic open globe injury. J Pediatr 2013;163:1517. Figs. A y B, p. 1517.)

de la inserción de los músculos rectos. Cuando la perforación ocular se debe a un traumatismo contuso estas son las áreas afectadas con mayor frecuencia. La perforación ocular se produce cuando la fuerza traumática compresiva es lo suficientemente alta como para provocar la ruptura del globo. Aunque el término *perforación ocular* se usa con frecuencia para describir cualquier ojo abierto, el término debe reservarse para esta forma específica de traumatismo. La fuerza necesaria para perforar el globo a menudo es lo suficientemente grave como para provocar otras lesiones permanentes en el ojo con un pronóstico resultante desfavorable, incluso aunque la perforación puede repararse. Por lo tanto, el término específico denota un peor pronóstico que en muchos otros tipos de traumatismos con ojo abierto.

La conjuntiva puede no encontrarse afectada, pero puede existir una hemorragia subconjuntival que oculte la visualización. En estos casos se deben buscar signos como el aplastamiento de la cámara anterior, la hipotensión ocular o la presencia de pigmento en la zona afectada. Si se diagnostica una perforación ocular se debe interrumpir la exploración, colocar inmediatamente un escudo ocular y remitir al paciente a un oftalmólogo para minimizar las lesiones oculares.

### TRAUMATISMO DEL NERVO ÓPTICO

El nervio óptico puede verse lesionado por traumatismos tanto contusos como penetrantes. La lesión puede aparecer en cualquier punto entre el globo ocular y el quiasma. La lesión traumática del nervio óptico, con independencia de su etiología o su localización, produce pérdida de visión y defecto pupilar. El traumatismo directo de la porción intraorbital del nervio óptico puede causar transección, transección parcial o hemorragia en la vaina del nervio óptico. Las fracturas que afectan a la base del cráneo pueden producir lesiones en las porciones intracraneales del nervio óptico. Las decisiones terapéuticas son difíciles debido a que no existen recomendaciones aceptadas universalmente y el pronóstico visual es malo. El tratamiento médico consiste en la observación y el uso de corticoides a dosis elevadas, aunque no se ha demostrado que los corticoides mejoren los resultados visuales y sí se ha demostrado que aumentan el riesgo de mortalidad en pacientes con traumatismos craneoencefálicos graves. Las intervenciones quirúrgicas consisten en la descompresión de la vaina del nervio óptico en los casos que cursen con hemorragias en las vainas del nervio. Si la compresión del nervio óptico es secundaria a la hemorragia orbitalia se debe realizar una cantotomía y cantólisis lateral de modo precoz para aliviar la presión intraorbital. La descompresión del canal óptico puede realizarse si existe compresión del nervio óptico por parte de fragmentos óseos.

La descompresión del canal óptico es una técnica controvertida en ausencia de compresión ósea directa.

### QUEMADURAS QUÍMICAS

Las quemaduras químicas de la córnea y los anejos oculares constituyen una de las lesiones oculares más urgentes, y son más comunes en bebés, niños en edad preescolar y varones. Las vainas de detergente de lavandería se han convertido en una fuente cada vez más común de lesiones oculares en niños pequeños durante la última década. Las quemaduras por álcalis suelen ser más destrutivas que las producidas por ácidos, ya que reaccionan con la grasa para formar jabones, lo que daña las membranas celulares y favorece la penetración del álcali en el ojo. Los ácidos causan por lo general un daño tisular menos grave y más localizado. El epitelio corneal ofrece una protección moderada frente a los ácidos débiles; se producen lesiones leves siempre que el pH no sea inferior a 2,5. Los ácidos más potentes precipitan las proteínas tisulares, creando una barrera física que limita su penetración.

Las quemaduras leves por ácidos o álcalis se caracterizan por hiperemia y edema conjuntival, así como por leves erosiones del epitelio corneal. El estroma corneal puede estar levemente edematoso y en la cámara anterior se observa una reacción proteica y celular de leve a moderada. Con los ácidos fuertes la córnea y la conjuntiva se opacifican y blanquean con rapidez. En ocasiones el epitelio corneal se desprende dejando un estroma relativamente transparente, lo que puede disimular la gravedad de la quemadura. Las quemaduras graves por álcalis se caracterizan por opacificación corneal.

El **tratamiento urgente** de las causticaciones consiste en la irrigación copiosa inmediata con agua o suero salino. Debe realizarse un desbridamiento local con retirada de partículas extrañas mientras se mantiene la irrigación. Si se desconoce la naturaleza del agente químico puede usarse una tira medidora de pH para determinar si es básico o ácido. La irrigación debe continuarse al menos durante 30 minutos o hasta gastar 2 litros de líquido si la quemadura es leve y durante 2-4 horas o hasta 10 litros en casos graves. Al final de la irrigación el pH debe hallarse en un intervalo normal (7,3-7,7) y debe volver a medirse a la media hora para asegurarse de que no ha variado. El objetivo del tratamiento es minimizar las secuelas que pueden dar lugar a pérdida de visión, como la cicatrización conjuntival, la cicatrización/opacificación corneal, el glaucoma, la catarata y la ptosis.

### FRACTURAS ORBITARIAS

La órbita es la estructura ósea que rodea al ojo. Ante un traumatismo se puede fracturar cualquiera de estos huesos. Las zonas fracturadas con menor frecuencia son las paredes lateral y superior, aunque la fractura orbitalia superior es la de mayores consecuencias, por la posibilidad de que se produzcan lesiones intracraneales. La pared orbitalia medial es muy propensa a sufrir fracturas debido a que la lámina papirácea es fina. El punto de fractura más frecuente en los traumatismos contusos quizás sea el suelo orbital. Este tipo de fracturas a menudo se denominan fracturas por estallido (*blow out*). En ocasiones la fractura puede actuar como una trampilla que atrapa los contenidos orbitarios en el punto de fractura. En algunos casos, puede haber muy pocos signos externos de traumatismo, la llamada «fractura por estallido con ojo blanco».

El paciente a menudo refiere dolor y el antecedente de un traumatismo periorbitario reciente. La diplopía, el edema palpebral, la restricción de los movimientos oculares o la hipoestesia pueden estar o no presentes. Los síntomas oculares pueden asociarse a náuseas y a bradicardia en caso de atrapamiento del recto inferior en la fractura. Se debe realizar una exploración oftalmológica completa, que incluya la valoración de la agudeza visual, la exploración de las pupilas para comprobar el alineamiento ocular, la motilidad ocular, el segmento anterior y el fondo de ojo, así como el contexto en que se ha producido la fractura, ya que a menudo existen lesiones oculares acompañantes. El diagnóstico de fractura se sospecha en presencia de una mala alineación ocular, restricción de los movimientos o enoftalmos (ojos hundidos). El diagnóstico se verifica mediante TC.

El tratamiento médico consiste en la aplicación de compresas heladas a la órbita y en la elevación del cabecero de la cama durante las primeras 24-48 horas. En ocasiones se recomienda administrar antibióticos de amplio espectro durante 14 días, debido a la exposición de los contenidos orbitarios a la cavidad sinusal. En las fracturas de la pared medial se debe indicar al paciente que no debe sonarse la nariz para evitar el enfisema orbital y la posterior compresión del nervio óptico.

Se debe considerar la consulta neuroquirúrgica en las fracturas del techo orbital. Las indicaciones del tratamiento quirúrgico de las fracturas orbitarias son la diplopía en posición primaria de la mirada o en la mirada



**Fig. 653.8** Hemorragias retinianas por malos tratos en un niño.

inferior que dure 2 semanas, el enoftalmo o la fractura de una superficie superior de la mitad del suelo orbital. El atrapamiento de músculos extraoculares a menudo requiere tratamiento quirúrgico precoz debido a que los pacientes afectados presentan dolor, náuseas y vómitos importantes difíciles de controlar. Raramente un músculo extraocular atrapado puede activar el reflejo oculocardíaco, lo que requiere reparación urgente de la fractura.

### HERIDAS ORBITARIAS PENETRANTES

Estas lesiones deben ser exploradas minuciosamente para descartar lesiones del globo ocular, el nervio óptico, el contenido orbital o el cerebro. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de que haya cuerpos extraños retenidos. Con frecuencia se acompañan de hemorragia o infección orbital; estas lesiones se consideran urgencias oftalmológicas.

### MALOS TRATOS INFANTILES

Véase el capítulo 16.

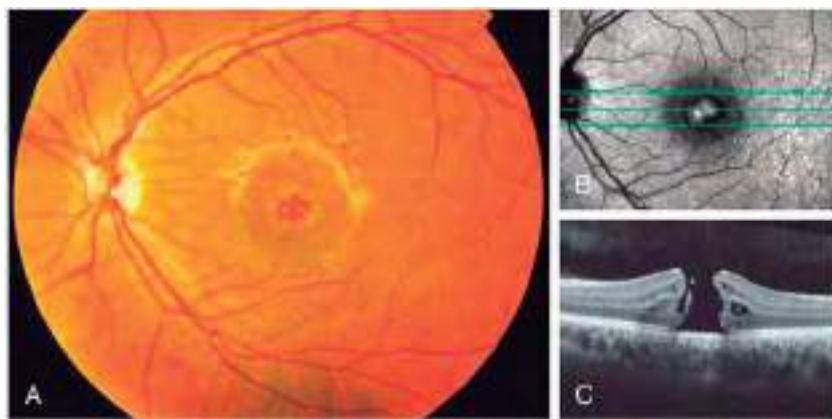
Los malos tratos infantiles son una causa importante de lesiones oculares y orbitarias. Las manifestaciones son muy variadas y pueden ayudar a detectar esta situación. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de que no sean accidentales los traumatismos que cursan con equimosis o laceración palpebral, hemorragia ocular o periocular, catarata o luxación del cristalino, desprendimiento de retina o fractura de la órbita en niños. El neurotraumatismo infligido (síndrome del bebé zarandeado) se produce tras movimientos violentos, no accidentales, repetitivos y sin restricción de la cabeza y el cuello, con o sin contusión craneal, en niños normalmente menores de 3 años. El neurotraumatismo infantil infligido representa en torno al 10% de todos los casos de malos tratos infantiles y comporta una mortalidad de hasta el 25%. La detección de los malos tratos no solo es importante para tratar las lesiones diagnosticadas, sino también para prevenir futuros malos tratos o incluso la muerte del paciente. Las manifestaciones oculares son numerosas y pueden ser importantes para identificar este síndrome. La hemorragia retiniana es el hallazgo oftalmológico más frecuente y puede localizarse a cualquier nivel de la retina. El patrón de hemorragias ayuda a distinguir este trastorno de otras causas de hemorragias retinianas o lesiones fortuitas (fig. 653.8). Puede haber hemorragias retinianas sin lesiones intracraneales asociadas.

### TRAUMATISMOS POR PETARDOS

Las lesiones causadas por petardos son de las más graves que se presentan en niños. Al menos un 20% de las consultas urgentes producidas por manipulación de petardos se debe a traumatismos oculares. En Estados Unidos la mayoría de estas lesiones tienen lugar cerca del Día de la Independencia y se producen a pesar de la supervisión por adultos.

### TRAUMATISMOS OCULARES DEPORTIVOS Y SU PREVENCIÓN

Aunque las lesiones deportivas ocurren en todos los grupos de edad, los niños y adolescentes participan más a menudo que los adultos en deportes de alto riesgo. El mayor número de niños que los practican, su inmadurez atlética y la mayor probabilidad de que usen protecciones oculares poco



**Fig. 653.9** Lesiones producidas por láser en el ojo izquierdo. **A**, Fotografía en color del fondo del ojo izquierdo en la que se aprecia un agujero macular. Obsérvense los cambios producidos en el epitelio pigmentario de la retina. **B**, Fotografía infrarroja del fondo de ojo izquierdo. **C**, Tomografía de coherencia óptica del ojo izquierdo en la que se muestra el agujero macular. (De Petrou P, Patwary S, Banerjee PJ, et al.: Bilateral macular hole from a handheld laser pointer. Lancet 2014;383:1780.)

apropiadas dan cuenta de la desproporcionada incidencia de lesiones oculares deportivas en estos pacientes (v. cap. 713).

Los deportes con mayor riesgo de lesiones oculares son aquellos en los que no puede usarse protección ocular, como el boxeo, la lucha y las artes marciales. También son de alto riesgo los deportes con movimiento rápido de pelotas, bates, bastones, raquetas, discos o flechas (béisbol, hockey, lacrosse, deportes con raquetas o tiro con arco), o aquellos en los que existe contacto físico agresivo (fútbol americano y baloncesto). Si consideramos su alto riesgo y la frecuencia con que se practican, el mayor porcentaje de lesiones oculares tiene lugar en el baloncesto y el béisbol.

Existen protectores oculares específicos para casi todos los deportes. Para el baloncesto, los deportes de raqueta u otras actividades recreativas que no requieran un casco o una máscara se recomiendan gafas moldeadas de policarbonato que se sujetan a la cabeza con una banda elástica. Para el hockey, el fútbol americano, el lacrosse y el béisbol (bateadores) hay cascos especiales con protección facial y viseras. Los niños también deberían llevar

gafas protectoras bajo el casco. En el béisbol deben usarse gafas protectoras y cascos para batear, recoger y correr a las bases, mientras que para el resto de las posiciones basta con el uso de gafas.

### LESIONES RETINIANAS POR PUNTEROS LÁSER

Los punteros láser de mano, comercializados para encender cigarrillos o con otros fines, pueden provocar daños retinianos importantes si su potencia alcanza o supera los 150 mW. Si una persona mira directamente a la luz puede producirse una lesión foveal directa antes de que tenga tiempo de parpadear. Los principales síntomas son visión borrosa central (foveal) y reducción de la agudeza visual. Entre las posibles lesiones retinianas se encuentran la rotura retiniana, el edema subretiniano y los agujeros maculares (fig. 653.9), que normalmente requieren reparación quirúrgica.

*La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).*

## Capítulo 654

# Consideraciones generales y evaluación del oído

Joseph Haddad, Jr. y Sonam N. Dodhia

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las enfermedades del oído y del hueso temporal suelen manifestarse con uno o varios de los siguientes ocho signos y síntomas clínicos.

La **otalgia** se suele asociar con inflamaciones del oído medio (alrededor del 50% de los casos) o externo, pero puede ser un dolor reflejo de trastornos de los dientes, de la articulación temporomandibular o de la faringe (tabla 654.1). En los lactantes, el que estos se tiren o se froten un oído, junto con dificultad para dormir e irritabilidad general, en especial cuando se asocia con fiebre, puede ser el único signo del dolor de oídos. Si solamente se tiran de los oídos, ello no es una indicación diagnóstica de enfermedad otológica.

La **otorrea purulenta** es un signo de otitis externa, otitis media (OM) con perforación de la membrana timpánica (MT), supuración del oído medio a través de un tubo transtimpánico permeable o, en pocas ocasiones, por un seno de una hendidura branquial. El exudado sanguinolento puede deberse a inflamación aguda o crónica (por lo general, con presencia de tejido de granulación y/o un tubo de drenaje), traumatismo, neoplasia, presencia de un cuerpo extraño o existencia de discrasias sanguíneas. Una secreción clara sugiere una perforación de la MT con derrame seroso en el oído medio o, menos frecuentemente, una fistula de líquido cefalorraquídeo a través de un defecto (congénito o traumático) en el conducto auditivo externo o en el oído medio.

La **pérdida de audición (hipoacusia)** está causada por enfermedades del oído externo o medio (hipoacusia de conducción) o por patologías del oído interno, de estructuras retrocoleares o de las vías auditivas centrales (hipoacusia neurosensorial [HNS]); la etiología subyacente puede ser genética o no genética y sindrómica o no sindrómica. La causa más frecuente de hipoacusia en los niños es la OM.

La **hinchazón** en la zona del oído suele deberse a inflamación (otitis externa, pericondritis, mastoiditis), a traumatismos (hematoma), a la presencia de quistes benignos o a una neoplasia.

El **vértigo** es un tipo específico de mareo, que se define como toda ilusión o sensación de movimiento. El **mareo** hace referencia a una alteración de la orientación en el espacio y es menos específico que el vértigo. Este es un síntoma poco frecuente en los niños; a menudo es necesario preguntar directamente tanto al niño como a los padres acerca del equilibrio, ya que no es una información que ofrezcan de manera espontánea. La causa más frecuente de mareo en los niños pequeños es una enfermedad de la trompa de Eustaquio-oído medio, aunque el vértigo verdadero también puede deberse a una laberintitis, a la existencia de una fistula perilynfática entre el oído interno y el medio causada por un traumatismo o por un defecto congénito del oído interno, un colesteatoma de la mastoides o del oído medio, una neuronitis vestibular, un vértigo paroxístico benigno, enfermedad de Menière o enfermedad del sistema nervioso central. Los niños mayores pueden describir una sensación de que la habitación gira a su alrededor; los niños pequeños pueden manifestar el desequilibrio solo mediante caídas al suelo, traspies al andar o torpeza de movimientos.

El **nistagmo** puede ser unidireccional, horizontal o espasmódico. Su origen es vestibular y suele asociarse con el vértigo.

Los **acúfenos** pocas veces se describen espontáneamente por los niños, pero son frecuentes, en especial en los pacientes con una alteración de la trompa de Eustaquio-oído medio, o en los que presentan HNS. Los niños suelen describir esta afección si se les pregunta por ella de forma directa, incluidas la lateralidad y la calidad del ruido.

### PARÁLISIS FACIAL

El nervio facial puede estar dehiscente a lo largo de su recorrido por el oído medio como una variante normal hasta en un 50% de las personas. Las infecciones que cursan con inflamación local (más frecuente en la OM aguda) pueden ocasionar una parálisis transitoria del mismo, que también puede aparecer por enfermedad de Lyme, colesteatomas, parálisis de Bell, síndrome de Ramsay Hunt (herpes zóster ótico), fracturas, neoplasias o infección del hueso temporal. La parálisis facial congénita puede deberse a un traumatismo obstétrico o a una anomalía congénita del VII nervio craneal, a un síndrome como el de Moebius o el CHARGE (coloboma, defectos cardíacos [del inglés, heart], atresia de coanas, retraso del crecimiento, hipoplasia genital y anomalías del oído [del inglés, ear]) o puede asociarse con otras anomalías de los nervios craneales y con alteraciones craneofaciales.

### EXPLORACIÓN FÍSICA

Una exploración completa, prestando especial atención a la cabeza y al cuello, puede poner de manifiesto la presencia de un trastorno que predisponga o se asocie con enfermedades del oído en los niños. El aspecto facial y las características del habla pueden dar pistas en cuanto a la existencia de una posible anomalía del oído o de la audición. Muchas de las anomalías craneofaciales, como la fisura palatina, la disostosis mandibulofacial (síndrome de Treacher Collins) y la trisomía 21 (síndrome de Down), se asocian a trastornos del oído y de la trompa de Eustaquio. La respiración bucal y la hiponasalidad pueden indicar una obstrucción intranasal o posnasal. La **hipernasalidad** es un signo de incompetencia velofaríngea. La exploración de la cavidad bucofaríngea puede revelar la presencia de una fisura palatina o de una hendidura submucosa (generalmente asociada a una úvula bifida), las cuales predisponen a la OM con derrame. Un tumor nasofaríngeo con obstrucción nasal y de la trompa de Eustaquio puede asociarse con una OM.

La posición del paciente para la exploración del oído, la nariz y la faringe depende de su edad, la capacidad de colaboración, el entorno de la consulta y la preferencia del médico. Se puede examinar al niño en una camilla de exploración o en el regazo de sus padres. La presencia de uno de los padres o de un ayudante suele ser necesaria para impedir que el niño se mueva y facilitar la exploración (fig. 654.1). El uso de una mesa de exploración puede ser deseable para los niños algo más mayores pero que no colaboran, o al realizar ciertos procedimientos tales como exploraciones con microscopio o timpanocentesis. Se puede envolver al niño con una sábana o utilizar una tabla de estilo bebé indio para minimizar los movimientos. La exploración en el regazo de sus padres es adecuada y preferible en la mayoría de los lactantes y de los niños pequeños; un progenitor puede ayudar sujetando con una mano los brazos y las muñecas del niño cruzados sobre el propio abdomen de este y con la otra la cabeza contra su propio pecho y, en caso necesario, puede sujetar las piernas del niño entre sus rodillas. Para evitar traumatismos en el oído del niño por posibles movimientos de este, se debe apoyar firmemente la mano con la que se sostiene el otoscopio contra la cabeza o la cara del niño, de manera que el aparato se mueva a la vez que la cabeza. La tracción de la oreja del niño hacia arriba y hacia afuera permite que el conducto auditivo externo esté más recto, lo que posibilita una mejor visualización y exposición del timpano.

En la exploración del oído se deben examinar primero el pabellón auricular y el conducto auditivo externo, en busca de algún signo de infección que más tarde pueda ser de utilidad al evaluar las complicaciones de la OM. Por ejemplo, una otitis externa puede deberse a una OM aguda secretora, mientras que una inflamación del área retroauricular puede indicar la presencia de una perioritis o de un absceso subperióstico procedente de las celdillas mastoideas. Debe anotarse la existencia, o no, de apéndices u orificios en la piel de la zona preauricular, ya que los niños que los presentan suelen tener una mayor incidencia de HNS; los apéndices auriculares pueden causar una infección crónica.

El **cerumen** es una secreción protectora, ceruminosa e hidrófoba que recubre el conducto auditivo externo y que puede interferir en la exploración del oído. La extracción del cerumen suele realizarse con un cabezal quirúrgico del otoscopio, que permite el paso de un asa de alambre o de una cureta roma bajo control visual directo. Otros métodos son la irrigación cuidadosa del conducto auditivo externo con agua templada (irrigar solo si la MT está intacta) o la instilación de una solución diluida de agua oxigenada en el conducto auditivo externo (también solo con una MT intacta) durante unos minutos para reblandecer la cera y facilitar así su extracción mediante

**Tabla 654.1** Causas de otalgia y orígenes de dolor referido**INTRÍNSECAS****I. Oído externo**

- A. Otitis externa
- B. Impactación de cerumen
- C. Cuerpo extraño
- D. Pericondritis
- E. Quiste o seno preauricular
- F. Insectos
- G. Miringitis
- H. Traumatismo
- I. Tumor

**II. Oído medio, trompa de Eustaquio y mastoides**

- A. Barotraumatismo
- B. Derrame del oído medio
- C. Presión intratimpánica negativa (disfunción de la trompa de Eustaquio)
- D. Otitis media aguda
- E. Mastoiditis
- F. Bloqueo del aditus
- G. Complicación de otitis media
- H. Tumor
  - I. Granuloma eosinófilo
  - J. Granulomatosis con poliangitis

**EXTRÍNSECAS****I. Nervio trigémino**

- A. Dental
- B. Mandíbula
- C. Articulación temporomandibular
- D. Cavidad oral (lengua)
- E. Tumores de la fosa infratemporal

**II. Nervio facial**

- A. Parálisis de Bell
- B. Tumores
- C. Herpes zóster

**III. Nervio glosofaríngeo**

- A. Amígdala
- B. Orofaringe
- C. Nasofaringe

**IV. Nervio vago**

- A. Laringofaringe
- B. Esófago
- C. Reflujo gastroesofágico
- D. Tiroides

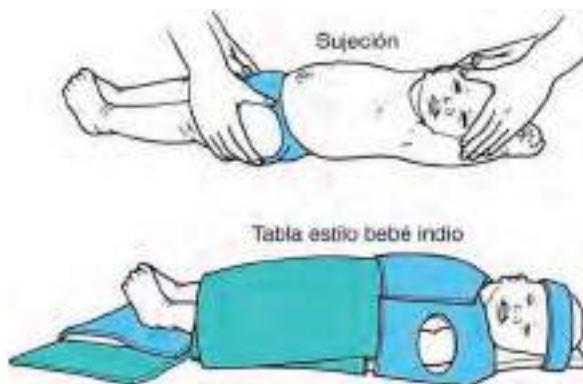
**V. Nervios cervicales**

- A. Ganglios linfáticos
- B. Quistes
- C. Columna cervical
- D. Infecciones cervicales

**VI. Varios**

- A. Migraña
- B. Neuralgias
- C. Senos paranasales
- D. Sistema nervioso central
- E. Inducida por fármacos (mesalazina, sulfasalazina)
- F. Trastorno simulado por poderes

De Bluestone CD, Stool SE, Alper CM, et al: *Pediatric otolaryngology*, ed 4, Vol 1, Philadelphia, 2003, Saunders, p. 288.



**Fig. 654.1** Métodos de inmovilización de un niño pequeño para la exploración y para intervenciones como la timpanocentesis o la miringotomía. (De Bluestone CD, Klein JO: *Otitis media in infants and children*, ed 2, Philadelphia, 1995, WB Saunders, p. 91.)

succión o irrigación. Algunos de los preparados comerciales (condensado de oleato del polipéptido de trolamina) pueden producir dermatitis en el conducto auditivo externo si se emplean de forma prolongada, y solo deben usarse bajo supervisión médica.

La inflamación del conducto auditivo externo acompañada de dolor a menudo indica la existencia de otitis externa. Entre las anomalías del conducto auditivo externo se encuentran la estenosis (frecuente en niños con trisomía 21), las exostosis óseas, la otorrea y la presencia de cuerpos extraños. El colesteatoma del oído medio se puede manifestar en el conducto auditivo externo mediante un drenaje intermitente de un líquido fétido, asociado en ocasiones con la presencia de detritus de color blanco; el colesteatoma del conducto auditivo externo puede aparecer como una masa en forma de perla blanca en la piel del conducto. La presencia de detritos blancuzcos o grises en el conducto sugiere la existencia de una otitis externa fungica. El conducto externo del recién nacido está lleno de vérnix caseosa, de consistencia blanda y de color amarillo pálido, que suele desaparecer poco después del nacimiento.

La MT y su movilidad se valoran mejor mediante el uso de un otoscopio neumático. La MT normal se encuentra en posición neutra; una MT abombada puede deberse a un aumento de presión de aire en el oído medio, con o

sin la existencia de pus o derrame a ese nivel; en caso de tímpano abombado la visión del martillo y del annulus puede ser difícil. La retracción de la MT suele indicar presiones negativas en el oído medio, aunque también puede deberse a una enfermedad previa del oído medio con fijación de los huesecillos, de los ligamentos de estos o de la MT. Cuando hay retracción, el martillo es más prominente y el yunque puede verse mejor por detrás del martillo.

La MT normal tiene un aspecto de papel encerado de color plateado-grisáceo (fig. 654.2). Cuando es de color blanco o amarillento puede indicar la existencia de un derrame en el oído medio. Una MT enrojecida como único síntoma puede no representar ninguna enfermedad, ya que es posible que los vasos sanguíneos estén congestionados como consecuencia de llanto, estornudos o por sonarse la nariz, aunque un eritema hemorrágico se asocia con una OM aguda. La MT normal es translúcida, y permite ver a su través los puntos de referencia del oído medio: yunque, promontorio, nicho de la ventana redonda y, a menudo, el nervio cuerda del tímpano. Cuando existe un derrame en el oído medio, se puede observar un nivel hidroáereo o la presencia de burbujas a través del tímpano (v. fig. 654.2). La imposibilidad de visualizar las estructuras del oído medio indica la existencia de un tímpano opaco, por lo general a causa de un engrosamiento del mismo, de un derrame del oído medio, o de ambas cosas. La evaluación del reflejo luminoso no suele ser útil, puesto que el oído medio que presenta derrame refleja la luz igual que el normal. La formación de ampollas (vesículas en la MT) se asocia con OM aguda.

La **movilidad de la MT** es un parámetro útil para evaluar la presión en el oído medio y la presencia o ausencia de líquido en él (v. fig. 654.2). Para realizar una otoscopia neumática con éxito se debe usar un espéculo del tamaño adecuado para conseguir un buen cierre del conducto auditivo externo y permitir el movimiento de aire en el mismo. Un anillo de goma alrededor de la punta del espéculo puede ser de utilidad a la hora de conseguir un cierre más hermético del conducto auditivo externo. La presión normal en el oído medio se refleja en una posición neutra de la MT, así como en su respuesta tanto a la presión negativa como a la positiva con movimientos bruscos de la MT.

La retracción del tímpano se produce con más frecuencia como respuesta a una presión negativa en el oído medio; incluso cuando esta es moderada no se observa retracción al aplicar una presión positiva en el conducto auditivo externo (v. fig. 654.2). Sin embargo, la presión negativa que se origina al soltar el anillo de goma del otoscopio neumático puede dar lugar a que la MT vuelva a su posición neutra. La retracción timpánica puede aparecer tanto cuando hay líquido en el oído medio como cuando no lo hay, y si este líquido está mezclado con aire el tímpano puede conservar parte de su movilidad. Es más difícil que se produzca un movimiento hacia fuera

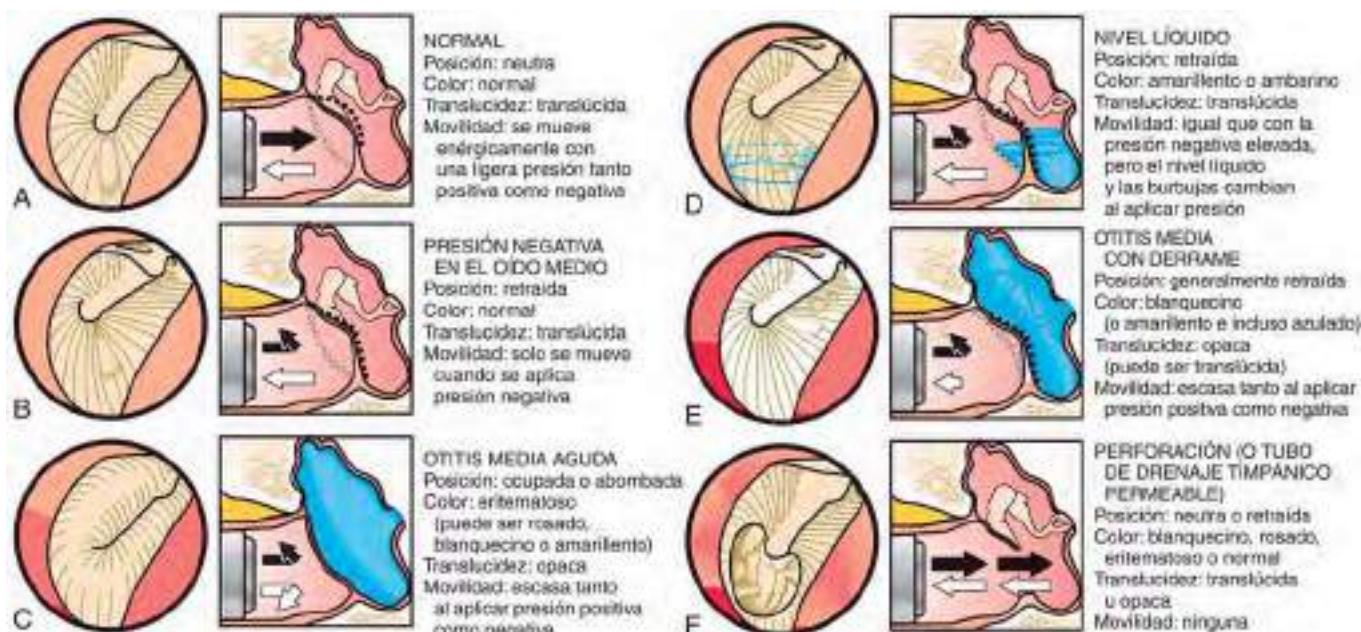


Fig. 654.2 A–F, Exploración otoscópica de los trastornos frecuentes del oído medio. (De Bluestone CD, Klein JO: Otitis media in infants and children, ed 3, Philadelphia, 2001, WB Saunders, p. 131.)

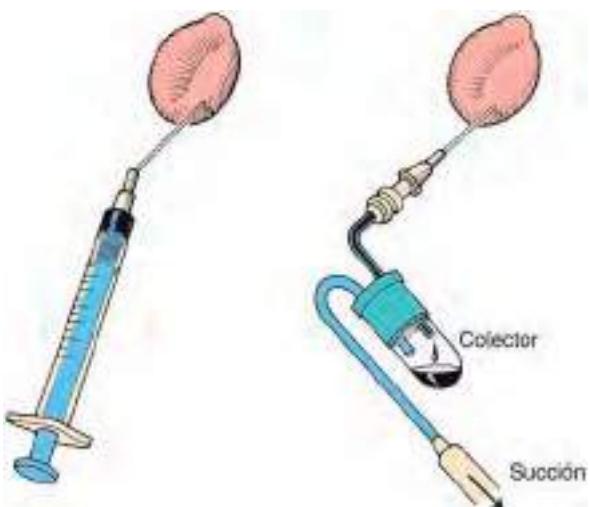


Fig. 654.3 La timpanocentesis puede realizarse con una aguja acoplada a una jeringuilla de tuberculina (izquierda) o mediante un dispositivo tipo colector de Alden-Senturia (Storz Instrument Co, San Luis). (De Bluestone CD, Klein JO: Otitis media in infants and children, ed 2, Philadelphia, 1995, WB Saunders, p. 127.)

de la MT cuando existe una marcada presión negativa en el oído medio o derrame en el mismo.

La MT abombada se mueve en respuesta a la aplicación de presión positiva, pero no de presión negativa, si la presión en el oído medio es positiva. El abombamiento de la MT con una presión positiva en el oído medio sin derrame es frecuente en lactantes de corta edad que lloran durante la exploración otoscópica, en los lactantes mayores y niños que tienen la nariz obstruida, y en los estadios iniciales de la OM aguda. Cuando el sistema de celdillas mastoideas del oído medio está ocupado por derrame, y el aire existente en estas es escaso o nulo, la movilidad de la MT se ve muy limitada o no existe en respuesta tanto a la presión positiva como a la negativa.

La **timpanocentesis**, o aspiración del oído medio, es el método definitivo para comprobar la presencia y el tipo de derrame existente en el oído medio. Se realiza introduciendo, a través de la parte inferior de la MT, una aguja de punción lumbar del calibre 18 conectada a una jeringa o a un sistema de recogida (fig. 654.3). Antes de la timpanocentesis y de la toma de cultivos del aspirado del oído medio se debe proceder a tomar muestras de cultivo

del conducto auditivo externo y a la limpieza con alcohol; en primer lugar se toman cultivos del conducto externo, que son útiles para determinar si los microorganismos que aparecen en las muestras del oído medio son contaminantes procedentes del oído externo o si se trata de verdaderos patógenos.

Entre otros estudios diagnósticos adicionales del oído y de la función auditiva se incluyen la evaluación audiometrígica, la audiometría de impedancia (timpanometría), la reflectometría acústica y las pruebas específicas de la función de la trompa de Eustaquio. Los estudios de diagnóstico por imagen, que incluyen la TC y la RM, a menudo aportan más información sobre las posibles anomalías anatómicas y la extensión del proceso inflamatorio o neoplásico. La evaluación específica de la funcionalidad laberíntica debe realizarse en la valoración de niños en quienes se sospeche la existencia de un trastorno vestibular (v. cap. 660).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

## Capítulo 655

# Hipoacusia

Joseph Haddad, Jr., Sonam N. Dodhia  
y Jaclyn B. Spitzer

### INCIDENCIA Y PREVALENCIA

La hipoacusia neurosensorial bilateral se clasifica en **leve** (20-30 dB de nivel auditivo, HL [*hearing level*]), **moderada** (30-50 dB HL), **moderadamente severa** (50-70 dB HL) **severa** (70-85 dB HL) o **profunda** (>85 dB HL). La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que alrededor de 360 millones de personas (el 5% de la población mundial, incluyendo 32 millones de niños) tienen una hipoacusia discapacitante. Otros 364 millones de personas tienen una hipoacusia leve. La mitad de estos casos podrían haberse prevenido. En Estados Unidos, la incidencia media de hipoacusia neonatal es de 1,6 por cada 1.000 lactantes; la tasa en los distintos estados varía de 0,22 a 3,61 por 1.000. Entre los niños y los adolescentes, la prevalencia de hipoacusia de grado leve o mayor es del 3,1%, y es mayor entre los latinoamericanos, los afroamericanos y las personas de familias con menores ingresos.

El comienzo de la hipoacusia en los niños puede ocurrir en cualquier momento de la infancia. Cuando se consideran las hipoacusias de menor