

NeurPediatria

revisiones

VOL 9. NÚMERO 3. AÑO 2011 ISSN 1692-8067

DIRECTOR

CARLOS MEDINA MALO
Neurólogo-Neuropediatra
Miembro de la Academia
Nacional de Medicina
medinamalo@epilepsia.org

COMITÉ ASISTENTE

JULIETA DE CASTAÑO
Trabajadora Social
ELSA COLMENARES DURÁN
Terapeuta Física
OLGA MALDONADO
Socióloga

COMITÉ EDITORIAL

ROBERTO AMADOR
Neurólogo

ROBERTO CHASKEL
Psiquiatra Infantil

ADOLFO ÁLVAREZ
Neuropediatra

ORLANDO CARREÑO
Neuropediatra

ANGÉLICA USCÁTEGUI
Neuropediatra

EUGENIA ESPINOSA
Neuropediatra

WILLIAM CORNEJO
Neurólogo - Neuropediatra

COORDINACIÓN EDITORIAL

ELSA COLMENARES DURÁN

DISEÑO E IMPRESIÓN

TOMÁS MORALES MONCRIEFF

DIAGRAMACIÓN

GIOVANNA RODRÍGUEZ FORERO

LIGA CENTRAL CONTRA LA EPILEPSIA

CALLE 35 N° 17 - 48
PBX 2455717 FAX 2877440
www.epilepsia.org
BOGOTÁ, D.C. COLOMBIA

EDITORIAL

Después de haber tratado de dejar en las Revistas anteriores una estela de datos relacionados con la necesidad de hacer una historia neurológica con profundidad y de analizar dentro de esa historia los factores de alto riesgo que puedan comprometer la organización del cerebro, los artículos que ustedes van a revisar en esta edición sirven de complemento a la gran mayoría de factores de alto riesgo que pueden llevar más al cuadro de disfunción; porque si bien es cierto que la genética nos lleva a un desarrollo con una atención determinada, la epigenética o los factores de riesgo pre, peri y posnatales se van a encargar de producir alteraciones en el desarrollo de la atención, con problemas de motricidad, de lenguaje y de percepción. Por lo tanto en esta edición contamos con la experiencia de la Doctora Eugenia Espinosa y su grupo de la Escuela de la Universidad Nueva Granada con la colaboración de los Residentes de Neuropediatria de la Universidad Nacional coordinados por la Dra Angélica Uscátegui así como de Neuropediatras jóvenes como Carlos Bolaños, Víctor Rozo, John Jairo Silvestre de la Escuela de la Universidad Nacional para mostrar el denominador común que es el cerebro comprometido, en forma general, por cualquier mecanismo. Es importante que vayan a las referencias anteriores, mencionadas en las Revistas dedicadas a los Factores de Riesgo, puesto que esta revisión lo amerita con el fin de que puedan poner el tema en contexto.

Carlos Medina Malo

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO ACTUAL DE LAS CRISIS NEONATALES

Claudia González¹, Eugenia Espinosa²

Introducción

Las convulsiones en el periodo neonatal son frecuentes y pueden indicar una lesión cerebral severa, de etiologías múltiples, que pueden ser secundarias a lesión hipóxica-isquémica (EHI), enfermedad cerebrovascular, neuroinfección, hipoglicemia, error innato del metabolismo, malformación cerebral; la evidencia sugiere que pueden ocasionar alteraciones en el neurodesarrollo a largo plazo como discapacidad motora o cognitiva (1).

Se estima una incidencia de 1 a 3,5 por 1000 nacidos vivos a término, siendo mayor en el recién nacido pretérmino, la mayoría con inicio en la primera semana de vida; su frecuencia varía con la edad gestacional entre 3,9% en menores de 30 semanas y 1,5% en mayores de 30 semanas (2). Sin embargo, no hay guías basadas en la evidencia para la evaluación y manejo de las crisis neonatales, existiendo controversias en su definición, monitorización y tratamiento.

El neonato puede presentar comportamientos que sugieren convulsiones sin correlación electroencefalográfica, así como se puede evidenciar actividad electroencefalográfica sin manifestaciones clínicas o con manifestaciones mínimas, llamada disociación electroclínica; existe poco consenso acerca del tratamiento de los eventos sin correlación electroclínica (2,3,4).

La investigación en ciencias básicas proporciona herramientas para comprender las diferencias edad-dependientes específicas que llevan a la falta de eficacia de los fármacos antiepilépticos convencionales que actúan en el receptor del ácido gamma aminobutírico (GABA); el periodo neonatal se considera como un periodo hiperexcitable, donde se evidencia falta de maduración en el sistema de neurotransmisores por lo cual faltan dianas específicas para la utilización de fármacos antiepilépticos (FAE) convencionales (2,3,4).

El glutamato es el neurotransmisor excitatorio por excelencia y el GABA es inhibitorio; estudios sugieren que el glutamato juega papel importante para la plasti-

cidad neuronal y se encuentra en forma transitoria sobreexpresado durante el periodo neonatal (2,3); los receptores de glutamato incluyen canales iónicos permeables a sodio, potasio, calcio, localizados en las sinapsis y glía; se clasifican según su activación selectiva por ligandos en NMDA (N-metil-aspartato), AMPA (ácido a-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico) y kainato (2,3).

La falta de eficacia de los fármacos antiepilépticos tradicionales se debe a que el receptor de GABA actúa como excitador en vez de inhibidor en el cerebro inmaduro, debido a la direccionalidad del flujo de cloro (depende de la concentración intracelular del cloro) diferente en el cerebro inmaduro; la razón específica es que hay una sobreexpresión del NKCC1 (co-transportador K/Cl) y baja expresión del NKCC2 (co-transportador K/Cl que saca cloro de la célula), lo cual genera aumento del cloro intracelular en la neurona inmadura (a diferencia del adulto); cuando los canales de sodio se abren en la neurona inmadura, el cloro sale de la célula debido a su gradiente de concentración que despolariza la neurona (promueve en vez de inhibir la actividad eléctrica convulsiva) (4).

Este hallazgo explica la acción de los fármacos antiepilépticos convencionales sobre receptor GABA-A y abren los canales de cloro no tan efectivos en neonatos, porque la activación de los canales de cloro por GABA genera despolarización de la neurona inmadura (4); parece paradójico que el fenobarbital y otras drogas GABAérgicas son aparentemente efectivas en el control de las crisis en algunos neonatos; la eficacia parcial podría explicarse por el hallazgo de neuronas maduras como inmaduras en el cerebro neonatal, con diferentes grados de expresión de NKCC; las neuronas maduras expresan transportador NKCC2 predominantemente en tallo cerebral, lo cual explica la disociación electroclínica de las crisis neonatales especialmente después de administración de medicamentos GABAérgicos (4).

Estos fármacos antiepilépticos no inhibirían la actividad eléctrica en la corteza cerebral pero pueden ser efectivos en suprimir el componente motor de las crisis en el tallo y medula espinal donde la activación GABAérgica es inhibitoria (4).

¹ Neuropediatra Universidad Militar Nueva Granada. Hospital Militar Central

² Jefe Postgrado Neuropediatría Universidad Militar Nueva Granada. Hospital Militar Central

Los medicamentos más comúnmente utilizados en crisis neonatales son fenobarbital y fenitoína, a pesar de estudios que demuestran menos del 50% de respuesta al tratamiento, la elección de estos medicamentos depende de aprendizaje de la tradición, experiencia y disponibilidad de presentación por vía parenteral (4).

El estudio multicéntrico sobre crisis neonatales de Bartha y cols realizado en Unidades de Recién Nacidos Norteamericanas mostró que el tratamiento anticonvulsivante se inició en 94% de los neonatos que presentaron crisis y el fenobarbital fue la droga de primera elección en 82%; el 75% de los pacientes fue dado de alta con este medicamento (5).

Pocos medicamentos han sido estudiados y aprobados para el tratamiento de las crisis neonatales, los medicamentos utilizados en investigación actualmente son bumetanida, topiramato, y levetiracetam (5).

Bumetanida

Es un diurético que bloquea el receptor NKCC1, generando cambios en la concentración de cloro intracelular, haciendo el gradiente de cloro similar al de la neurona adulta. Datos experimentales muestran con el bloqueo del receptor NKCC1 al generarse la activación del receptor GABA-A se produce salida de cloro de la neurona inmadura y esta se hiperpolariza como en la activación GABA adulta (6).

Se han realizado estudios animales experimentales evaluando bumetanida y fenobarbital en crisis recurrentes, estos evidenciaron falla para abolir la crisis con fenobarbital en 70% de los pacientes. Al combinar bumetanida se suprimió el 70% de las crisis (6,7).

Estudios experimentales han mostrado que la expresión del receptor NKCC1 se encuentra aumentada en hipoxia-isquemia; se ha evidenciado que la bumetanida es un agente ideal para el tratamiento de crisis neonatales refractarias secundarias a EHI en combinación con medicamentos GABAérgicos como el fenobarbital (6,7).

Topiramato

Es un fármaco antiepiléptico ampliamente usado en niños desde hace 10 años, no hay estudios en neonatos. Se ha evidenciado su efecto neuroprotector en modelos animales, con protección para crisis refractarias, lesión hipóxico-isquémica y leucomalacia (6).

Posee varios mecanismos de acción:

* Inmunomodulación de la actividad del glutamato en los receptores alfa-amino-3-hidroxy-5-metil-4-isoxazolepropionato (AMPA) y kainato.

* Modulación de la actividad GABA de los receptores GABA (6).

Una limitación importante es su no disponibilidad de presentación por vía parenteral hasta el momento (6,9).

Levetiracetam

Es uno de los medicamentos promisorios para el tratamiento de las crisis neonatales, su disponibilidad parenteral favorece su uso potencial en neonatos; utilizado ampliamente en adultos y niños con buen perfil de seguridad y características farmacocinéticas, en estudios animales demuestra efecto neuroprotector (8).

Su mecanismo de acción no está completamente dilucidado, no tiene afinidad por receptores GABA, glicina, NMDA, receptores de benzodiazepinas. Se une con alta afinidad a la proteína de la vesícula sináptica SV2A implicada en la regulación de la exocitosis; el levetiracetam altera las descargas epileptiformes pero no la excitabilidad neuronal normal (8).

A pesar de la falta de estudios sobre eficacia y farmacocinética el topiramato y el levetiracetam son los medicamentos off-label más utilizados en las unidades de recién nacidos para el tratamiento de las convulsiones neonatales refractarias a fenobarbital. Este hallazgo resalta la necesidad de estudios clínicos para determinar la seguridad, y tratamiento más efectivo para las convulsiones neonatales (8,9).

Cuál es la mejor forma de detectar y monitorizar las crisis neonatales?

Un estudio reciente mostró que el grupo de neonatología identificó correctamente menos del 10% de las convulsiones neonatales, comparándolo con video EEG simultáneo (8), por lo cual es necesario realizar confirmación electroencefalográfica ante la sospecha clínica de convulsión para verificar la naturaleza epiléptica de la crisis.

A pesar de que no hay definición absoluta de actividad electroencefalográfica se ha utilizado la siguiente definición "súbita, repetitiva, evolución hacia patrón ictal con un claro inicio, parte media y un final con duración mínima de 5-10 seg" (10). Se recomienda la monitorización electroencefalográfica para confirmar eventos clínicos y para detectar eventos sin correlación clínica (10,11).

El patrón de oro estándar para monitorizar y grabar crisis en neonatos es el EEG convencional utilizando el sistema 10 - 20 modificado para neonatos con video, desafortunadamente esta tecnología está limitada a centros especializados porque el examen debe ser realizado por un técnico capacitado y requiere interpretación.

El monitor de función cerebral se utiliza como complemento al video-EEG que graba la actividad electrocortical

de un número limitado de canales (usualmente 1 o 2) produce un EEG comprimido de amplitud integrada, la ventaja es la disponibilidad inmediata, su aplicación e interpretación sencilla por el equipo médico y enfermería (12,13). Sin embargo, algunos estudios sugieren baja sensibilidad para la detección de convulsiones al comparar el EEG ampliado (aEEG) con el EEG (14).

BIBLIOGRAFIA

1. Ronen GM, Buckley D, Penney S, Streiner DL. Long-term prognosis in children with neonatal seizures: a population-based study. *Neurology*. 2007; 69: 1816-22.
2. Frances E. Jensen. Neonatal Seizures: An Update on Mechanisms and Management. *Clin Perinatol* 2009;36:881-900
3. Rakhade SN, Jensen FE. Epileptogenesis in the immature brain: emerging mechanisms. *Nat Rev Neurol* 2009; 5(7):380-91.
4. Raman Sankar and Michael J. Painter. Neonatal seizures: After all these years we still love what doesn't work. *Neurology* 2005; 64; 776-7.
5. Bartha A, Shen J, Katz KH, et al. Neonatal seizures: Multicenter variability in current treatment practices. *Pediatr Neurol* 2007; 37: 85-90.
6. Janet Soul. Novel medications for neonatal seizures: Bumetanide and Topiramate. *Journal of Pediatric Neurology* 2009; 85: 85-93.
7. Dzhala Brumback and K.J. Staley. Bumetanide enhances Phenobarbital efficacy in a neonatal seizure model. *Ann Neurol* 2008; 63 : 222-35.
8. Cynthia Sharpea and Richard H. Haasb. Levetiracetam in the treatment of neonatal Seizures. *Journal of Pediatric Neurology* 2009: 79:79-83.
9. Silverstein FS, Ferriero DM. Off-label use of antiepileptic drugs for the treatment of neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 2008; 39:77-9.
10. D.M. Murray, G.B. Boylan, I. Ali, C.A. Ryan, B.P. Murphy and S. Connolly, Defining the gap between electrographic seizure burden, clinical expression, and staff recognition of neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2008; 93: F187-F191.
11. Lena Hellstrom-Westasa, and Linda S. de Vriesb. Diagnosing seizures with amplitude integrated EEG. *Journal of Pediatric Neurology* 2009;7: 19-23.
12. Clancy RR. Prolonged electroencephalogram monitoring for seizures and their treatment. *Clin Perinatol*. 2006; 33: 649-65.
13. Scher MS. Controversies regarding neonatal seizure recognition. *Epileptic Disord*. 2002; 4: 139-58.
14. Hellstrom-Westas L, Rosen I. Continuous brain-function monitoring: state of the art in clinical practice. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006; 11: 503-11.
15. Whitelaw A, White RD. Training neonatal staff in recording and reporting continuous electroencephalography. *Clin Perinatol*. 2006; 33: 667-77.
16. Toet MC, Van Der Meij W, de Vries LS, Uiterwaal CS, van Huffelen KC. Comparison between simultaneously recorded amplitude integrated electroencephalogram (cerebral function monitor) and standard electroencephalogram in neonates. *Pediatrics*. 2002; 109: 772-9.

ENCEFALOPATÍA POR BILIRRUBINAS

Eugenia Espinosa G¹

Introducción

La encefalopatía por bilirrubinas es un síndrome neurológico que se presenta como consecuencia del depósito de bilirrubina no conjugada en el sistema nervioso central (SNC) especialmente en los ganglios basales y núcleos del tallo cerebral; es de origen multifactorial, relacionada con niveles elevados de bilirrubina no conjugada libre, que se une a la albúmina en presencia de alteración de la barrera hematoencefálica (BHE) por otras enfermedades y susceptibilidad neuronal. El kernícterus es la secuela más importante de la encefalopatía bilirrubínica, enfermedad devastadora pero prevenible cuando la hiperbilirrubinemia se trata agresivamente. El kernícterus es la condición crónica de la encefalopatía por bilirrubinas, que se asocia a alta morbimortalidad. Los pacientes que sobreviven presentan un alto porcentaje de parálisis cerebral coreatetósica, oftalmoplejia, hipoacusia neurosensorial, displasia del esmalte dental y retardo mental.

En los últimos años han aumentado los casos de encefalopatía por bilirrubinas por diferentes causas: algunos profesionales creen que esta entidad ha desaparecido, en ocasiones no se realiza el diagnóstico temprano debido al menor tiempo de hospitalización del recién nacido (RN) y los controles del RN en ocasiones son tardíos.

En la consulta de neuropediatría y de seguimiento de los RN y prematuros con alto riesgo neurológico nos ha preocupado el aumento de las secuelas por encefalopatía por bilirrubinas y por este motivo queremos actualizar sobre esta patología, recordando que la prevención es lo más importante y una vez que se presenta, el diagnóstico oportuno, y manejo integral e interdisciplinario va ayudar en parte a mejorar la calidad de vida de estos niños.

La primera publicación sobre hiperbilirrubinemia fue realizada en 1473 por B. Mitlinger; en 1847 Jacques Hervieux describió las alteraciones patológicas en el SNC; en 1904 Schmol utilizó el término de Kernic (ictericia nuclear) para describir los hallazgos post mortem en RN a término como resultado de ictericia grave neonatal. En 1946 Wallerstein publicó el manejo con

exanguino-transfusión; en 1952 Hsia y col reportaron que la mitad de los RN con eritroblastosis fetal y cifras mayores de 30 mg/dl desarrollaron kernícterus; posteriormente se describe esta entidad exclusiva del RN a término con enfermedad hemolítica, que puede presentar clínica de encefalopatía dada por alteraciones de los reflejos del RN, postura en opistótonos, dificultad en la alimentación, hipotonía, llanto agudo, convulsiones y muerte, o los niños que sobreviven pueden presentar retardo en el desarrollo psicomotor, hipocusia neurosensorial, parálisis cerebral (PC), alteraciones visuales, trastornos del desarrollo, y del aprendizaje y retardo mental (RM).

En la década del 50 al 60 se empieza a publicar la presencia de encefalopatía bilirrubínica en RN pretérmino, no solo asociado a hemólisis, sino a otras patologías del prematuro como neumonía, sepsis y se confirma la presencia de bilirrubina no conjugada en ganglios basales; se describe el inicio de los síntomas en forma más tardía que en el RN a término. Rhogan y col (1970) introducen la fototerapia profiláctica; Ostrow en 1990 publica nuevos conceptos en la fisiopatología de las bilirrubinas.

Otras áreas clásicamente alteradas en el SNC son el cerebelo, en especial las células de Purkinje y el hipocampo, que pueden afectar diferentes sitios y ocasionar otros desórdenes como epilepsia, neuropatía auditiva y retardo mental.

El efecto neurotóxico de la bilirrubina en el RN con enfermedad hemolítica lo determina el nivel de bilirrubinas y el tiempo de duración del nivel de bilirrubinas elevado. Se estima la presencia de kernícterus en un 8% en pacientes con niveles de bilirrubina no conjugada de 19 mg a 24 mg/dl, 33% de RN con cifras de bilirrubinas indirecta de 25 a 29 mg/dl y 73% en RN con niveles de bilirrubinas de 30 a 40 mg/dl.

Fisiopatología de la encefalopatía por Hiperbilirrubinemia

La bilirrubina se conjuga en el hígado por la UDPGT soluble en agua y el glucorónido no tóxico; la inmadurez de la UDPGT en el RN se acentúa en los prematuros, junto con el aumento de la hemoglobina serían los responsables de la "ictericia fisiológica del RN"; la bilirrubina no conjugada se une a la albúmina en la san-

¹ Pediatra, Neuropediatra. Profesor titular Neuropediatría Universidad Militar Nueva Granada

gre e ingresa al cerebro cuando la bilirrubina libre no unida a proteínas excede la capacidad de unión en la sangre o cuando otras sustancias como sulfonamidas compiten en los sitios de unión.

La bilirrubina se forma por hemoglobina; y la hemoglobina se convierte a biliverdina hemo oxigenasa, que produce una molécula de monóxido de carbono por varias moléculas de biliverdina para formar la bilirrubina. La bilirrubina no tóxica se cataliza por la biliverdina reductasa a bilirrubina no conjugada, antioxidante natural en niveles bajos y neurotóxico en niveles altos. La bilirrubina libre no conjugada ingresa al cerebro, líquidos intersticiales y líquido cefalorraquídeo y es responsable de la neurotoxicidad. La bilirrubina no conjugada unida a la albumina ingresa al SNC cuando la barrera hematoencefálica está rota o cuando hay aumento de la permeabilidad de la BHE (en el RN pretérmino y la mayoría de los RN a término).

En el SNC la bilirrubina no conjugada inhibe las enzimas mitocondriales y la síntesis del DNA y las proteínas; presenta afinidad por las membranas de fosfolípidos e inhibe la captación de tirosina, necesaria para la transmisión sináptica, alterando la conducción y señales neuroexcitatorias especialmente en el VIII par.

La bilirrubina tiene predilección en el SNC por los globus pálidos, núcleos subtalámicos y núcleos del tallo cerebral oculomotores y auditivos, manifestándose clínicamente con parálisis cerebral distónico-coreoatetósica, hipoacusia neurosensorial, neuropatía auditiva y compromiso visual de leve a severo.

Recientes reportes informan del polimorfismo genético en el gen UDPG transferasa como una mutación *missense* que puede relacionarse con estas diferencias. Esta información aumenta los conocimientos en el grupo de RN con especial susceptibilidad para presentar hiperbilirrubinemia. La información genética será de ayuda para los pacientes que presentan deficiencias hereditarias de bilirrubina UDPG transferasa. Así mismo se están describiendo variaciones en los grupos étnicos y raciales relacionados con niveles de bilirrubinas.

En RN sin hemólisis el nivel de bilirrubinas no es un buen predictor y va a depender de la bilirrubina no conjugada unida a la albumina, de la integridad de la barrera hematoencefálica por inmadurez del prematuro, infección, acidosis, y sepsis. El efecto neurotóxico está determinado por la bilirrubina unida a la albúmina.

Formas clínicas

En RN pretérmino no hay una cifra que pueda considerarse de peligro y los datos son variables; los informa-

dos por Crosse y Yar anotan niveles por encima de 18 mg/dl, Crosse y Obste con niveles mayores de 22 mg/dl, para Koch niveles mayores de 20 mg/dl y los datos de Hugh-Jones y col en 1960, los valores de peligro están por encima de 30 mg/dl.

El cuadro clínico es variable y los síntomas son progresivos en el RN a término con pobre succión, tono muscular fluctuante de hipotonía a tono normal y posteriormente hipertonía, llanto agudo (tonalidad alta), posición de opistótonos, ojos en sol poniente, convulsiones tónicas o clónicas generalizadas y en algunos casos muerte. En el RN a término la encefalopatía puede iniciarse del segundo al quinto día de nacido, y en el RN pretérmino los síntomas se pueden presentar hasta el séptimo día de nacido.

Forma aguda

Fase 1: (dos primeros días) el recién nacido presenta pobre succión, hipotonía variable y cambiante, alteración del estado de conciencia y en algunas ocasiones convulsiones.

Fase 2: (mitad de la primera semana) aumento del tono muscular en músculos extensores con postura de opistótonos y aumento de la temperatura.

Fase 3: (después de la primera semana) hipertonía, y convulsiones.

Forma Crónica

A partir de los primeros meses hasta el año de edad se evidencia hipotonía con hiperreflexia músculo-tendinosa, retardo en el desarrollo psicomotor, y reflejos tónico cervicales presentes. Después del primer año se evidencia trastorno de los movimientos con presencia de movimientos coreoatetósicos distales, distonia, balismo, temblores distales, oftalmoplejia, ojos en sol poniente y se puede evidenciar sordera neurosensorial.

El lactante tiene poco conocimiento para ejercer control sobre sus músculos antagonistas y trata de emplear sus músculos agonistas espásticos para adoptar posturas y movimientos poco funcionales.

La parálisis cerebral coreoatetósica no se instaura de una forma aguda, a partir de los 2 años se debe realizar el diagnóstico y se clasifica semiológicamente de la siguiente forma:

Atetoide

Caracterizada por movimientos involuntarios constantes que desaparecen durante la relajación y sueño. Se

conserva la capacidad normal de movimiento. Se observa tensión voluntaria de una extremidad o varias.

Tipo de tensión: Se puede expresar como una sacudida de la extremidad fuera de la mano del examinador.

Distonía: alteración intermitente de la postura de extremidades, cuello y tronco. No hay contracturas, se conserva el arco de movimiento cuando el paciente está relajado.

Corea: Sacudidas espontáneas de las articulaciones distales, dedos de las manos y de los pies.

Balismo: Movimientos involuntarios en segmentos proximales.

Rigidez: tipo tubo de plomo con resistencia al movimiento pasivo; y tipo rueda dentada con resistencia no continua al movimiento pasivo.

Patologías asociadas a la parálisis cerebral coreatetósica

Problemas de crecimiento: el retardo en el crecimiento puede ser de moderado a severo. Las fallas en el crecimiento pueden ser debidas a factores nutricionales y a alteraciones en los centros hipotálamo-hipófisis que controlan el crecimiento.

Osteopenia: puede ser secundaria a déficit nutricional o poca movilización, ocasionando fracturas patológicas.

Estreñimiento: ocasionado por la falla en la alimentación, poca ingesta de líquidos y requerimientos proteico calóricos.

Vejiga Neurogénica: ocasionada por lesión central.

La neuropatía auditiva puede ser el resultado de excesiva cantidad y duración de la exposición de bilirrubina libre no conjugada, en los diferentes grados de desarrollo neurológico según la edad gestacional.

Epilepsia: una tercera parte de los pacientes presentan crisis de diferentes tipos: generalizadas y focales. En las crisis focales los síntomas ayudan a clasificar e sitio donde se inician las crisis en determinada área del cerebro: Automatismos, alucinaciones, compromiso motor.

Retardo Mental: una tercera parte de los niños presentan moderado o severo compromiso de las funciones intelectuales

Compromiso de la visión: se presenta estrabismo, los pacientes que no se tratan presentan compromiso de la visión que puede interferir en ciertas destrezas visuales como el cálculo de la distancia, ambliopía y disminución de la visión.

La ictericia en RN a término se asocia con un mayor riesgo de presentar autismo y otros trastornos psicológicos del desarrollo; la exposición prolongada a altos niveles de bilirrubinas es neurotóxica.

Diagnóstico

En todo RN con antecedentes de hiperbilirrubinemia, se debe realizar seguimiento y ante la presencia de alteraciones en el desarrollo psicomotor, alteraciones del tono muscular y posturas distónicas o movimientos extrapiramidales independiente de los niveles de bilirrubinas se deben realizar estudios de neuroimágenes y audiológicos.

Diagnóstico de las alteraciones del neurodesarrollo y de la parálisis cerebral coreatetósica.

Cuando hay sospecha de encefalopatía bilirrubínica o antecedentes de hiperbilirrubinemia no conjugada, se deben realizar potenciales auditivos automatizados y/o de estado estable y neuroimágenes.

Las alteraciones en la resonancia magnética cerebral y potenciales auditivos automatizados o de estado estable son de importancia en el RN pretérmino. En la resonancia magnética se evidencia aumento de la intensidad de la señal en los globus pálidos en el T2, atrofia cerebral, o retardo en la mielinización.

Todos los pacientes con alteraciones de bilirrubinas deben ser valorados por oftalmología pediátrica.

Estudios en Japón y USA han demostrado un predictor para disfunción del SNC: son los potenciales auditivos de tallo cerebral mejor que el total de bilirrubina libre que ha presentado el RN en la época neonatal.

Factores de Riesgo

Edad gestacional menor de 38 semanas, hermanos con antecedentes de ictericia neonatal que requirieron manejo con fototerapia, alimentación exclusiva materna e ictericia visible en las primeras 24 horas.

Estrategias de prevención

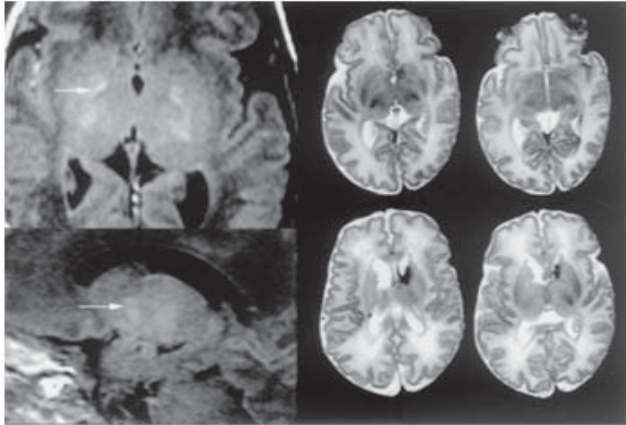
La clave de estas patologías es la prevención: el abordaje sistemático para el manejo de la ictericia puede prevenir la encefalopatía bilirrubínica:

-Definir los niveles de riesgo bajo, intermedio y riesgo alto al egreso del RN y prematuro.

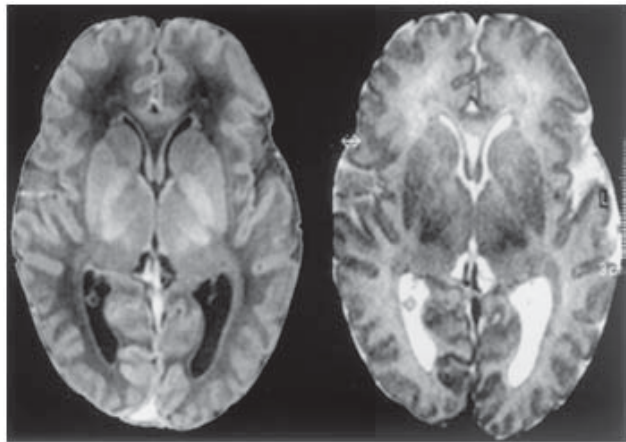
-Toma de bilirrubinas y graficación en nomogramas para determinar riesgo, con una sensibilidad aceptable y baja especificidad de las bilirrubinas como predictor de encefalopatía por hiperbilirrubinemia.

-Manejo oportuno de la hiperbilirrubinemia.

-Identificación de factores clínicos de riesgo asociados a hiperbilirrubinemia.



Aumento de la señal en globus pálido y lenticular bilateral.



Aumento de la hiperintensidad en los globus pallidus.

Manejo

Cuando se diagnostica neuropatía auditiva o hipoacusia neurosensorial es de importancia el diagnóstico temprano e iniciar el manejo adecuado con audífonos o implante coclear.

Los trastornos del neurodesarrollo se deben manejar en forma integral e interdisciplinaria de acuerdo con la patología.

Se ha logrado mejorar las condiciones físicas, emocionales y sociales de los pacientes con PC gracias al diagnóstico y comienzo temprano de los programas de rehabilitación, soportes posturales con manejo integral e interdisciplinario con terapia física, ocupacional, miofuncional, lenguaje, psicología y educación. El uso de medicaciones depende del tipo de alteración semiológica, por ejemplo en caso de coreoatetosis utilización de haloperidol, en caso de distonia, trihexifenidil, benzodiazepinas o baclofeno.

La parálisis cerebral coreoatetósica representa repercusiones a nivel social e individual y su carga asistencial consume parte del gasto destinado a salud en países desarrollados y aunque la magnitud del problema se desconoce en algunos países en desarrollo se puede estimar que este orden, junto con otras enfermedades crónicas o generadoras de discapacidad, representa un gasto considerable del PIB nacional destinado a salud por lo cual su prevención es parte de los programas de salud pública.

Debería motivarnos a realizar un registro nacional y campañas de prevención de secuelas de la encefalopatía por bilirrubinas. Ello en beneficio para nuestro medio, con la creación de una casuística regional y nacional donde se haga énfasis en la detección y manejo precoz de las diferentes dificultades por las que cursan los niños en desarrollo, con base en la permanente captación de pacientes y seguimiento a través de la Consulta de Alto Riesgo Neurológico, parte permanente y necesaria de los servicios médicos de las instituciones hospitalarias pediátricas del país.

Lecturas recomendadas

1. Brow A. kernicterus: Past, present and future. *Neo Review* 2008; 4:33
2. Bryan L. Trends in hospitalizations for neonatal jaundice and kernicterus in USA 1988-2005. *Pediatrics* 2009; 123:524-32.
3. Davidson L, Thilo E. How to make kernicterus a never event. *NeoReviews* 2003; 4: e308-e313.
4. Dennery P. Neonatal hyperbilirrubinemia. *N Eng J Med* 2001; 344:8.
5. Govaert P, Lequin M, Swarte R, Robbin S, De Coo S et als. Changes in globus pallidus with preterm kernicterus. *Pediatrics* 2003; 112:1256-63.
6. Keren R, Bhutani V. PredischARGE risk assessment for severe neonatal hyperbilirrubinemia. *Neoreviews* 2007; 8:e68-e76.
7. Mainburg R, Bech B, Valth M, Moller-Madson B. Neonatal jaundice, autism and other disorders of psychological development. *Pediatrics* 2010; 10:1542-52.
8. Okumura A. Kernicterus in preterm infants. *Pediatrics* 2009; 123:1052-8.
9. Rennie J, Shona B, Murphy H. Neonatal Jaundice: NICE New Guidelines. *BMJ* 2010; 340:2409-13.
10. Suresh G, Clark R. Cost-Effectiveness of strategies that are intended to prevent kernicterus in newborn infants. *Pediatrics* 2004; 114:917-24.
11. Shapira S. Bilirubin toxicity in the developing Nervous System. *Ped Neurol* 2003; 29:410-21.

ENFOQUE DE HIPERAMONEMIA NEONATAL

Sandra Ardila¹

Introducción

La hiperamonemia neonatal es una emergencia médica porque el cerebro en desarrollo es mucho más susceptible a los efectos nocivos del amonio; el retraso en el diagnóstico o en el tratamiento independiente de la etiología, conduce a daño neurológico y potencialmente desenlace fatal, por lo tanto es necesario sospecharlo en todo neonato con alteración del estado de conciencia, sepsis, convulsiones y coma.

Fisiopatología

El amoniaco es un subproducto natural del metabolismo de la síntesis de las proteínas en el cuerpo humano e importante para el equilibrio ácido-base. La fuente primaria para la producción de amoniaco es el metabolismo de las proteínas de los microorganismos del colon, principalmente coliformes y anaerobios ureasa positivos (1).

Los niveles normales de amonio en los recién nacidos prematuros de 50-150 μM , en recién nacidos a término 50-75 μM y <50 μM en los adultos (2).

El amonio se absorbe en la circulación portal y se convierte en el hígado en úrea a través del ciclo de la urea. La biosíntesis de úrea se da en cuatro estadios: transaminación, deaminación oxidativa del glutamato, transporte de amonio y reacción en el ciclo de la úrea.

Del amonio total producido el 80% a 90% se desvía en el ciclo de la úrea y un 10% al 20% es metabolizado por los tejidos periféricos, incluyendo riñón, corazón, cerebro y musculo esquelético (3).

Durante el ejercicio, el amoniaco se produce en el musculo esquelético por la desaminación de la adenosina monofosfato y catabolismo de los aminoácidos. En el cerebro, la eliminación del amoniaco se realiza por medio de difusión y conversión en glutamato y glutamina. Luego de la formación de amonio de la glutamina, el acetoglutarato, puede ser degradado para producir dos moléculas de bicarbonato, disponibles para amortiguar los ácidos producidos por fuentes de alimentación (4).

La capacidad de producción de urea supera con creces la tasa de producción de amonio libre, cualquier aumento en la concentración libre de amonio en la sangre es un reflejo del deterioro de la función de ciclo de la úrea o daño hepatocelular.

La eliminación de úrea se realiza por vía renal, por filtrado en el túbulo proximal; la úrea es reabsorbida por la rama ascendente medular gruesa y se excreta en el túbulo colector medular; cuando se presenta hiperamonemia, el riñón disminuye la producción de amonio y aumenta su excreción (5).

Los signos clínicos de hiperamonemia se producen en concentraciones mayores de 60 $\mu\text{mol/L}$, la alteración en el sistema nervioso central causada por la elevación de las concentraciones de amonio en la sangre, parece reversible cuando los niveles se mantienen por debajo de 200 a 400 $\mu\text{M} / \text{dl}$, sin embargo, el deterioro irreversible puede resultar con niveles superiores a 400 $\mu\text{M} / \text{dl}$ (6).

El exceso de amonio de forma aguda altera la vía de varios aminoácidos, sistemas de neurotransmisores, energía cerebral, síntesis de óxido nítrico, crecimiento axonal, dendrítico, vías de transducción de señales, y puede llevar a un déficit de energía, estrés oxidativo y muerte celular (7). La hiperamonemia aguda activa los receptores de NMDA conduciendo a la excito-toxicidad y muerte celular, los cambios en el metabolismo de la energía y alteraciones en la expresión de proteínas de los astrocitos que afectan regulación del volumen y contribuyen al edema cerebral (8).

La hiperamonemia crónica conduce a respuestas de adaptación en el receptor NMDA y deficiencias en la vía glutamato-óxido nítrico-GMPc, que lleva a alteraciones en la cognición y aprendizaje (9).

Etiología

La hiperamonemia se puede clasificar en 2 grupos : (Tabla 1)

1. Metabólica o primaria causada por defectos de las enzimas del ciclo de la úrea: N-acetilglutamato sintetasa (NAGS), carbamilsulfato sintetasa I (CPS)

¹ Neuropediatra. Universidad Militar Nueva Granada

l), Ornitin transcarbamilasa (OCT), Argininosuccinato sintetasa (AS), argininosuccinato liasa (AL) y arginasa.

Por defectos de transporte intermediario del ciclo de la úrea: lisinuria con intolerancia a proteínas y síndrome de hiperornitinemia-homocitrulinuria-hiperamoniemia (HHH). Por acidemias orgánicas, desórdenes de deficiencia de oxidación de ácidos grasos, defectos de la cadena respiratoria mitocondrial y deficiencia de la piruvato deshidrogenasa (10).

2. Adquirida o secundaria a infecciones, daño sistémico a nivel hepático, renal o gastrointestinal,

encefalopatía hipóxica isquémica, medicamentos y síndrome de Reye (11).

Los defectos del ciclo de la úrea tienen una incidencia que varía de 1 en 3.000 a 1 en 40.000 nacimientos, en EEUU se estima una prevalencia global de 1 en 8.200 nacimientos (12). Seis reacciones enzimáticas componen el ciclo, que se produce en el hígado. Las tres primeras reacciones se encuentran intramitocondriales y el resto citosólicas. Los sustratos enzimáticos son amoníaco, bicarbonato, y aspartato (13).

La biosíntesis de urea inicia con:

1. Carbamoil fosfato sintetasa I: Carbamoil fosfato sintetasa I mitocondrial cataliza la condensación de

Tabla 1. Causas de Hiperamoniemia (6)

Metabólica (Primaria)	Adquirida (Secundaria)
<p>1. Defectos del ciclo de la úrea</p> <ul style="list-style-type: none"> -Deficiencia ornitina transcarbamilasa -Deficiencia de la glutamato N acetil sintetasa. -Deficiencia de la argininosuccinato sintetasa -Deficiencia de la argininosuccinato liasa -Deficiencia de la Arginasa <p>2. Deficiencias orgánicas</p> <ul style="list-style-type: none"> -Acidemia propiónica -Acidemia metilmalónica -Acidemia isovalérica <p>3. Desórdenes por deficiencia en la oxidación de ácidos grasos</p> <ul style="list-style-type: none"> -Deficiencia de la hidroxiacil coenzima A dehidrogenasa de cadena corta -Deficiencia de la coenzima A dehidrogenasa de cadena media -Deficiencia de la carnitina-acil carnitina -Síndrome triple H de deficiencia del transportador de la carnitina <p>4. Intolerancia de laproteína lisinúrica</p> <p>5. Síndrome de hiperinsulinismo-hiperamoniemia</p> <p>6. Defecto de la cadena respiratoria mitocondrial</p> <p>7. Deficiencia de la piruvato deshidrogenasa</p>	<p>1. Infecciones</p> <p><i>Helicobacteri pilori</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Infección del tracto urinario con microorganismo productor de ureasa <p>2. Sistémicas:</p> <p>Hepáticas:</p> <ul style="list-style-type: none"> Falla Hepática Cortocircuito porto-sistémico <p>Gastrointestinales</p> <ul style="list-style-type: none"> Hemorragia Ureterosigmoidostomia <p>Riñón:</p> <ul style="list-style-type: none"> Acidosis renal tubular <p>3. Encefalopatía hipoxica</p> <p>4. Drogas</p> <ul style="list-style-type: none"> Valproato Etanol Rivavirin 5-Fluoracilo <p>5. Síndrome de Reye</p> <p>6. Teprenona</p>

**AVISO
COQUAN
LABORATORIO
SIEGFRIED**

CO₂, amonio y ATP para producir carbamoil fosfato. Solo es activa en presencia del activador N-acetilglutamato que mejora la afinidad de la sintetasa por el ATP.

2. La Carbamoil Fosfato + Ornitina producen Citrulina. L-ornitina transcarbamilasa cataliza la transferencia del grupo carbamoil fosfato a ornitina produciendo citrulina y ortofosfato.
3. La citrulina + aspartato producen arginosuccinato; la arginosuccinato sintetasa une aspartato y citrulina por el grupo amino del aspartato y da el segundo nitrógeno de la úrea, esta reacción necesita ATP.
4. El clivaje de arginosuccinato a arginina y fumarato. El clivaje de la arginosuccinato por la arginosuccinasa hace que haya retención de nitrógeno en la arginina y se libere el esqueleto de aspartato como fumarato, L-malato y oxidación del malato da oxaloacetato. La trasaminación del oxaloacetato por glutamato aminotransferasa forma aspartato.
5. El clivaje de la arginina: realizado por la arginasa hepática libera úrea, ornitina que reingresa a la mitocondria hepática para un nuevo ciclo de la úrea (14).

Clínica

Las manifestaciones clínicas de los desórdenes del ciclo de la úrea pueden ser variadas desde la época de neonato hasta pasar asintomáticos en la sexta década de la vida; los dos defectos enzimáticos más proximales: carbamil-fosfato sintetasa (CPS I) y deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OTC), tienden a presentar mayor riesgo para lesión neurológica aguda y presentación neonatal, en cambio la presentación clínica de la deficiencia de arginasa difiere de la observada en los otros defectos del ciclo de la úrea, caracterizándose por diplejía espástica y cuadriplejía (15).

Los síntomas agudos son anorexia, vómito, letargia, ataxia, asterixis, encefalopatía, hipertensión endocraneana, hipotermia, convulsiones y coma. La taquipnea es el marcador clínico más llamativo. Es frecuente la hepatomegalia y algunas veces, puede palparse abombamiento de las fontanelas, probablemente relacionado con edema cerebral (16).

Los síntomas cuando hay una deficiencia parcial de las enzimas o se presentan después del periodo neonatal son: ataxia, confusión mental, agitación psicomotora, irritabilidad, letargia y somnolencia que pueden progre-

sar al coma; cambios conductuales como hiperactividad, comportamiento, episodios que semejan accidente cerebro vascular, síntomas psiquiátricos, trastornos cognitivos y de aprendizaje (17).

Diagnóstico

El enfoque diagnóstico de la hiperamonemia neonatal se puede realizar de la siguiente forma (18):

1. Síntomas en las primeras 24 horas de vida: si es prematuro puede cursar con hiperamonemia transitoria, de forma leve o severa. La hiperamonemia leve transitoria presenta niveles de amonio hasta el doble de lo normal por lo general asintomática, puede durar aproximadamente de 6-8 semanas. Parece que no tiene importancia clínica, y no hay secuelas neurológicas a largo plazo, se produce por defecto del transporte renal de la ornitina, arginina o deficiencia de la síntesis de ornitina (19).

La hiperamonemia severa transitoria, es menos frecuente, el cuadro clínico es similar al de los pacientes con defectos en la actividad de las enzimas del ciclo de la úrea, presentan muy bajo peso al nacer, se desarrolla durante el curso del tratamiento con síndrome de dificultad respiratoria, presentan letargia que progresa a somnolencia y coma con convulsiones intratables, dificultad respiratoria y muerte. El nivel de amonio en plasma puede ser elevado, tan alto como los que presentan deficiencia del ciclo de la úrea ($> 4000 \mu\text{M} / \text{L}$), con elevación moderada de niveles plasmáticos de glutamina y alanina (20).

La hiperamonemia transitoria del recién nacido puede ser diagnosticada después de excluir errores innatos del metabolismo como defectos del ciclo de la úrea y acidemias orgánicas. Esta diferenciación tiene que ser realizada mediante la medición de aminoácidos en plasma y orina, cetonas en orina, y ácidos orgánicos en orina y actividad enzimática específica (21).

Si la hiperamonemia se presenta en las primeras 24 horas y es un recién nacido a término se deben descartar la acidemias orgánicas y la deficiencia de piruvato decarboxilasa.

Si los síntomas son después de las primeras 24 horas de vida se debe considerar el estudio de amonio sérico, anión GAP, glucosa y cuerpos cetónicos (10). Con base en estos se presentan dos grupos con acidosis:

1. Acidosis láctica congénita con acidurias y acidemias lácticas intensas para lo que se debe solicitar relación lactato/piruvato; si es normal se debe pensar en deficiencia de piruvato deshidrogenasa o de-

ficiencia de piruvato carboxilasa, si la relación es alta se deben descartar trastornos mitocondriales.

2. Acidemias orgánicas para lo cual se solicita cromatografía de ácidos orgánicos en orina y puede ser acidemia propiónica, academia metilamónica, acidemia isovalérica, Deficiencia múltiple de carboxilasa, academia glutárica tipo II.
3. Defectos de la Oxidación de ácidos grasos como la deficiencia de Acil coA deshidrogenasa.

Si no presenta acidosis se debe pensar en trastornos del ciclo de la úrea para lo cual se debe solicitar cromatografía de aminoácidos en plasma para estudiar la citrulina plasmática. Si la citrulina está ausente se debe estudiar el ácido orótico urinario que si se encuentra bajo o ausente es una deficiencia de carbamail fosfato sintetasa (CPS I) y se confirmaría con biopsia hepática. Si el acido orótico se encuentra elevado es una deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OTC) (22).

Si la citrulina plasmática se encuentra normal (6-20 μM) o moderadamente elevada (100-300 μM) y hay presencia de acido argininosuccínico en plasma y orina, el diagnóstico será aciduria argininosuccínica.

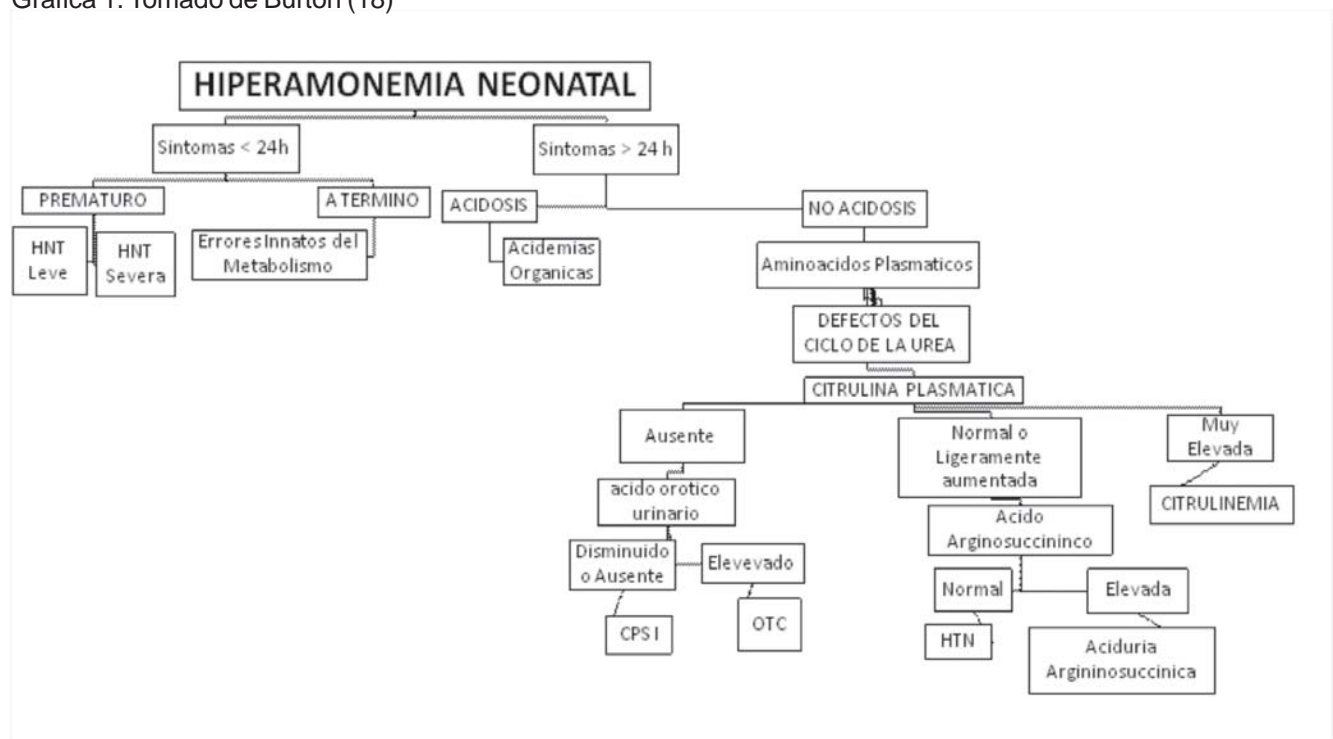
Si hay citrulina plasmática muy elevada (>1000 μM) y no hay ASA es una citrulinemia.(Grafica 1.)

Manejo

1. Nutrición

- El objetivo es limitar la ingesta proteica a las posibilidades anabólicas y evitar el catabolismo.
- Prevenir el déficit de arginina y aminoácidos esenciales. Si el nivel de amonio es superior a 200 $\mu\text{mol/L}$, la ingesta de proteínas debe ser suspendida durante las primeras 24–48 horas. La suspensión no se debe realizar por más tiempo, debido a que esto puede llevar a catabolismo, activando la gluconeogénesis y elevando el nivel de amonio y glutamina disponibles para ingresar al ciclo de la úrea. La ingesta de proteínas normalmente se inicia con aportes entre 0.5–0.7 g/kg/día, realizando aumentos progresivos hasta alcanzar una ingesta de 1.5 g/kg/día
- Suplementación con arginina: en pacientes con alteración del ciclo de la úrea, éste se vuelve un aminoácido esencial debido a que no puede ser sintetizado a la velocidad necesaria para cubrir los requerimientos, usualmente son necesarios 100-170 mg/kg/día (23).

Grafica 1. Tomado de Burton (18)



2. Farmacológico

Manejo agudo de la hiperamonemia:

1. Suspender la vía oral, suspender ingesta de nitrógeno, iniciar infusión de glucosa al 10%.
2. Iniciar infusión con:
 - Hidroclorato de arginina 600 mg/kg (mayores dosis en citrulinemia y arginosuccínica).
 - Benzoato de sodio 250 mg/kg y fenilacetato de sodio 250 mg/kg, diluir en 25-35 cc de DAD 10% pasar en 90 min (24).

Mantenimiento

Continuar infusión de arginina de 0,2-0,8gr/kg de arginina en DAD 10% + electrolitos. El benzoato y fenilacetato de sodio a 250 mg/kg en 24 horas teniendo en cuenta que la dosis de acumulación >750mg/kg/d puede asociarse con toxicidad y comprometer la vida, piridoxina 5m y ácido fólico 0,1 mg parenteral /día (14).

Alertar a neurocirugía por si se requiere un monitor de presión intracraneal si aumenta la presión, alerta al uso de manitol. Si la concentración de amonio aumenta se pasa un nuevo bolo mientras se realiza diálisis.

Diálisis

Factores como la rapidez de remoción de amonio y la condición hemodinámica del paciente se deben tener

en cuenta al elegir la modalidad de diálisis. El inicio de la diálisis se debe realizar con amonio >350 $\mu\text{M/L}$ o aumento de 150 μM cada 2 a 3 horas (25).

Existe hemodiálisis y terapia de reemplazo renal continua, la cual puede eliminar 10 veces más el amonio que la diálisis peritoneal, sin embargo, solo se puede realizar en centros especializados y requiere acceso vascular especial, que puede ser difícil de obtener en la población neonatal, las complicaciones secundarias de la colocación pueden ser trombosis o sangrado.

En los últimos años, el progreso tecnológico en tamaño y exactitud de los dializadores han realizado terapias de hemodiálisis continua, intermitente (CVVHD), hemodiafiltración venovenosa (CVVHDF) y hemofiltración continua venovenosa (CVVH) siendo estas modalidades más adecuadas para el recién nacido (26).

Trasplante

El trasplante hepático ortotópico debe ser considerado como una opción de tratamiento, especialmente en hiperamonemias severas secundarias a trastorno del ciclo de la urea particularmente en CPS I Y OTC (27). Trabajos recientes proponen estrategias neuroprotectoras como el uso de antagonistas de receptores NMDA, inhibidores del óxido nítrico, creatina y acetil-L-carnitina para contrarrestar los efectos tóxicos del amonio (2), la hipotermia, el bloqueo de los receptores NMDA con magnesio y memantina, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), e indometacina para prevenir el desarrollo de amoniaco inducido por el edema cerebral (24).

Referencias

1. Hoffman G, Nyhan W, Zschocke J, et al. Inherited Metabolic Disease. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:69-74.
2. Braissant O, Current concepts in the pathogenesis of urea cycle disorders. *Molecular Genetics and Metabolism* 2010; 100: S3-S12.
3. Filiano J, Neurometabolic Diseases in the Newborn, *Clin Perinatol.* 2006; 33:411-79.
4. Brosnan, M., Brosnan J. Orotic acid excretion and arginine metabolism. *J Nutr.* 2007; 137: 1656S-1661S.
5. Cagnon L, Braissant O, Hyperammonemia-induced toxicity for the developing central nervous system. *Brain research reviews.* 2007;56:183-97.
6. Nermeeen M. Hala M. Amal S, Mabroka D. Hyperammonemia in the Pediatric Emergency Care Setting. *Pediatr Emer Care.* 2010;26: 888-91.
7. L. Hertz, G. Kala, Energy metabolism in brain cells: effects of elevated ammonia concentrations. *Metab. Brain. Dis.* 2007; 22: 199-218.
8. Rodrigo R., Cauli O, Boix J, Mili N, Agusti A et al, Role of NMDA receptors in acute liver failure and ammonia toxicity: therapeutical implications. *Neurochem. Int.* 2009; 55:113-18.
9. Cauli O, Rodrigo R, Llansola M, Montoliu C, Monfort P et al. Glutamatergic and gabaergic neurotransmission and neuronal circuits in hepatic encephalopathy. *Metab.Brain Dis.* 2009; 24:69-80.
10. Summar M. Proceedings of a consensus conference for the management of patients with urea cycle disorders. *J Pediatr,* 2001; 138: S30-S9
11. Paul A. Levy, Inborn Errors of Metabolism: Part 1: Overview, *Pediatr. Rev.* 2009;30:131-8.
12. Brusilow S, Horwich A. Urea cycle enzymes. En: Scriver Ch, Beaudet A, Sly W, Valle D, editores. *The metabolic and molecular bases of inherited disease.* 8th ed. New York: McGraw-Hill Inc. 2001; 2: 1937.
13. Bachmann, C. Mechanisms of hyperammonemia and bacterial, metabolism. *Clin Chem Lab Med.* 2002;40:653-62.

14. Niemi A, Enns G, Pharmacology Review: Sodium Phenylacetate and Sodium Benzoate in the Treatment of Neonatal Hyperammonemia. *NeoReviews*, 2006;7:e486-e495.
15. Mian a, Lee B, Urea-cycle disorders as a paradigm for inborn errors of hepatocyte metabolism, *Trends in Molecular Medicine*. 2002; 8(12):583-9.
16. Paul A. Levy, Inborn Errors of Metabolism: Part 2: Specific Disorders. *Pediatr Rev*. 2009;30:e22-e8.
17. Enns, G. Neurologic damage and neurocognitive dysfunction in urea cycle disorders. *Semin Pediatr Neurol*, 2008; 15:132-9.
18. Burton B, Inborn Errors of Metabolism in Infancy: A Guide to Diagnosis, *Pediatrics* 1998;102:69-1-9.
19. Hwang M, Taek Yu S, Kyun Y. A case of severe transient hyperammonemia in a newborn. *Korean J Pediatr*. 2010;53, (4): 598-602.
20. Karim Z, Szutkowska M, Vernimmen C, et al. The renal handling of NH₃/NH₄⁺ Nephron. *Physiol* 2005;101(4):77-81.
21. Gropman A, Summar M, , Neurological implications of urea cycle disorders, *J Inherit Metab Dis*.2007; 30:865–79.
22. Leonard V, Morris A. Inborn errors of metabolism around time of birth. *Lancet*. 2000;356:583-7.
23. Singh, R.Nutritional management of patients with urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis* 2007;30: 880-7.
24. Auron A., Brophy P, Hyperammonemia in review: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Pediatr Nephrol*, Springer March 2011. DOI 10.1007/s00467-011-1838-5.
25. Mathias R, Kostiner D, Packman S. Hyperammonemia in urea cycle disorders: role of the nephrologist. *Am J Kidney Dis*. 2001; 37: 1069-80.
26. Picca S, Dionisi C, Abeni D, Pastore A, RizzoC, et al.Extracorporeal dialysis in neonatal hyperammonemia:modalities and prognostic indicators, *Pediatr Nephrol* . 2001; 16:862–7.
27. Dhawan A, Mityr R, Hughes R. Hepatocyte transplantation for liver-based metabolic disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2006; 29: 431-5.

ENFOQUE DIAGNÓSTICO DEL RECIÉN NACIDO CON HIPOTONÍA

Liseth Cabarcas¹, Eugenia Espinosa²

Resumen

La hipotonía es un diagnóstico frecuente en el periodo neonatal. Constituye una entidad nosológica de origen y etiología múltiple manifestándose por disminución del tono muscular, aumento del rango de movimiento articular y adopción de posturas anómalas según las descripciones iniciales de Dubowitz. Es una causa frecuente de consulta a neuropediatria y un reto para el diagnóstico definitivo. Se presenta por falla en los sistemas que mantienen el tono debido a lesiones del sistema nervioso central (SNC) o periférico (SNP).

En un paciente con hipotonía luego de descartar enfermedades sistémicas que ocasionan disminución transitoria del tono en el recién nacido (RN) debe iniciarse la búsqueda de la etiología de la hipotonía central o periférica (1). Aunque no existe un algoritmo diagnóstico, los parámetros clínicos nos ayudan a localizar y clasificar la hipotonía en central y periférica y continuar el estudio hacia el diagnóstico etiológico e iniciar el tratamiento específico, con un manejo de rehabilitación y definición del pronóstico.

Palabras clave: hipotonía, recién nacido, sistema nervioso central, sistema nervioso periférico

Introducción

La hipotonía se define como la disminución del tono muscular con compromiso de las extremidades, tronco y musculatura facial. Es diferente al concepto de debilidad que responde a disminución de la fuerza muscular. La hipotonía puede asociarse o no a debilidad muscular y su hallazgo en conjunto permite diferenciar el origen de la hipotonía (2).

El tono se define como la resistencia del músculo al estiramiento pasivo. En la clínica se diferencian dos tipos de tono: fásico, descrito como contracción rápida en respuesta al estiramiento rápido y de alta intensidad (el ejemplo significativo lo representan los reflejos miotendinosos). El tono postural se mide por la respuesta prolongada de los músculos antigravitatorios a un estiramiento de baja intensidad causado por la fuerza de la gravedad. Si el tono postural se encuentra alterado el tronco y extremidades no podrían mantenerse erectos en contra de la gravedad (3,4).

Para mantener el tono se requiere la integridad del SNC y del SNP. La hipotonía puede producirse cuando exis-

te alteración o enfermedad que comprometa cerebro, cerebelo, médula que constituyen el componente central; y la unidad motora, nervios periféricos, placa neuromuscular y músculos forman el componente periférico (3).

Desarrollo y evaluación del tono en el recién nacido

El examen físico del RN debe realizarse en condiciones óptimas teniendo en cuenta periodos de ingesta, alertamiento, monitoreo en la unidad de RN y enfermedades sistémicas subyacentes.

El neonato de 28 semanas presenta resistencia escasa a la manipulación pasiva en las extremidades, permanece durante el reposo en flexión mínima de las extremidades. A las 32 semanas el tono flexor solo en extremidades inferiores, a las 36 semanas predomina el tono flexor en extremidades inferiores y es palpable en las superiores, se forma un ángulo poplíteo de 90 grados e inicia la flexión en codos y el RN a término mantiene tono flexor de las 4 extremidades (5).

En el neonato pretérmino menor de 33 semanas de edad gestacional es normal encontrar hipotonía, su persis-

¹ Residente de Neuropediatria U. Militar Nueva Granada

² Pediatra, Neuropediatra, Profesor titular Neuropediatria U. Militar Nueva Granada

tencia e intensidad durante el crecimiento del niño corresponden a un hallazgo anormal (1,5).

TONO Y POSTURA
28 semanas: Flexión mínima de las extremidades
32 semanas: flexión de las extremidades inferiores en la rodilla y cadera
36 semanas: flexión de las extremidades inferiores adoptando ángulo poplíteo de 90 grados y flexión de codos
Al término: Tono flexor de las cuatro extremidades.

Tabla 1. Desarrollo del Tono del recién nacido. Información tomada de J. Volpe. Neurología del recién nacido. 4ª edición Mc Graw Hill 2000 p.119

El tono se evalúa de forma directa con la inspección de la actitud, postura en reposo y movimientos espontáneos, se debe complementar con maniobras que permiten evaluar la extensibilidad como retorno en flexión que consiste en una respuesta rápida y simétrica de retorno cuando se estiran las extremidades, ángulo de flexión de la muñeca sobre el antebrazo normal de 30 grados, dorsiflexión del pie, ángulo poplíteo normal de 90 grados, abducción de caderas y signo de la bufanda (3,6). Maniobras como respuesta a la tracción, suspensión vertical y horizontal permiten evaluar de forma activa el tono del RN (7).

Respuesta a la tracción

Es la medida más sensible del tono, se realiza prensión por las manos del RN y se tracciona hasta la posición sentada, (pull to sit) luego se evalúa volviendo hacia atrás (back to lying); permite observar el enderezamiento cefálico y tono flexor del cuello, luego de la semana 33 los flexores de cuello consiguen elevar la cabeza. El niño hipotónico deja caer la cabeza hacia atrás sin realizar esfuerzos en sostenerla.

Suspensión vertical

El explorador debe colocar ambas manos en las axilas y levantar al RN hasta colocarlo en posición vertical, la cabeza debe permanecer erecta en la línea media, flexión de rodillas, caderas y tobillos. Se debe apreciar fuerte contracción de los músculos extensores del tronco y extremidades, en un niño hipotónico la cabeza va hacia delante y las extremidades caen.

Suspensión horizontal

Se toma al RN por el abdomen y se suspende en forma horizontal. El RN a término sano hace esfuerzos intermitentes para mantener la cabeza erecta y extremida-

des flexionadas, el niño hipotónico se dobla sobre los brazos del examinador y mantiene las extremidades en extensión (3,7).

La evaluación del RN debe incluir historia clínica completa, factores de riesgo prenatales, exposición a drogas teratogénicas, calidad y cantidad de movimientos in útero, polihidramnios, enfermedades maternas, historia de abortos recurrentes o muertes tempranas, consanguinidad, historia familiar de enfermedades neuromusculares, historia de tres generaciones, historia perinatal presentación podálica o cefálica, complicaciones al nacer, Apgar y adaptación neonatal (8,9).

Además de la evaluación del tono al examen físico se debe buscar deformidades, contracturas y anomalías en el fenotipo, debilidad de la musculatura facial con el cierre parcial de los ojos. El hallazgo de ptosis palpebral y oftalmoplejía sugieren compromiso de placa neuromuscular (miastenia) (9). El examen neurológico debe incluir evaluación del estado de alertamiento, calidad y cantidad de movimientos espontáneos, fuerza, reflejos miotendinosos y reflejos primitivos (10,11).

El RN hipotónico mantiene postura denominada en libro abierto o rana, con abducción de las extremidades inferiores y los brazos se sitúan en extensión a cada lado del cuerpo, durante la tracción ventral la cabeza permanece caída hacia atrás, en la maniobra de suspensión horizontal el neonato adquiere postura de U invertida y en la suspensión vertical la cabeza cae hacia delante y las extremidades permanecen en extensión. La presentación de la hipotonía depende de la severidad, muchos presentan trastorno de succión y compromiso ventilatorio que puede requerir apoyo externo (4,10).

Los fetos hipotónicos in útero pueden nacer con luxación de cadera y/o contracturas de articulaciones o artrogriposis, manifestaciones tempranas de hipotonía y de origen predominantemente periférico o por causas mecánicas que alteran el sistema conjuntivo (bridas amnióticas). (9) El síndrome artrogripótico varía de intensidad desde el pie equino hasta deformidad en flexión en todas las articulaciones de las extremidades (3).



Figura 1. Postura en extensión de 4 extremidades. Recién nacido hipotónico



Figura 2. Postura en «U» invertida. Recién nacido hipotónico

Estrategia diagnóstica: localización de la hipotonía

Luego de descartar causas de origen no neurológico de hipotonía como sepsis, cardiopatías, hipoglucemia, exposición a tóxicos durante el embarazo que mejoran luego de tratamiento específico y oportuno, se debe diferenciar entre hipotonía de origen central o periférico (11,12).

La hipotonía central se origina por lesiones en cerebro, cerebelo y medula espinal (tractos espinales). La hipotonía periférica tiene su origen en estructuras de las motoneuronas del asta anterior de la médula, nervio periférico, unión neuromuscular y músculo. La hipotonía mixta compromete estructuras centrales y periféricas.

En la época de los 80 Dubowitz describió la posibilidad con el examen físico diferenciar entre la hipotonía de origen central y periférico. Estudios de sensibilidad y especificidad han reforzado la existencia de signos clínicos encontrados en el neonato durante la evaluación y anamnesis que permiten diferenciar con certeza la naturaleza central o periférica de la hipotonía. Los signos con mayor especificidad para enfermedad neuromuscular o hipotonía periférica son reducción de movimientos antigravitatorios, disminución de movimientos fetales, polihidramnios y presencia de contracturas. En otros estudios alteraciones en el fenotipo y convulsiones se asocian a hipotonía de origen central; de forma adicional a los signos descritos la ventilación asistida y disminución de reflejos musculotendinosos están a favor de hipotonía de origen periférico (13).

La hipotonía central denominada hipotonía no parálitica o suprasegmentaria se caracteriza por presencia al examen físico de hipotonía con reflejos musculo tendinosos exaltados o normales, los movimientos ante

la manipulación del examinador están presente sugiriendo ausencia de debilidad muscular, postura en tijeras durante la suspensión vertical, fenotipos anormales, malformaciones mayores o menores en órganos, y signos que sugieren compromiso cortical o de tallo como convulsiones, movimientos anormales de los ojos, apnea, y compromiso del estado de alertamiento (12,13). En la tabla 2 se resumen los datos encontrados en la hipotonía de origen central.

La hipotonía de origen periférico denominada hipotonía segmentaria o parálitica por presencia de debilidad muscular, compromete motoneuronas, nervio periférico, unión neuromuscular y músculo. Se caracteriza por debilidad muscular, atrofia y falta de movimientos durante la exploración de reflejos posturales y movimientos antigravitatorios; los reflejos tendinosos están ausentes o deprimidos, fasciculaciones en lengua, estas últimas en asociación con atrofia muscular sugieren un proceso de denervación, otro hallazgo característico es la ausencia de anomalías y malformaciones orgánicas, aunque si la hipotonía tiene presentación in útero el paciente puede tener deformidades articulares y/o artrogriposis; a diferencia de la hipotonía central el estado de alertamiento no está comprometido (12). En la tabla 3 se resumen los aspectos encontrados en hipotonía de origen periférico.

CLAVES PARA RECONOCER HIPOTONÍA DE ORIGEN CENTRAL

- Hallazgos anormales en el fenotipo
- Malformaciones en otros órganos
- Anormalidades de la función cerebral (encefalopatía, convulsiones)
- Movimientos espontáneos y reflejos primitivos persistentes
- Postura en tijeras durante la suspensión vertical
- Reflejos osteotendinosos normales o exaltados

Tabla 2: Hipotonía central

CLAVES PARA RECONOCER HIPOTONÍA DE ORIGEN PERIFÉRICO

- No alteración en el fenotipo
- Movimientos espontáneos y reflejos primitivos disminuidos
- Atrofia muscular
- Reflejos osteotendinosos disminuidos
- Debilidad muscular
- Historia familiar de enfermedad neuromuscular
- Fasciculaciones
- Facies miopática

Tabla 3. Hipotonía periférica

Etiología

Encontrar la causa de la hipotonía requiere de un complejo análisis diagnóstico por la variabilidad etiológica (9,14) sin embargo, una vez se tiene identificado el compromiso de central o periférico se considera iniciar la búsqueda etiológica.

La hipotonía central se observa con mayor frecuencia que la de origen periférico. Los estudios muestran un rango variable entre 66–88% (13,14) y la encefalopatía hipoxico isquémica se considera la causa principal, seguido de alteraciones cromosómicas, malformaciones del SNC y errores innatos del metabolismo (1,13,14).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE HIPOTONÍA DE ORIGEN CENTRAL
Encefalopatía aguda
Trauma al nacer
Encefalopatía hipoxico Isquémica
Hemorragia intracerebral
Encefalopatías crónicas no progresivas
Malformaciones cerebrales
TORCH
Anomalías cromosómicas
Síndrome de Down
Síndrome de Prader Willi
Errores congénitos del metabolismo
Aminoacidopatías y acidurias orgánicas
Trastornos peroxisomales
Deficiencia de maltasa Acida (Enfermedad de Pompe)
Gangliosidosis tipo 1
Lesiones traumáticas de la medula espinal
Hipotonía congénita benigna

Tabla 4: Etiología de la hipotonía de origen central

La hipotonía de origen periférico o paralítica es menos frecuente y se describen rangos entre 15– 30% de neonatos evaluados (13,14). Produce variabilidad de trastornos con origen diferente, el compromiso de motoneurona inferior produce cuadros de atrofia muscular espinal y poliomielitis. El compromiso de nervios periféricos ocasiona neuropatías hereditarias; los trastornos de la unión neuromuscular del RN producen miastenia congénita y botulismo, y el compromiso muscular da origen a miopatías y distrofias musculares.

Los estudios muestran que las causas más frecuentes con diagnóstico definitivo de hipotonía periférica son la atrofia muscular espinal y distrofia miotónica (13,14,15). En la tabla 5 se describen enfermedades que dan origen a hipotonía periférica.

ETIOLOGÍA HIPOTONÍA PERIFÉRICA/ PARALÍTICA
Enfermedad de la motoneurona
Atrofia muscular espinal (Werdnig Hoffman)
Neuropatía periférica
Neuropatía hereditaria sensitivo motora III (Dejerine sotas)
Neuropatía hereditaria sensitivo –autonómica
Neuropatía Hipomielinizante congénita
Desórdenes de la unión neuromuscular
Miastenia neonatal transitoria
Miastenia congénita
Botulismo
Trastornos musculares
Miopatías congénitas
Miopatía nemalínica
Enfermedad del centronuclear
Miopatía miotubular
Miopatías metabólicas
Glucogénesis (Pompe)
Defectos de la oxidación de ácidos grasos
Distrofias musculares
Con compromiso cerebral
Walker - Warburg
Musculo – ojo – cerebro
Merosina (-)
Distrofia muscular con hipoplasia cerebelosa
Sin compromiso cerebral
Merosina (+) (-)

Tabla 5: Etiología de hipotonía de origen periférico

De forma adicional existen trastornos que generan hipotonía de origen mixto que se hace evidente en RN con trastornos medulares, errores congénitos del metabolismo, algunos tipos de distrofias musculares y

miopatías que cursan con lesiones estructurales u otras alteraciones en el SNC (11).

Estrategias diagnósticas

Aunque la etiología de la hipotonía en el RN es amplia, solo una adecuada historia prenatal, perinatal, familiar y examen físico neonatal permiten una aproximación a la localización de la hipotonía y su posible etiología entre el 40% y 60% con valores predictivos positivos del 86% para la hipotonía de origen central (14,15,16); el uso de neuroimágenes, estudios bioquímicos y apoyo con el médico genetista contribuye en un 25% adicional al diagnóstico definitivo, otros estudios de neurofisiología, estudios específicos de genética molecular y biopsia muscular arrojan un 6% adicional del diagnóstico etiológico, estos últimos contribuyen a la etiología de origen periférico (16).

Se deben descartar causas no neurológicas de hipotonía basados en la historia clínica: la evaluación debe incluir hemograma, cultivos sanguíneos, urinario, punción lumbar, electrolitos, glucosa, pruebas de función hepática, renal, gases arteriales o venosos y niveles de amonio sérico (12).

Cuando la clínica sugiere etiología central se debe confirmar como causa más frecuente la encefalopatía hipoxico-isquémica teniendo en cuenta los criterios clínicos, bioquímicos e imagenológicos (17).

El estudio etiológico de la hipotonía de origen central incluye la realización de neuroimágenes; por su bajo costo y accesibilidad de forma temprana se sugiere ultrasonografía transfontanelar; según la clínica se prefiere TAC de cráneo para descartar hemorragias intracraneales y enfermedades del grupo TORCH; la resonancia magnética cerebral, con mayor sensibilidad, contribuye al diagnóstico de malformaciones cerebrales, trastornos de la corteza cerebral, alteraciones del patrón de la mielinización o alteraciones sugestivas de errores innatos del metabolismo. Con frecuencia durante la evaluación de la hipotonía se usan de forma combinada estas técnicas diagnósticas (14,17).

Dentro de los estudios bioquímicos en búsqueda de etiología de origen central se incluyen electrolitos séricos, glicemia, gases venosos y pruebas de función tiroidea (12). Si en la evaluación paraclínica inicial se detecta acidosis metabólica y la hipotonía se inicia de 12 a 24 horas posterior al nacimiento en un neonato inicialmente sano, y se acompaña de síntomas o signos sistémicos o hipotonía mixta sugiere un error innato del metabolismo y deben realizarse pruebas cualitativas y cuantificación de aminoácidos en plasma y ori-

na y ácidos orgánicos en orina (aminoacidopatías y acidurias orgánicas), lactato sérico y piruvato en la sospecha de desórdenes de carbohidratos, trastornos mitocondriales y de betaoxidación, amonio si se sospechan defectos del ciclo de la úrea y perfil de carnitinas; ácidos grasos de cadena larga en la búsqueda de trastornos peroxisomales si el fenotipo es anormal, existe historia familiar compatible o la evolución clínica lo sugiere (12,14).

La evaluación debe incluir examen oftalmológico y valoración por genética, con el fin de ahondar o confirmar con estudios de citogenética convencional trastornos cromosómicos (8,14).

Si los hallazgos del examen clínico sugieren hipotonía de origen periférico se debe realizar historia familiar para determinar antecedentes de distrofias o miopatías; si no se logra un diagnóstico se deben realizar niveles séricos de creatinquinasa, medición de lactato sérico, electromiografía (EMG) y velocidades de neuroconducción (VNC), biopsia muscular y confirmación con tests específicos de genética molecular (8,12,14,17).

El estudio neurofisiológico se recomienda si existe sospecha de un trastorno periférico (13). Las limitaciones técnicas en nuestro país de la electromiografía en etapas iniciales de la vida son evidentes; sin embargo, algunos autores prefieren su uso temprano una vez se tenga clínica de enfermedad neuromuscular teniendo en cuenta que debe ser realizado por personal entrenado y con una adecuada interpretación en las primeras 6 a 8 semanas de vida (18). Si la historia clínica y familiar es compatible con distrofia miotónica se prefiere el estudio de genética molecular (expansión de tripleta) para confirmar la enfermedad, sin requerir estudio neurofisiológico (8,13,14). Para algunos autores la contribución mayor de la EMG y VNC es confirmar el origen periférico de la hipotonía y diferenciar entre un trastorno de la unidad motora vs. neuropatía. (18). Debido a resultados erróneos que puede arrojar en la etapa neonatal y en menores de 24 meses, con hallazgos normales o neuropáticos en entidades con diagnóstico definitivo de origen muscular, la correlación entre el diagnóstico definitivo de enfermedad muscular y el hallazgo en el periodo neonatal por EMG es solo de 10–50%, al contrario, cuando se evalúa la correlación entre los resultados de la EMG compatibles con alteración de la unidad motora o la unión neuromuscular y el diagnóstico definitivo de atrofia muscular o miastenia la correspondencia es del 90–100% (13,19,20,21).

Cuando el resultado de la EMG es normal, no muestra alteraciones de la unidad motora o unión neuromuscular

en un neonato con debilidad muscular la biopsia muscular es incuestionable y debe incluir histopatología, microscopía electrónica y estudio de la cadena mitocondrial (8,19). Ocasionalmente los resultados de la biopsia son insatisfactorios en el periodo neonatal y la concordancia entre la biopsia y la EMG varía entre 40%-76% (14).

La confirmación diagnóstica se realiza con estudios específicos de genética molecular especialmente para atrofia muscular espinal o distrofia miotónica o en paciente con estudios neurofisiológicos normales e hipotonía severa con sospecha de Prader Willi (17,18).

Se han propuesto múltiples algoritmos diagnósticos y se van ampliando a la luz de la aplicación de técnicas diagnósticas especialmente con la contribución de los análisis genéticos y metabólicos (16).

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS PARA EL DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE LA HIPOTONÍA DE ORIGEN CENTRAL
Electrolitos séricos, glucosa, gases venosos, función tiroidea
Neuroimágenes
Valoración por oftalmología
Valoración por genética
Cariotipo (según fenotipo)
Aminoácidos en plasma y orina y ácidos orgánicos
Amonio, ácido láctico/piruvico, ácidos grasos de cadena larga

Tabla 6: exámenes complementarios para diagnóstico de la hipotonía de origen central

Tratamiento y pronóstico

El manejo de la hipotonía del neonato debe ser interdisciplinario con la participación del pediatra, neonatólogo, neuropediatría, genetista y equipo de rehabilitación. El manejo es específico para la entidad nosológica que cause la hipotonía. Para algunas enfer-

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS PARA EL DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE LA HIPOTONÍA DE ORIGEN PERIFÉRICO
Creatinkinasa sérica
Lactato sérico
Electromiografía y velocidades de neuroconducción
Biopsia muscular
Estudio específico de genética molecular

Tabla 7: exámenes complementarios para diagnóstico de la hipotonía de origen periférico

medades neurodegenerativas como hiperglicemia no cetósica, atrofia espinal tipo I, donde la muerte es temprana y la discapacidad marcada debe ampararse según consideraciones éticas para el manejo de soporte de la enfermedad farmacológico, ventilatorio, nutricional, maniobras de resucitación en caso de falla ventilatoria y paro cardíaco (18). En otras entidades con mejor pronóstico de supervivencia se debe establecer un plan de habilitación para disminuir la discapacidad y fomentar la independencia. Según la etiología debe tener manejo por fisioterapia, terapia ocupacional, soporte ventilatorio y alimentación por sonda nasogástrica o de gastrostomía y mantenimiento de un adecuado aporte calórico, manejo del reflujo gastroesofágico, manejo por ortopedia, prevención de escoliosis, prevención de infecciones respiratorias incluyendo vacunación contra influenza y neumococo (12,18).

Las enfermedades con etiología neuromuscular, el requerimiento temprano de soporte ventilatorio e intubación orotraqueal y los trastornos de alimentación prolongados se relacionan con peor pronóstico.

Para el seguimiento de neurodesarrollo la escala Bayley versión III arroja con veracidad información acerca de la evolución del niño entre el primer mes y los 42 meses de vida, valorando el desarrollo motor, lenguaje y cognitivo (11).

BIBLIOGRAFIA

1. R.Erazo-Torricelli. Hipotonía neonatal. *Rev neurol* 2000; 31 (3):252-262.
2. Dubowitz V. The floppy infant, in *clinics in developmental medicine*, vol 76, 2nd ed. London: Spastics International Medical Publications, William Heinemann Medical Book, 1980, Págs. 133-138.
3. G. Fenichel. *Neurología pediátrica clínica*. 5ª edición. Elsevier 2006. Págs 149-169
4. P.Sender, S. Jayawant. Evaluation of the floppy infant. *Current Paediatrics* 2003;13:345-349.
5. J. Volpe. *Neurología del recién nacido*. 4ª edición mc Graw Hill 2000 Págs 119-134
6. J. Bodensteiner. The evaluation of the hypotonic infant. *Seminars in pediatric neurology*.2008; 15:10-20
7. A. Garcia, N. Fejerman, E. Fernandez. *Neurología pediátrica*. 3ª Edición. Panamericana 2007. Págs 146-151
8. A. Prasad, C.prasad. Genetic evaluation of the floppy infant. *Seminars in fetal and neonatal medicine* 2011;16:99-108.
9. Colomer,N. Fejerman, E. Fernandez. *Neurología pediátrica*. 3ª Edición. Buenos Aires. Panamericana 2007. Págs 517-21.
10. I Vasta, M Kinau, S Messina. Can clinical signs identify newborns with neuromuscular disorders? *J Pediatr* 2005;146:73-79.

11. S Harris. Congenital Hypotonia: clinical and developmental assessment. *Developmental medicine and Child Neurology* 2008; 50:889-892.
12. D. Peredo, M.hannibal. Evaluation of hypotonia. *Pediatrics in review*. 2009; 30, e66-e76
13. Richer LP, Shevell MI, et al. Diagnosis profile of neonatal hypotonia: an 11 – year study. *Pediatr Neurol* 2001;25: 32-37.
14. V Laugel, M cosesée, j Matis et al. Diagnosis approach to neonatal hypotonia: retrospective study on 144 neonates. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 517-523
15. K Birdi , A Prasad, C Prasad et al. The floppy infant: retrospective analysisi of clinical experience in a tertiary care facility. *J of Child Neurol* 2005;20:803-808
16. D Paro-Pajan, D Neubauer. Congenital Hypotonia: Is there an Algorithm?. *Journal of child neurology* 2004;19: 439-442.
17. G. Fenichel. Neonatal neurology. 4th edition. Elsevier.2007. Pags. 37-41
18. V.Gowda, J. Parr, S Jayawant. Evaluation of the floppy infant. *Paediatrics and child health* 2007;18: 17-21
19. E Cetin, J.M Cuisset, Tiffreau V. et al. the value of electromyography in the aetiological diagnosis of hypotonia in infants and toddlers. *Annals physical and rehabilitation Medicine*. 2009; 52:546-555.
20. J Russell, AK Afifi, predictive value of electromiography in diagnosis and prognosis of the hypotonic infant. *J Child Neurol* 1992;7:387 – 91
21. M Rabie, J Jossiphov, Y Nevo. Electromyography (EMG) accuracy compared to muscle biopsy in childhood. *J child Neurol* 2007; 22 (7): 803-8

MANEJO DE LA HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR EN EL RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO

Fidias Carreño¹, Eugenia Espinosa²

Introducción

La hemorragia intraventricular (HIV) o hemorragia de la matriz germinal es el tipo más frecuente de hemorragia intracraneal en el período neonatal. Esta entidad representa un gran problema en el recién nacido pretérmino y se continúa presentando en un 20 a 25% de los prematuros menores de 1500 gramos (1), a pesar de avances en las medidas preventivas y prácticas del cuidado y resucitación neonatal.

Adicionalmente el aumento en la supervivencia de los recién nacidos pretérmino presentado en las últimas décadas, es otro factor que incrementa la frecuencia de la HIV.

El pronóstico neurológico está relacionado con la menor edad gestacional, otros factores médicos pueden ser predictores de daño neurológico. La presencia de HIV grado III o IV es el factor con mayor asociación con peor pronóstico, hasta un 75% desarrollan retardo mental o parálisis cerebral (2,3). La mortalidad es mayor en prematuros con HIV grado III y IV.

La extensión real del compromiso neurológico puede no ser evidente en los primeros meses de vida sino hasta muchos años después, por lo que la efectividad de muchas medidas y tratamientos para prevenir y tratar la HIV debe ser evaluada a largo plazo.

Patogénesis

La hemorragia intraventricular-periventricular corresponde a hemorragia que se origina en la matriz germinal subependimaria, adyacente a los ventrículos laterales muy vascularizados. La matriz germinal es fuente de neuroblastos a partir de las 10 semanas de gestación de carácter transitorio con involución alrededor de la semana 32 a 34. La irrigación de la matriz germinal está dada por vasos poco diferenciados, frágiles y sensibles. En el pretérmino esta zona constituye una zona de irrigación arterial terminal siendo vulnerable a la isquemia.

En los niños nacidos a término es raro que ocurra este tipo de hemorragia y al estudiarlos se encuentra que el

sangrado tiene origen en los plexos coroideos y su fisiopatología es diferente.

En la patogénesis de la HIV se conjugan factores intravasculares, vasculares y extravasculares (4,5).

Factores intravasculares: flujo sanguíneo cerebral fluctuante, aumento de la presión venosa cerebral y trastornos de la coagulación.

Factores vasculares: fragilidad, rápido metabolismo oxidativo y localización limítrofe de los vasos de la matriz germinal.

Factores extravasculares: soporte vascular deficiente agravado por deshidratación y sepsis.

El mecanismo causal de la HIV es la ruptura de capilares de la matriz germinal resultante de fluctuaciones en el flujo sanguíneo cerebral como consecuencia de la falta de su regulación cuando hay cambios en la tensión arterial sistémica, situación que se presenta en el prematuro ventilado y sano (4). Los problemas respiratorios que provocan oscilaciones en la presión intratorácica y venosa pueden aumentar la hemorragia (5).

Evidencia reciente sugiere que múltiples factores genéticos pueden aumentar el riesgo de HIV. Estudios clínicos y de laboratorio han mostrado la asociación de mutaciones en genes que codifican para ciertas proteínas de la coagulación (factor V de Leiden, protrombina, apolipo-proteína E4 y E2) y proteínas proinflamatorias (IL-6, factor de necrosis tumoral) (6, 7, 8).

Las principales secuelas son hidrocefalia poshemorrágica (por obstrucción de la reabsorción y circulación de LCR a nivel de las vellosidades aracnoideas, secundaria a la aracnoiditis), lesiones de sustancia blanca (leucomalacia periventricular) y quistes pencefálicos (secundarios a hemorragia intraparenquimatosa) (4). Estos mecanismos explican la aparición de déficit neurológico permanente.

Clasificación

En 1978 Papile y col. elaboraron una clasificación de la hemorragia intracraneal, que aún está vigente (9):

Grado I: Hemorragia de la matriz germinal subependimaria.

¹ Pediatra, Fellow de Neuropediatria UMNG

² Pediatra, Neuropediatra. Coordinadora del posgrado de Neuropediatria, Profesor titular UMNG.

Grado II: Hemorragia de la luz intraventricular sin producir dilatación.

Grado III: Hemorragia intraventricular con dilatación.

Grado IV: Hemorragia intraventricular más infarto hemorrágico parenquimatoso.

Manifestaciones clínicas

La HIV sucede en el primer día de vida posnatal en el 50% de los casos y dentro de los primeros 4 días en el 90% de los casos (10).

La presentación clínica ha sido dividida en tres síndromes que se describen a continuación (11, 12, 13):

La forma *catastrófica* inicia de forma aguda en las primeras 12-24h, con convulsiones estupor o coma, alteraciones respiratorias y postura de descerebración; fontanela abombada, hipotensión, disminución del hematocrito, acidosis metabólica, alteraciones en electrolitos y glicemia.

La forma lenta *progresiva o saltatoria* tiene un curso más sutil, se presenta con alteración del nivel de conciencia, disminución de los movimientos espontáneos y provocados, hipotonía, alteración de los movimientos extraoculares y patrón respiratorio. Los signos clínicos evolucionan a lo largo de varias horas y luego desaparecen, para reaparecer al cabo de un tiempo

La forma *silente* es asintomática y usualmente el diagnóstico se establece por estudios de neuroimágenes (10). Pueden presentar leve disminución del hematocrito.

Diagnóstico

La ecografía transfontanelar es el procedimiento de elección en el diagnóstico de HIV. Se puede realizar en forma portátil, sin anestesia, no produce radiación, tiene alta sensibilidad y especificidad; es observador dependiente.

La Academia Americana de Neurología en el Comité de Consenso "Parámetros Prácticos para Neuroimágenes en el Neonato", publicado en *Neurology* en el 2002, recomienda el tamizaje con ecografía craneal en todos los neonatos con menos de 30 semanas de edad gestacional, a los 7 a 14 días de vida (para detectar HIV) y debería ser repetido a las 36 a 40 semanas de edad postmenstrual (para evidenciar leucomalacia periventricular o ventriculomegalia) (14). En algunas instituciones la primera ecografía craneal se realiza en las primeras 48 a 72 horas.

En los recién nacidos que han presentado HIV se recomiendan ecografías seriadas una vez a la semana, hasta

la resolución de la hemorragia y para observar el curso de una hidrocefalia.

La Resonancia Magnética Cerebral (RMC) es mejor que la ecografía para detectar lesiones hemorrágicas, alteraciones de la sustancia blanca y quistes; tiene mayor valor pronóstico a largo plazo. La RMC está indicada en recién nacidos pretérmino una vez estén estables e idealmente después de las 40 semanas de edad postmenstrual (1, 11).

La tomografía axial computarizada puede ser útil en el diagnóstico por requerir menor tiempo de realización en pacientes críticos y por la no disponibilidad de RM en algunos centros, sin embargo, su desventaja es la cantidad de radiación que recibe el recién nacido pretérmino (11, 12).

Tratamiento

Las alteraciones neurológicas residuales que presentan los pacientes con HIV han estimulado la realización de múltiples estudios, sobre estrategias de prevención y tratamiento, en las últimas décadas.

Intervenciones prenatales

El objetivo a corto plazo es reducir los casos de HIV grado III y IV que son los que se asocian a un peor pronóstico neurológico. Debido a que hasta un 50% de los casos de HIV ocurre en las primeras 6 a 12 horas de vida, las medidas de prevención prenatal e intraparto tienen importancia.

- Prevenir parto pretérmino: Debido a que los recién nacidos pretérmino se asocian a mayor riesgo de HIV grado III y IV (independientemente si tienen peso bajo o adecuado para la edad gestacional) esta estrategia puede reducir la morbilidad y mortalidad. Medidas como utilización de medicamentos tocolíticos, prevenir y tratar vaginosis bacterianas han demostrado ser útiles (15). En nuestro medio, múltiples factores socioeconómicos asociados al parto pretérmino son inevitables.
- Corticosteroides antenatales: Son asociados a disminución de la incidencia, mortalidad y morbilidad de la HIV en pretérmino. Aunque el tratamiento completo con corticosteroides es de mayor beneficio, un tratamiento incompleto puede ser benéfico (16).

Intervenciones intraparto

Varios estudios han asociado el trabajo de parto especialmente cuando es mayor a 12 horas de duración a un mayor riesgo de HIV en recién nacidos pretérmino (16, 17). Se presume que esto se debe a aumentos transitorios en la presión venosa cerebral.

Intervenciones postnatales

- **Fenobarbital:** Se cree que estabiliza la presión arterial, flujo sanguíneo cerebral y protege contra el daño de los radicales libres cuando se produce reperusión. Sin embargo, un metanálisis incluyó 10 estudios controlados, no mostró diferencias en la prevención de la HIV en pacientes tratados con fenobarbital. Por lo tanto la administración posnatal del fenobarbital no puede recomendarse como profilaxis para prevenir la HIV en recién nacidos pretérmino y se asocia con una mayor necesidad de asistencia respiratoria mecánica (18, 19).
- **Indometacina:** Se considera que la Indometacina puede prevenir la HIV favoreciendo la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral en situaciones de estrés (hipertensión, asfixia, hipercapnia). Estudios han mostrado que la administración de Indometacina en las primeras 12 a 24 horas de vida reduce significativamente la frecuencia de HIV (20). Sin embargo, esta disminución del riesgo de HIV no se refleja en una disminución de alteraciones neurológicas a largo plazo (ej. Parálisis cerebral, retraso psicomotor, etc). No se recomienda la administración profiláctica de Indometacina para prevenir la HIV (20).
- **Ibuprofeno:** Resultados de experimentos en animales han sugerido que el ibuprofeno favorece la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral. Sin embargo, un metanálisis se encontró que tiene un efecto similar a Indometacina en cuanto al cierre del ductus arterioso pero no disminuye la incidencia de HIV (21, 22).
- **Factor VII activado:** El factor VII recombinante activado se ha utilizado como agente hemostático en pacientes con hemofilia. Diversos estudios sugieren que el factor VII puede ser efectivo en la prevención de hemorragia en distintas situaciones, en recién nacidos. Por lo tanto se ha propuesto al factor VII como un potencial tratamiento de la HIV, sin embargo aún faltan estudios que demuestren su efectividad (1, 23).
- **Los estudios para otros tratamientos postnatales** como pancuronio, morfina, vitamina E y etamsilato, se realizaron hace ya muchos años y no demostraron utilidad en la prevención de HIV severa o sus secuelas neurológicas (24, 25, 26, 27).

Referencias

1. McCrea H, Ment L. Diagnosis, management, and postnatal prevention of intraventricular hemorrhage in preterm neonate. *Clin Perinatol* 2008; 35: 777-92.
2. Morris B, Smith K, Swank P, et al. Patterns of physical and neurologic development in preterm children. *J Perinatol* 2002; 22: 31-6.
3. Vollmer B, Royh S, Baudin J, et al. Predictors of long-term outcome in very preterm infants: gestational age versus neonatal cranial ultrasound. *Pediatrics* 2003; 112: 1108-14.
4. Roland E, Hill A. Germinal matrix intraventricular hemorrhage in the premature newborn: management and outcome. *Neurol Clin North Am* 2003; 21: 833-51.
5. Boyland G, Young K, Panerai R, Evans D. Dynamic cerebral autoregulation in sick newborn infants. *Pediatr Res* 2000; 28: 12-7.
6. Gopel W, Gortner L, Kohlmann T. Low prevalence of large intraventricular haemorrhage in very low birthweight infants carrying the factor V Leiden of prothrombin G20210A mutation. *Acta Paediatr* 2001; 90: 1021-4.
7. Petaaja J, Hiltunen L, Fellman V. Increased risk of intraventricular hemorrhage in preterm infants with thrombophilia. *Pediatr Res* 2001; 49: 643-6.
8. Woo D, Sauerbeck L, Kissela B, et al. Genetical and environmental risk factors for intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2002; 33: 1190-5.
9. Volpe J. Intracranial hemorrhage: germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the premature infant. In: Volpe JJ. *Neurology of the newborn*, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2008.
10. Bassan H. Intracranial hemorrhage in the preterm infant: understanding it, preventing it. *Clin Perinatol* 2009; 36: 737-62.
11. Owens R. Intraventricular hemorrhage in the premature neonate. *Neonatal Netw* 2005; 24: 55-71.
12. Legido A, Valencia I, Katsetos C. Accidentes vasculares encefálicos en neonatos pretérmino. *Rev Neurol* 2006; 42 (3): s23-38.
13. Hemorragia intraventricular en el recién nacido prematuro. *Rev Neurol* 2003; 36: 272-4.
14. Ment L, Bada H, Barnes P, Grant P, et al. Practice parameters neuroimaging of the neonate: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2002; 58: 1726-38.
15. Hagberg H, Wennerholm U, Savman K. Sequelae of chorioamnionitis. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 301-6.
16. Harding J, Pang J, Knight D, Liggins G. Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 131-9.
17. Shaver D, Bada H, Korones S, et al. Early and late intraventricular hemorrhage: the role of obstetric factors. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 831.
18. Whitelaw A, Odd D. Postnatal phenobarbital for the prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD001691.
19. Felderhoff-Mueser U, Buhner Ch. Clinical measures to preserve cerebral integrity in preterm infants. *Early Human Development* 2005; 81: 237-44.
20. Fowlie P, Davis P. Prophylactic indomethacin for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child, Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: F464-66.
21. Aranda J, Thomas R. Systematic review: intravenous Ibuprofen in preterm newborns. *Semin Perinatol* 2006; 30:114-20.
22. Dani C, Bertini G, Pezatti M, Poggio Ch, et al. Prophylactic Ibuprofen for the prevention of intraventricular hemorrhage among preterm infants: A multicenter, randomized study. *Pediatrics* 2005;115: 1529-35
23. Robertson J. Prevention of intraventricular haemorrhage: a role for recombinant activated factor VII? *J Paediatr Child Health* 2006; 42:325-31.
24. Whitelaw A. Intraventricular haemorrhage and posthaemorrhagic hydrocephalus: pathogenesis, prevention and future interventions. *Semin Neonatol* 2001; 6:135-46.
25. Perlman J. Morphine, hypotension, and intraventricular hemorrhage in the ventilated preterm neonate. *Pediatrics* 2005; 115: 1416-8.

SUEÑO EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

Juan David Ramos¹
Milton David Herrera²

Resumen

El sueño es el eslabón entre el equilibrio fisiológico sistémico y el cerebral. Las alteraciones en tiempo, arquitectura y efectividad del sueño que experimentan los pacientes de la Unidad de Cuidado Intensivo (UCI) ya sea desde la etapa neonatal, o en el estado pediátrico o el adulto tienen efectos reconocidos sobre la cognición, la inmunidad, los sistemas cardiovascular, respiratorio y la respuesta al estrés.

La evaluación del sueño en UCI utiliza métodos observacionales y registros de polisomnografía o electroencefalograma (EEG) continuos. Las dificultades intrínsecas de la evaluación en UCI se observan en la limitada cantidad de pacientes y en los estudios en su mayoría realizados en población adulta. Son pocos los estudios clínicos realizados en pediatría. El reconocimiento de trastornos previos o adquiridos en UCI, como trastornos del sueño de movimientos oculares rápidos (REM), narcolepsia, trastornos de movimiento relacionados con el sueño entre otros y de los factores ambientales o médicos como el ruido, la luz, la enfermedad aguda, el dolor o los medicamentos, que pueden interferir con la fisiología del sueño, hacen parte fundamental del abordaje integral del paciente crítico.

Introducción

El paciente crítico requiere un abordaje integral con herramientas que le permitan afrontar la patología aguda que lo llevó a riesgo vital. El sueño es un estado fundamental que permite la regulación fisiológica, incluyendo la respuesta al estrés. Múltiples estudios en adultos demuestran que el sueño del paciente crítico se encuentra severamente fragmentado, con niveles de privación de hasta el 24% y con alteración de ciclos luz-oscuridad (1,2). Hasta 38.5% de los pacientes que ingresaron a UCI refieren no haber dormido las primeras 48 horas y el 40% de ellos presentaban despertares en medio de la noche (3). Por lo cual es fundamental reconocer las variables asociadas, los trastornos y su manejo.

Monitorización de sueño en UCI

La monitorización de sueño en UCI ha pasado por múltiples etapas desde estudios con valoraciones observacionales, a EEG continuo, hasta polisomnografía (2,4). Existe una gran dificultad para la realización de la polisomnografía por la baja disponibilidad de equipos portátiles, costos y pobre factibilidad de uso rutinario en UCI (5). La monitorización de sueño tiene que evaluar variables de cantidad y calidad de sueño, con especificaciones técnicas que sigan las recomendaciones de la Academia Americana de Sueño (6). Dentro la lectura de los estudios es fundamental tener en cuenta múltiples interferencias eléctricas y artificios por monitoreo en UCI. Además, de cambios de encefalopatía en diferentes patologías críticas y dificultad de evaluación de atonía en sueño REM (4). El uso de polisomnografía en pacientes en falla ventilatoria permite reconocer patologías previas como síndrome de hipopnea-apnea del sueño que pueden ser fundamentales en el manejo ventilatorio (7).

Otros estudios, como la actigrafía, que realiza una monitorización continua de los eventos de sueño y actividad del paciente y el índice bioespectral, que consiste en un análisis cuantitativo del EEG realizada cuando el paciente se encuentra en sedación profunda, pueden ser útiles en la evaluación de ciclos actividad-descanso (4). Beecroft y colaboradores (5) realizaron un estudio observacional en 12 adultos en estado crítico, donde comparaban la utilidad de la actigrafía y métodos observacionales por enfermería con la polisomnografía.

Encontraron una correlación menor del 65% entre la actigrafía y la polisomnografía, mientras que la observación por enfermería no logró detectar los despertares de los pacientes, así como el tiempo total y la eficiencia del sueño. La sensibilidad para detección de trastornos del sueño con la actigrafía es del 44% y especificidad del 86%, tomada en modo de alto umbral para detección de movimiento; esta última mejora si se realiza en modo de bajo umbral, llegando hasta un 95% de especificidad (5).

¹ Residente III Neuropediatría Universidad Nacional de Colombia
² Interno especial Neuropediatría Universidad Nacional de Colombia

Factores que afectan el sueño en UCI

Existen factores ambientales y factores intrínsecos al paciente que influyen en el sueño como lo son:

Factores ambientales:

- Nivel de ruido: Las alarmas de monitor, el ventilador y la conversación de personal son las fuentes de sonido en UCI. Diferentes estudios han documentado niveles de intensidad 43- 53 dB con picos de hasta 53 a 80 dB (1, 8, 9, 27, 28). En las correlaciones electrofisiológicas, hasta el 20% de microdespertares y despertares son atribuibles al ruido y solo un 7% a las actividades de cuidado del paciente.
- Perdida de ciclo luz-oscuridad: en la noche el promedio de intensidad de luz en UCI está entre 5 a 1400 Lux. La alteración de estos ciclos altera el ciclo circadiano y la síntesis de melatonina (1,2).
- Actividades de cuidado: dentro de las cuales están la toma de signos vitales, las punciones venosas y pruebas diagnósticas.

Enfermedad aguda

Aproximadamente 17 estudios (2) realizados en sueño en adultos, muestran que las patologías asociadas a los trastornos del sueño en pacientes en UCI son: falla ventilatoria, quemaduras severas, infarto agudo de miocardio, cáncer y pacientes quirúrgicos. Esto lleva a diferentes fenómenos del sueño, dentro de los cuales se encuentra la disminución del tiempo total de sueño (en su mayoría en pacientes con falla ventilatoria), disminución del tiempo en sueño profundo y sueño REM, e incremento de la latencia del sueño así como fragmentación del sueño (1, 2, 10, 11,12) Factores como el dolor, estrés psicosocial y la pérdida de actividad física, favorecen las alteraciones de sueño en estos pacientes. Escalas de severidad de paciente crítico como la APACHE se han correlacionado con mayores alteraciones de sueño (13).

Específicamente en el caso de pacientes con sepsis, se encontró un incremento del sueño No REM y disminución de REM. Estos hallazgos se han explicado por el aumento de citoquinas que promueven el sueño como el factor de necrosis tumoral (TNF) e interleucina (IL) 1 Beta. El patrón de EEG es encefalopático y se ha registrado disminución de la síntesis de melatonina. (1,4)

En modelos animales y en algunas series de casos realizadas en UCI, se ha utilizado melatonina como sedación y modulación de sueño. Se ha descrito que puede tener un efecto antioxidante, benéfico para los pacientes en sepsis (14).

Medicamentos

Dentro de los medicamentos más frecuentemente utilizados en UCI están: los opiodes, que disminuyen el sueño REM y aumenta tiempo de estadio N-I y los microdespertares. Las benzodizepinas producen un incremento inicial de sueño profundo por dos horas, seguido de disminución del sueño profundo. Las benzodiazepinas, los opiáceos y los anti psicóticos disminuyen el tiempo de sueño REM, con rebote después de su suspensión. (1,2,15,16) No hay cambios en el tiempo de sueño o fragmentación de sueño documentada en pacientes con relajación muscular (17).

La suspensión abrupta de estos medicamentos y otros (beta dos y alfa agonistas), es otro factor que altera el sueño (1).

Es fundamental reconocer que la sedación tiene diferencias fisiológicas fundamentales con el sueño normal, como lo son la persistencia de liberación de noradrenalina del locus ceruleus, cambios en respuesta a estímulos externos y progresión eléctrica del sueño (15).

La dexmetomedina es un alfa dos agonista que inhibe la liberación de noradrenalina del locus ceruleus. Por lo cual mejora el sueño N-III. Se utiliza como sedación de corta duración de gran utilidad en posoperatorios (1).

Ventilación mecánica

Dentro de los factores asociados a ventilador están el desacople ventilatorio, el modo ventilatorio, la sensación del tubo endotraqueal y el rango de frecuencia que puede cambiar durante el sueño No REM (1,4). En un estudio realizado con 11 adultos comparando modos ventilatorios, se encontró que existe mayor fragmentación del sueño en pacientes con ventilación con presión soporte que en modo asistido controlado ($p=0.02$). En pacientes con falla cardiaca la ventilación con presión soporte se asocia a apneas y fragmentación del sueño (18). Un estudio similar, realizado con 20 pacientes en falla ventilatoria por patología respiratoria, se observó mejor arquitectura de sueño en ventilación en modo asistido controlado (19).

Efectos de la alteración del sueño en UCI

El sueño es un eslabón que facilita y permite el equilibrio biológico de diferentes funciones orgánicas. A continuación se describen algunas de las alteraciones propuestas y evidencias de la privación de sueño en UCI. (20).

Sistema inmune

Estudios realizados en pacientes sanos a quienes les interrumpen el ciclo de sueño, se ha demostrado disminución en la respuesta celular con disminución del número y función de células *natural killer* (NK) y disminución en la producción de IL 2. En algunos estudios en animales, la privación sostenida de sueño ha aumentado el riesgo de bacteremia, aumento en los niveles de complemento C3, Ig M, FNT, IL-6 y proteína C reactiva con disminución de número total de leucocitos y linfocitos (10). La IL-6 se ha asociado con disminución de la tolerancia al dolor (10,20).

Cambios en el sistema endocrinológico y metabolismo

Los datos se basan en estudios en pacientes sanos bajo privación de sueño, quienes presentan un aumento de norepinefrina, tirotrópina, cortisol, disminución de la hormona crecimiento y disminución de sensibilidad a la insulina (10). Se produce reducción de la temperatura corporal a pesar de aumento del gasto de energía (20). Se ha reportado también aumento del consumo de comida con elevación de Ghrelina y disminución de Leptina, que aumentan las variables asociadas a Diabetes mellitus tipo 2. (20)

Sistema cardiovascular

Se encuentra aumento de actividad simpática y disminución de la actividad parasimpática, además aumento en la frecuencia de despertares que se correlacionan con la liberación de catecolaminas, con subsecuente elevación de la tensión arterial (20).

Control respiratorio y mecánica pulmonar

La privación de sueño puede alterar la sensibilidad a los quimiorreceptores a la hipercapnia y a la hipoxemia. En pacientes sanos se ha encontrado reducción en la función de músculos respiratorios, sin alteración del volumen espiratorio forzado en un segundo y capacidad vital forzada (10).

Neurológicos

Existe una correlación de la alteración de sueño con la presencia de delirium o síndrome de UCI: hasta 31% de los pacientes sufren de delirio (10). Además la alteración del sueño se ha relacionado con hiperalgesia y ansiedad (20) lo que en la UCI puede interpretarse como un nuevo proceso patológico o comportamiento derivado de narcóticos (10). En pacientes con privación de sueño se facilita la aparición de crisis epilépticas y descargas epileptiformes interictales, lo que sugiere que el sueño ayuda al equilibrio del fenómeno excitatorio-inhibitorio cortical (10). En evaluaciones neuropsicológicas posteriores a estancia en UCI se describe irritabilidad, pérdida de memoria a corto plazo y disminución de la atención selectiva y alteraciones de coordinación.

Trastornos del sueño en UCI (21)

Los pacientes en UCI pueden empeorar el patrón de sueño o producir un trastorno de sueño por múltiples factores. El tiempo total de sueño en 24 horas es similar, sin embargo, la arquitectura del sueño se modifica en comparación con pacientes no hospitalizados. En diferentes estudios en pacientes adultos, se observa que hasta el 50% del sueño se realiza en horas del día (20). Los estadios N-I y N-II representan el mayor porcentaje del sueño. Por lo tanto la cantidad de sueño N-III y REM se encuentra disminuido. Los despertares y microdespertares son frecuentes y generan fragmentación de sueño. La recuperación del patrón de sueño previo puede durar hasta 9 días (20).

Parasomnias

Las parasomnias en UCI son de difícil diagnóstico por la sedación, limitación propia, la enfermedad de base y el alto riesgo de psicosis.

Desorden del comportamiento del sueño REM

Se caracteriza por la pérdida de atonía durante el sueño REM. En pacientes en UCI se han relacionado comportamientos como golpear, patear, gritar, hablar y correr. Se presentan principalmente después de media noche, en hombres mayores de 50 años. Medicamentos como los beta-adrenérgicos, analgésicos como el tramadol, la suspensión de las benzodiazepinas o la intoxicación por alcohol pueden facilitarlos. La primera línea de manejo es el clonazepam efectivo en el 90% de los casos, como segunda línea se recomienda el uso de melatonina y pramipex.

Pesadillas

Están relacionadas con estrés postraumático o desorden de estrés agudo. En pacientes en UCI este tipo de trastorno es muy frecuente por lo que se espera alta incidencia de pesadillas, que pueden atribuirse a delirium. Se ha encontrado que esta condición es el efecto adverso más frecuente además de ansiedad, dolor y dificultad respiratoria. Las pesadillas pueden ser producidas por hipnóticos, beta-adrenérgicos, dopaminérgicos, colinérgicos, inhibidores de la recaptación de serotonina y anfetaminas. Se maneja con relajación e higiene del sueño.

Trastornos del ciclo circadiano

En los trastornos del ciclo circadiano podemos encontrar principalmente el síndrome de fase retrasada o adelantada de sueño llamado Jet Lag. En la UCI podemos encontrar cualquiera de estos trastornos, ya sea por cambios en el ambiente como por la misma enfermedad. En estos pacientes se pierde el ritmo circadiano alrededor del quinto día de ingreso. Se ha demostrado que el control ventilatorio con presión positiva puede disminuir el estado de alertamiento, aumentando todos los estados de sueño.

Trastornos del movimiento relacionados con el sueño

Se caracterizan por movimientos estereotipados, poco complejos que se producen en el sueño y no se relacionan con otros trastornos primarios. Los principales desórdenes en pacientes de UCI son el síndrome de piernas inquietas, el movimiento periódico de las piernas, calambres en piernas, bruxismo y movimiento rítmico relacionado con el sueño.

Síndrome de piernas inquietas

Al parecer la estancia en UCI aumenta su presentación debido a coexistencia de ferropenia, uremia, algunos medicamentos y la inmovilización prolongada. Entre los medicamentos de elección para el manejo se encuentran agonistas dopa, anticonvulsivantes, opioides y benzodiacepinas.

Calambres de las piernas relacionados con el sueño

Se presenta en el síndrome de motoneurona inferior, hipotiroidismo, hipoadrenalismo, uremia, enfermedad hepática terminal, hipovolemia hiponatrémica o como reacción adversa a beta-adrenérgicos, estatinas y diuréticos.

Narcolepsia

Los pacientes con narcolepsia en UCI poseen alto riesgo de presentar estatus catapléxico debido a diferentes medicamentos usados en la unidad, como son los antagonistas alfa1-adrenérgicos y dopamina D2/3 agonista. Es de importancia reconocer esta condición, porque el estatus catapléxico puede confundirse con alteración del estado de conciencia.

Inestabilidad vía aérea superior y control respiratorio (1,4, 21)

Se caracteriza por el colapso de la vía aérea superior durante la inspiración o la espiración, principalmente en pacientes con alteraciones esqueléticas o anomalías anatómicas como retrognatía, obstrucción nasal, paladar arqueado alto y estrecho y principalmente los pacientes obesos. Además las medicaciones usadas en UCI pueden alterar el tono de la vía aérea superior, lo que predispone a su oclusión. La disminución en el óxido nítrico lleva a un aumento en la respuesta ventilatoria y de la actividad simpática.

Sueño en unidad de cuidados intensivos neonatal

El neonato a término durante un 70% de las 24 horas duerme, periodo que permite la maduración y organización cerebral para un proceso de neurodesarrollo adecuado. Las alteraciones de sueño propias en UCI, también se ven los neonatos. Muy pocos estudios describen estas alteraciones, en su gran mayoría con escalas comportamentales las de Prechtl o Brazelton (22).

Múltiples factores ambientales, médicos y de cuidado influyen en los ciclos de sueño. Los ciclos de sueño-vigilia son cortos, de 40 minutos en prematuros (27-30 semanas), hasta de 50 a 70 minutos en neonatos a término. Se describe que al final del primer mes de vida posnatal se inicia el reconocimiento de luz-oscuridad. Sin embargo, desde etapas prenatales hay cambios en la actividad motora relacionada con la actividad de sueño-vigilia materno. Esa transición a ciclos circadianos es muy importante durante este primer mes (22).

Se han descrito alteraciones en la termorregulación y alteraciones de plasticidad neuronal con privación de sueño en modelos animales. Hoppenbrouwers y colaboradores realizaron el seguimiento de 193 neonatos pretérmino con una edad gestacional promedio de 30.5 semanas, 88 neonatos a término sanos, 51 neonatos con apnea y 59 con síndrome de muerte súbita del lactante. Describe que pacientes que tuvieron ventilación

mecánica en la unidad de cuidado intensivo neonatal (UCIN), tienen alteración de la arquitectura del sueño, con aumento del tiempo de sueño activo con relación al sueño tranquilo ($p < 0.001$). No hay correlación con la administración de corticoides, ni prenatal ni posnatal (23).

Dentro las estrategias para un manejo integral del neonato que permiten un ambiente adecuado para el sueño está el programa canguro y el programa de evaluación y cuidado de desarrollo individualizado neonatal (NIDCAP) (22). El plan canguro es fundamental en la regulación de sueño del bebé. Se ha demostrado aumento del porcentaje de sueño tranquilo en neonatos que sigue este plan. El programa NIDCAP se basa en el ciclo observación –recomendación en cuidado en UCIN. Dentro de las estrategias están el control de ruido con cierre de puertas, disminución de volumen de alarmas; cubrir las incubadoras de la luz y establecer ciclos de luz-oscuridad; cambios posición, succión no nutritiva y actividades médicas y de cuidado con correlación con ciclos de sueño-vigilia.

Ariagno en 1997 no demostró la utilidad del cuidado neonatal en la cantidad de sueño evaluado a través de EEG (24). Sin embargo, Bertelle en un estudio realizado a 33 pretérminos con edad promedio de 29.5 semanas de edad posconcepcional sin soporte ventilatorio, evaluó durante 180 minutos las herramientas de cuidado del desarrollo neonatal, midiendo el sueño a través de polisomnografía. Este autor encontró mayor cantidad de tiempo de sueño en neonatos ($p = 0.002$) con cuidado neonatal y el aumento de sueño superficial y profundo ($p = 0.24$; $p = 0.15$) respectivamente (25).

Manejo e intervenciones en sueño en UCI (1, 2, 4,10)

Reconocer las alteraciones de sueño del paciente en UCI y sus efectos sobre diferentes sistemas son el primer paso de las intervenciones en UCI. Se recomienda interrogar la percepción del paciente que guíen las intervenciones. Series de casos muestran cambios en el patrón de sueño con cuartos aislados comparados con UCI abierta. Se debe controlar el nivel de ruido a través de puertas cerradas, uso de tapones o música (27- 29); y permitir ciclos de luz-oscuridad, promoviendo el uso de luz solar. También se deben minimizar las tomas de muestras y signos vitales en la noche. Las variables de paciente crítico a tener en cuenta son: el control del dolor, evitar hiperventilación durante sueño y se recomienda, de ser posible, el uso benzodiazepinas de corta acción o sedantes no hipnóticos como zolpidem o la trazodona entre otros. El uso de melatonina y sedación con dexmetomedina pueden ser herramientas útiles sin evidencia epidemiológica.

Conclusión

Las alteraciones del sueño en UCI se han descrito desde hace más de 20 años y han permitido implementación de herramientas que protejan el sueño de los pacientes críticos. Existen dificultades del estudio de sueño en ambiente de UCI, sin embargo no puede ser esto una limitante tanto para la evaluación del paciente como para la realización de estudios observacionales o experimentales. Sin embargo, este campo aun está inexplorado, es un terreno abierto a la investigación clínica, principalmente en población pediátrica.

Referencias

1. Weinhouse, S. Sleep in the Critically ill Patient. *Sleep*, 2006; 29(5): 707-716.
2. Lee-Chiong T. Sleep: Sleep in the intensive care unit, Chapter 118. New Jersey, 2006. John Wiley & Sons.
3. Rotondi A. Patients' recollections of stressful experiences while receiving prolonged mechanical ventilation in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2002; 30:746–752
4. Drouot, X. Sleep in the intensive care unit. *Sleep Medicine Reviews* 2008; 12: 391- 403
5. Beecroft, J. Sleep monitoring in the intensive care unit: comparison of nurse assessment, actigraphy and polysomnography. *Intensive Care Med* 2008; 34: 2076–2083
6. Iber, C. Ancoli, S. The AASM Manual for the Scoring of sleep and associated Events. American Academy of Sleep Medicine, 2007.
7. Buckle P. Polysomnography in acutely ill intensive care unit patients. *Chest*, 1992; 102:288–291.
8. Gabor JY. Contribution Of Intensive Care Unit Environment To Sleep Disruption In Mechanically Ventilated Patients And Healthy Subjects. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003; 167: 708–715.
9. Freedman NS. Abnormal sleep/wake cycles and the effect of environmental noise on sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 163: 451–457.
10. Kadiev, S. Sleep in the Intensive Care Unit. *Sleep Med Clin* 2008; 3: 569–580
11. Bijwadia, J. Sleep and critical care. *Current Opinion in Critical Care* 2009, 15: 25–29.
12. Parthasarathy S, Tobin MJ. Sleep in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2004; 30(2):197
13. Cooper, A. Sleep in Critically Ill Patients Requiring Mechanical Ventilation. *Chest* 2000; 117:809-818.

14. Olofsson K. Abolished Circadian Rhythm of Melatonin Secretion in Sedated and Artificially Ventilated Intensive Care Patients. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2004; 48:679–684.
15. Weinhouse, G. Pharmacology I: Effects on Sleep of Commonly Used ICU Medications. *Crit Care Clin* 2008; 24: 477–491.
16. Weinhouse, G. Sedation and Sleep Disturbances in the ICU. *Crit Care Clin*, 2009; 25: 539–549.
17. Kimberly A. Sleep in the critically ill chemically paralyzed patients requiring mechanical ventilation. *Chest*, 2006; 129:1468–1477.
18. Parthasarathy S. Effect Of Ventilator Mode On Sleep Quality In Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1423–1429.
19. Toublan, M. Assist-control ventilation vs. low levels of pressure support ventilation on sleep quality in intubated ICU patients. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1148–1154.
20. Salas, R. Adverse Effects of Sleep Deprivation in the ICU. *Crit Care Clin*, 2008; 24: 461–476.
21. Brown L. Nonrespiratory Sleep Disorders Found in ICU Patients. *Crit Care Clin* 2008; 24: 589–611.
22. Bertelle, V. Sleep in the Neonatal Intensive Care Unit *J Perinat Neonat Nurs* 2007; 21(2):140–148.
23. Hoppenbrouwers, T. Sleep Architecture in Term and Preterm Infants Beyond the Neonatal Period: The Influence of Gestational Age, Steroids, and Ventilatory Support. *Sleep*, 2005; 28(11): 1428-1436.
24. Smith K. Sleep and Kangaroo Care: Clinical Practice in the Newborn Intensive Care Unit. *J Perinat Neonat Nurs*, 2007; 21(2):151–157.
25. Bertelle V, Mabin D. Sleep of preterm neonates under developmental care or regular environmental conditions. *Early Hum Dev*. 2005; 81: 595–600.
26. Ariagno R, Thoman E. Developmental care does not alter sleep and development of premature infants. *Pediatrics*, 1997; 100: E9.
27. Freedman N. Patient perception of sleep quality and etiology of sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1155–1162.
28. Aaron J. Environmental Noise as a Cause of Sleep Disruption in an Intermediate Respiratory Care Unit. *Sleep*, 2002; 19: 707– 710.
29. Agness. C. Tembo A. Factors that impact on sleep in intensive care patients. *Intensive and Critical Care Nursing*, 2009; 25: 314-322.

SUEÑO NEONATAL

Natalia Penagos V.¹

Organización del sueño en el periodo neonatal

El desarrollo normal de la arquitectura del sueño está determinado por la maduración de estadios funcionales y la organización temporal del ciclo de sueño marcada por los ciclos ultradianos del mismo, y por el cambio hacia la ritmicidad circadiana de los periodos de sueño y vigilia (1).

En los adultos existe una diferenciación de los estadios del sueño, tanto No REM como REM. Conforme se avanza en los estadios de sueño, el trazado electroencefalográfico se caracteriza por aumento en la amplitud y disminución de la frecuencia de los ritmos con mayor sincronía. Con el paso por cada estadio y de forma progresiva, disminuye la actividad muscular (1, 2).

Los estadios de sueño no están tan bien definidos en el periodo neonatal. Hay una menor claridad en la interpretación del trazado electroencefalográfico durante cada estadio, por lo que la identificación de cada fase depende más de marcadores comportamentales. Hay dos estadios de sueño principales en los neonatos. El sueño activo o sueño REM, que constituye la mayor parte del sueño en el periodo neonatal, se caracteriza por un trazado electroencefalográfico más continuo, variabilidad en las frecuencias cardíaca y respiratoria, tono muscular disminuido, movimientos corporales y faciales y movimientos rápidos de los ojos bajo los párpados. El otro es el sueño quieto o sueño No REM, que tiene trazados electroencefalográficos predominantemente discontinuos, mayor estabilidad del patrón respiratorio y de las variables vitales, disminución de los movimientos corporales y ausencia de movimientos oculares. Estos estadios tienen características y variaciones determinadas con la edad gestacional, que se analizan más a fondo en la revisión de ontogenia del sueño (1-4).

El inicio del sueño es dependiente de las oscilaciones circadianas y ultradianas. En los neonatos el ciclo sueño-vigilia sigue un ciclo ultradiano endógeno de cuatro horas que es independiente de los patrones de alimentación y es similar al observado en fetos por ultrasonografía. Durante las primeras semanas de vida,

surge un ritmo circadiano de 24 horas, generado por el núcleo supraquiasmático del hipotálamo y sincronizado con base en las condiciones ambientales y la estimulación materna. El ciclo circadiano afecta casi todos los aspectos de la fisiología humana, incluyendo el ciclo sueño vigilia, la regulación cardiovascular, la temperatura corporal y la liberación hormonal (3-5). Numerosos factores determinarán la maduración de estos ciclos, incluyendo la alimentación (por demanda vs. horaria, materna vs. materna almacenada vs. fórmula), la iluminación ambiente, el género, el crecimiento intrauterino y la edad gestacional del neonato (3, 4, 6).

Los estadios de sueño y vigilia son producidos por la actividad de neuronas excitatorias e inhibitorias, organizadas en sistemas o redes y localizadas principalmente en el tallo y el cerebro anterior. El sueño REM es el primer patrón de sueño que aparece durante la ontogénesis, es dependiente de estructuras encefálicas que maduran muy tempranamente y va a estar modulado por el sistema de monoaminas y el sistema reticular. El sueño No REM, por otra parte, aparece más tardíamente, e implica diferentes áreas en el sistema nervioso central, incluyendo neuronas con respuesta a la acetilcolina (como los núcleos talámicos reticulares, los núcleos mesencéfalo-pontinos y la porción basal del cerebro anterior), neuronas histaminérgicas del hipotálamo posterior y neuronas noradrenérgicas del núcleo ceruleus (4).

Entre la semana 20 y 28 de gestación, el cerebro fetal se caracteriza por una actividad eléctrica irregular. Durante esta etapa de desarrollo hay periodos de descanso y periodos de actividad eléctrica, así como activación eléctrica intermitente desde las células ganglionares. La actividad de las células ganglionares es necesaria para el crecimiento y migración axonal para la comunicación entre los receptores sensoriales y el sistema nervioso central (2).

A partir de la semana 28 de gestación, empiezan a emerger los patrones eléctricos asociados con los diferentes estadios de sueño. Entre la semana 28 y 30 de gestación, los patrones de sueño son discontinuos, con periodos cortos de actividad eléctrica entremezclados. Hacia la semana 30 de gestación, aparecen los patrones electroencefalográficos de los estadios REM y No REM del sueño, pero todavía no son continuos hasta la semana 36-38 de gestación (2).

¹ Residente II Neuropediatría Universidad Nacional de Colombia

Con la maduración de los estadios tempranos de sueño, hay un cambio gradual en la relación de sueño activo–sueño quieto y los ciclos sueño–vigilia. En el momento del nacimiento, hay cambio de una regulación circadiana in útero, determinada por la actividad diurna materna, los cambios fisiológicos maternos (como la frecuencia cardíaca y la temperatura corporal), y los niveles de cortisol y melatonina séricos de la madre, hacia una regulación ultradiana, con alternancia entre sueño activo y quieto múltiples veces en el día. Inicialmente predomina el sueño activo, pero con la maduración de los patrones cada vez se hace mayor el incremento del sueño quieto. Igualmente, con la maduración, hay disminución de los periodos de despertares durante el sueño, con periodos más largos de sueño y alertamiento ininterrumpidos, determinados por ciclos circadianos (1).

El sueño en el periodo neonatal y el desarrollo cerebral

La organización normal del sueño en el periodo neonatal es imprescindible para el desarrollo cerebral. La estimulación endógena, que solo sucede durante el sueño REM o activo, es crítica para la sinaptogénesis temprana. Conforme el cerebro madura y recibe y organiza los estímulos externos, aumenta la importancia del sueño no REM o quieto que permite el aprendizaje

y la consolidación de las memorias. Además, la relación entre el sueño REM y no REM determina la remodelación sináptica y ajusta las respuestas del sistema a diferentes exposiciones sensoriales (1) (Figura 1). La privación de sueño en el neonato, tiene por lo tanto un profundo impacto en el desarrollo sensorial y en la generación de circuitos neurales permanentes para los sistemas sensoriales primarios (2).

En el periodo de vigilia, se adquiere información sensorial que es almacenada como memorias de corto plazo en la neocorteza principalmente. Durante el sueño, la interacción retrograda entre las regiones hipocampales y la neocorteza, permiten la formación de nuevas memorias y el reforzamiento de memorias anteriores. La acetilcolina que está en mayores concentraciones en el hipocampo tiene un efecto modulador en la respuesta neuronal, con intensificación de los potenciales excitatorios postsinápticos y supresión de la inhibición presináptica. La noradrenalina suprime la transmisión sináptica excitatoria de retroalimentación en la neocorteza, pero no en el hipocampo. Esta actividad colinérgica esta aumentada de forma importante en la porción basal del lóbulo frontal y el hipocampo durante la vigilia y durante el sueño REM y disminuye durante el sueño no REM. La noradrenalina, por otra parte, está elevada durante la vigilia y disminuye drásticamente durante la fase REM del sueño. La disminución de acetilcolina en el sueño no REM, libera las sinapsis

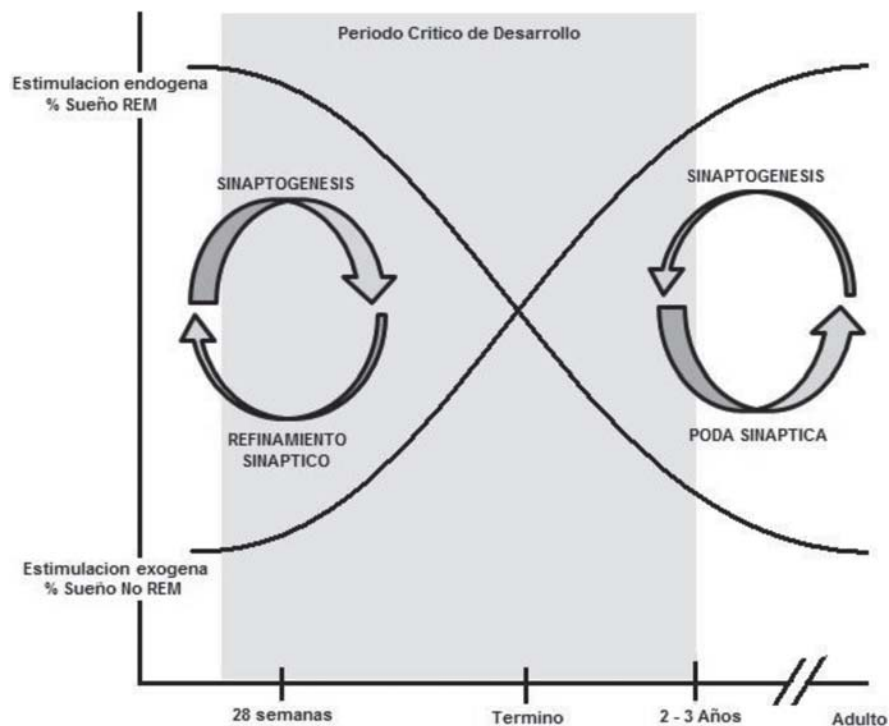


Figura 1. Relación entre la estimulación endógena / estimulación exógena, el sueño REM / NREM y la plasticidad cerebral. Tomado y modificado de 1.

glutamatérgicas de la supresión colinérgica en el hipocampo y la corteza entorrinal, aumentando así la retroalimentación excitatoria de la neocorteza al hipocampo. Durante el sueño REM, los niveles elevados de acetilcolina en el hipocampo con bajos niveles de norepinefrina y acetilcolina en la neocorteza permite la propagación de las ondas hipocámpales. Esto sirve como un sistema de pro alimentación, que refuerza las memorias de lo aprendido en los periodos de vigilia recientes, con la formación y modulación de las conexiones sinápticas, determinando la creación de memorias permanentes y permitiendo el aprendizaje (1-3).

Además del papel que tiene la arquitectura adecuada del sueño en el desarrollo de los sistemas sensoriales es necesaria para la conservación de la plasticidad cerebral. La plasticidad cerebral implica la continua activación y preservación del factor de crecimiento neural, el factor neurotrófico derivado del cerebro y la ubiquitina. Estos factores activan la vía de segundos mensajeros dependiente de cAMP, alterando la expresión génica en las neuronas. Este circuito es dependiente de los ciclos de sueño del individuo a lo largo de toda su vida e inicia en respuesta al sueño REM del periodo fetal tardío y neonatal (2).

Varios investigadores han observado una mayor necesidad de sueño en los lactantes, especialmente sueño REM. Con la maduración, hay un cambio gradual hacia los ciclos sueño-vigilia del adulto, con disminución progresiva de los requerimientos de sueño y menor proporción relativa de sueño REM. Un pretérmino de 28–30 semanas está casi de forma continua en sueño; el 80–90% corresponde a sueño REM o activo. Hacia el término, el recién nacido duerme cerca de 70% del tiempo, siendo el 50% de este sueño REM. La proporción de sueño REM sigue en descenso, llegando a 20% en la edad preescolar, valor que se mantiene durante la niñez y la adolescencia. Los ancianos tienen menos de 15% de sueño REM. Es importante resaltar que, aunque hay una disminución de cerca del 80% del sueño REM, solo hay una disminución aproximada de 25% en el sueño NREM a lo largo de la vida, hecho que está en relación con la creciente necesidad del cerebro en desarrollo de integrar los estímulos externos (1).

Se han propuesto dos teorías en lo que respecta a la significancia fisiológica de la enorme proporción de sueño REM en los periodos tempranos de la vida. La primera propone que el cerebro inmaduro es incapaz de inhibir en centro generador de sueño REM, y que por lo tanto, la disminución del sueño REM con la edad es solo el reflejo de la maduración de esta inhibición central. La

segunda hipótesis, más aceptada que la primera, sugiere que la función del sueño REM consiste en brindar la activación neuronal endógena necesaria para la maduración de los diferentes sistemas sensoriales, por lo que su disminución con la edad sigue al aumento progresivo de la estimulación exógena durante los periodos de vigilia, que cada vez son más amplios (3, 7).

Como apoyo de esta última teoría, estudios en animales han demostrado cómo la privación del sueño REM durante el periodo neonatal está asociado en la adultez al desarrollo de conductas ansiosas y depresivas, a la alteración permanente de la estructura del sueño y a disminución en el tamaño de la corteza y tallo cerebrales, con disminución significativa en la cantidad de proteínas de estas regiones. Se logró determinar también una respuesta alterada a los neurotransmisores GABA y noradrenalina en los hipocampos de los animales con privación de sueño REM y menor plasticidad sináptica en estas regiones en periodos más avanzados del desarrollo. Estos resultados confirman que la privación del sueño REM durante los periodos tempranos de la vida no solo retrasan la maduración cerebral y la plasticidad necesaria para la adecuación de los sistemas sensoriales, sino que inhiben el crecimiento cerebral en respuesta a los estímulos externos en periodos más avanzados de la vida (3, 7).

Enfermedades del sueño en el periodo neonatal

También durante el periodo neonatal se han descrito enfermedades del sueño, sin embargo en esta población su descripción no se ajusta estrictamente a la clasificación internacional de patologías del sueño. En parte esto se debe a la dificultad para definir los criterios de cada grupo de enfermedades en los recién nacidos (8, 9). En este apartado se describirán brevemente las características de las enfermedades del sueño que se han descrito en el periodo neonatal.

Las disomnias incluyen las patologías que alteran el inicio o mantenimiento del sueño, y pueden ser intrínsecas, extrínsecas o por alteración del ciclo circadiano. A pesar de la dificultad para definir este tipo de desórdenes en el neonato, es posible que las condiciones ambientales que rodean al recién nacido, como la permanencia en unidades de cuidados intensivos neonatales o las alteraciones del ciclo circadiano asociadas con el cuidado médico, condicionen disomnias extrínsecas durante este periodo (8).

Las parasomnias son los desórdenes que interrumpen el sueño, pero que no son enfermedades primarias del

¹ Del inglés origina "Feed Forward"

sueño. Dentro de las parasomnias del periodo neonatal se encuentran el síndrome de apnea infantil del sueño, el síndrome de hipoventilación central congénita, el síndrome de muerte súbita infantil y el mioclonus benigno del sueño (8, 9).

Dentro del síndrome de apnea infantil del sueño se incluyen el síndrome de apnea del prematuro, la apnea obstructiva del sueño y el síndrome de evento agudo de aparente amenaza a la vida (ALTE) (8, 9). El síndrome de apnea del prematuro se diagnostica en neonatos nacidos antes de la semana 37 de edad gestacional que presentan pausas respiratorias de más de 20 segundos de duración o de menor duración pero asociada con hipotonía, cianosis o bradicardia y en quienes no se logra determinar la causa, es decir, es un diagnóstico de exclusión. Se debe determinar el origen de las apneas (centrales, obstructivas o mixtas), pues esto determinará el tratamiento. Si el componente predominante es central, el manejo se hará con estimulantes como la cafeína o el metilfenidato, pero si el origen predominante es obstructivo el tratamiento de elección es la aplicación de presión positiva. La fisiopatología de este desorden se basa en la inmadurez de los centros respiratorios en el sistema nervioso central, basado en la marcada disminución en la presentación de las apneas después de la semana 40 de gestación y porque existe una relación inversamente proporcional entre la edad gestacional y la frecuencia de las apneas del prematuro (8).

El diagnóstico de apnea obstructiva del sueño se hace en recién nacidos que presentan apnea, cuando todos los episodios suceden en sueño y las apneas se asocian a movimientos respiratorios torácicos y abdominales aunque no hay entrada de aire por nariz o boca. Generalmente estos neonatos tienen anomalías morfológicas que aumentan la resistencia al paso de aire por las vías respiratorias altas (8).

En los eventos agudos de aparente amenaza a la vida (ALTE) con apneas, los signos clínicos incluyen, además de la apnea, cambios en la coloración de la piel (palidez, cianosis, plétora), cambios en el tono muscular y necesidad de estimulación vigorosa para la recuperación del evento. Lo más importante en el manejo del ALTE es determinar la causa del mismo para poder establecer el tratamiento etiológico apropiado (8).

La hipoventilación central congénita es un síndrome poco frecuente, de herencia autosómica dominante. En la mayoría de estos pacientes se encuentra mutación en el gen PHOX2B del brazo corto del cromosoma 4, que es un modulador de la diferenciación neuronal del sistema nervioso autónomo y del sistema noradrenérgico.

El síndrome se caracteriza por una respuesta respiratoria anormal frente a la hipercapnia o la hipoxemia. El diagnóstico se hará en recién nacidos con hipoventilación y apneas durante el sueño y la vigilia en quienes se descarte patología cardiorrespiratoria, neuromuscular o del sistema nervioso central subyacente. Al ser un desorden del sistema nervioso autónomo, pueden encontrarse otros signos clínicos asociados, como alteración en la regulación de la temperatura y la sudoración, alteración de la defecación, alteraciones en la regulación de las variables vitales y anomalías en las respuestas pupilares a la luz. Puede incluso encontrarse asociado al síndrome de Hirshprung, caso en el cual recibe el nombre de Síndrome de Haddad, o con tumores del sistema nervioso autónomo (neuroblastomas, ganglioneuroblastomas y ganglioneuromas). El manejo de este síndrome, en lo que al compromiso respiratorio respecta, se hará en fases tempranas con el uso de ventilación con presión positiva con interfase nasal en modalidad espontánea y controlada (8).

El síndrome de muerte súbita infantil, como su nombre lo indica, implica la muerte neonatal de forma inesperada e inexplicable, sin que haya hallazgos que justifiquen la muerte en los estudios de autopsia. Si bien por definición, la causa de este síndrome no es reconocible en estudios de autopsia, estudios inmunohistoquímicos en estos pacientes han mostrado disminución en la densidad neuronal en el núcleo dorsal del rafe mesencefálico, lo cual sugiere una relación de esta condición con el sistema serotoninérgico, pero esto no se ha comprobado. Los neonatos de mayor riesgo de muerte súbita son los nacidos con menos de 1500 gramos de peso, los frutos de gestaciones múltiples, los hermanos de niños que han fallecido por muerte súbita infantil, los hijos de madres con antecedente de consumo de cocaína, opioides y fumadoras, los neonatos con episodios previos de ALTE, los neonatos con antecedente de apneas del prematuro y los niños con alto riesgo social. El único factor protector hasta ahora ha sido la posición en decúbito supino durante el sueño, por lo que en la actualidad alrededor del mundo esta medida es objeto de extensas campañas informativas (8). Un estudio reciente encontró que en comparación con recién nacidos a término sanos, los hermanos de lactantes fallecidos con diagnóstico de muerte súbita infantil tenían un menor porcentaje y duración del sueño quieto y un número mayor de periodos de alertamiento (10).

El mioclonus benigno del sueño se caracteriza por la presencia de contracciones musculares focales, multifocales o migratorias, que causan sacudidas repetitivas, rítmicas o arrítmicas de las extremidades durante el sueño. Estos movimientos pueden desenca-

denarse con la estimulación y cesan con el despertar y suelen aumentar en número y duración con el uso de benzodiazepinas. Es importante aclarar que esta condición se diagnostica en neonatos a término, sanos y con examen y desarrollo neurológico normales. Estos eventos suelen cesar durante la lactancia y no requieren tratamiento (8).

En cuanto a las enfermedades del sueño asociadas a enfermedades médicas y psiquiátricas su estudio en el periodo neonatal está basado en estudios polisomnográficos. Son numerosos los reportes en este campo. Por ejemplo, en los neonatos con síndrome de Down se ha encontrado una disminución del sueño activo, con aumento del sueño quieto y un patrón de trazado polisomnográfico alternante poco definido. En los neonatos con crisis se evidencia desorganización en el ciclo circadiano por varios días tras la crisis, mientras que el uso de antiepilépticos se asocia al aumento del sueño quieto y disminución del sueño activo. Cuando hay ictericia neonatal, los hallazgos polisomnográficos muestran disminución en los periodos de vigilia y aumento del sueño activo y quieto. Los hijos de diabéticas se caracterizan por un aumento del sueño activo y disminución del sueño quieto. El estrés se asocia al aumento de sueño activo y alteración de la estructura del sueño iniciando en sueño quieto y no en sueño activo como es normal. La enfermedad por membrana hialina produce un aumento del sueño quieto con disminución del sueño activo (8).

Los recién nacidos con crisis epilépticas generalmente expresan trazados electroencefalográficos sin una adecuada organización por estadios. Algunos estudios han mostrado como en estos pacientes, existe una predominancia de estadios de sueño de tipo indeterminado en relación directa con la cantidad de actividad epileptogénica y que, en los casos en los que se pudieron determinar los estadios de sueño en el trazado electroencefalográfico, se evidenció una predominancia significativa de actividad ictal durante los periodos REM con respecto a los periodos NREM del sueño (4).

También se ha encontrado que las crisis de apneas, caracterizadas por pausas respiratorias asociadas a descargas epileptiformes en el trazado electroencefalográfico y en ausencia de bradicardia, son más frecuentes durante el sueño, específicamente en el estadio REM (4).

En cuanto a los síndromes neonatales específicos, es de importancia recalcar como la severidad del síndrome está en estrecha relación con los hallazgos en relación con el sueño. Mientras en el síndrome de crisis neonatales benignas familiares no se evidencia altera-

ción alguna en los patrones ni en los trazados de sueño; en el síndrome de Ohtahara, una de las encefalopatías epilépticas del periodo neonatal que se caracteriza por una severa alteración del trazado de fondo que no se modifica durante el sueño, periodo en el cual no es posible clasificar los diferentes estadios ni es detectable el sueño REM, con el tiempo el patrón de estallido supresión característico, se presenta más frecuentemente durante el sueño (4).

El cuidado médico y el sueño neonatal

Sueño en la unidad de cuidado intensivo neonatal

De forma inevitable, las intervenciones asociadas con el cuidado intensivo neonatal alteran la arquitectura normal del sueño de sus pacientes, dadas las continuas intervenciones médicas y paramédicas requeridas, las características ambientales alejadas de las fisiológicas, la necesidad de alimentación con fórmulas suplementarias y el uso de diversos medicamentos con efecto en la organización del sueño (1-3, 5).

El estudio de Hoppenbrouwers et al, demostró que los recién nacidos que requirieron soporte ventilatorio en la unidad de cuidado intensivo neonatal mostraron alteración de la arquitectura de sueño dada por un porcentaje mayor de sueño activo con respecto a su pares no ventilados (10). Además, intervenciones menos invasivas, incluso la alimentación, modifican la organización del sueño y la programación del ciclo circadiano en los neonatos, especialmente, en los pretérmino (3, 5, 11). Se ha observado cómo los ciclos circadianos se desarrollan más rápidamente en los recién nacidos con lactancia materna exclusiva. Esto se debe al aporte de melatonina por la leche materna, especialmente en la noche. Es por esta razón por la que el uso de leche de fórmula y de leche materna recolectada en la mañana y almacenada, administrada en la noche, altera el desarrollo de los ciclos circadianos. Otra razón propuesta para esta alteración, especialmente en el contexto de las unidades de cuidado intensivo, es el uso de luz artificial durante los periodos de alimentación en la noche (3).

En cuanto a los medicamentos, casi todos tienen efectos en el sueño neonatal. Incluso se ha observado que en los recién nacidos con suplementación de oxígeno, hay una cantidad mayor de sueño total y una proporción mayor de sueño quieto. Los narcóticos y los sedantes usados en las unidades de cuidado intensivo

**AVISO
SABRIL
LABORATORIO
SANOFI AVENTIS**

neonatal, tienen un importante impacto en el sueño neonatal. La morfina, por ejemplo, disminuye la proporción de sueño REM y de las fases profundas del sueño no REM asociado al aumento del estadio II del sueño no REM. Por otra parte, se ha demostrado que el uso de estos grupos farmacológicos durante el periodo neonatal, están asociados con retardo del desarrollo y trastornos de aprendizaje en el niño mayor, no solo por la alteración del patrón de sueño, sino por acción directa a nivel celular, pues las neuronas y la microglía con exposición prolongada a estos medicamentos, tienen tasas de apoptosis mayores (1).

Numerosos medicamentos de uso frecuente en los cuidados intensivos neonatales, como sucede con la atropina, afectan el metabolismo de monoaminas en el sistema nervioso central. Esta alteración lleva a la disminución de sueño activo, con las implicaciones que para el neurodesarrollo tiene este hecho. Otro grupo de medicamentos de uso frecuente en este escenario son las metilxantinas que disminuyen la cantidad total de sueño, disminuyen la proporción de sueño activo, retrasan la adecuada organización del sueño quieto y afectan la transición entre sueño–vigilia y sueño activo–sueño quieto. Los antiinflamatorios no esteroideos, también alteran el ciclo de sueño, aumentando el número de despertares durante el sueño y el tiempo total de vigilia y retrasando la entrada a fases más profundas del sueño. Al parecer, este efecto está mediado por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, con la consecuente disminución de prostaglandina D2, supresión de los niveles nocturnos de melatonina y cambios en la temperatura corporal (1, 12, 13).

Puesto que ya se conocen las implicaciones de la privación de sueño durante el periodo neonatal y la relación directa de la estancia en las unidades de cuidado intensivo neonatal y la alteración en la arquitectura de sueño, se han desarrollado estrategias para minimizar este efecto. Entre ellas está la Atención orientada al desarrollo, que incluye estrategias ambientales y comportamentales orientadas a disminuir los eventos ambientales estresantes y a promover una maduración neurocomportamental armoniosa, lo que incluye la protección de los periodos de sueño. Un estudio que comparó las características de los periodos de sueño de recién nacidos pretérmino en unidades de cuidado intensivo bajo condiciones ambientales estándar contra aquellos bajo atención orientada al desarrollo, mostró que los últimos tenían una mayor cantidad de sueño con aumento tanto del sueño quieto como del activo, asociada con una mayor duración de sueño quieto ininterrumpido, disminución de la duración relativa de sue-

ño indeterminado y en la latencia de sueño. Este estudio también mostró que bajo condiciones de atención orientada al desarrollo, los recién nacidos presentan una proporción menor de apneas de más de 15 segundos de duración (14). Técnicas de atención como la descrita, no solo tienen implicación en la conservación de la arquitectura de sueño, siempre que se ha logrado establecer que además reduce el número de días de requerimiento de soporte ventilatorio, disminuye la incidencia de enterocolitis necrotizante y reduce la duración de la estancia en UCI (5, 14, 15).

Las recomendaciones de este programa incluyen: a) La disminución de las fuentes de ruido, incluyendo alarmas de sistemas de administración de medicamentos, alarmas de monitoreo, teléfonos, e incluso uso de tonos de voz muy altos; b) La disminución a la exposición excesiva a la luz, conservando los patrones cíclicos día/noche; c) Mantenimiento de temperaturas adecuadas en las cunas; d) Posicionamiento adecuado del recién nacido en flexión de extremidades mediante el uso de “nidos” o rollos; e) disminución al máximo de las intervenciones nocturnas o durante los periodos de sueño del neonato; y f) el inicio tan pronto sea posible del entrenamiento en programa canguro (5, 14).

El caso contrario también es posible: la alteración del sueño altera el curso de las enfermedades y la condición clínica de los pacientes en la unidad de cuidado intensivo. La privación de sueño en el neonato sano, aun por corto tiempo, se ha visto asociada a alteraciones en el control autonómico cardiovascular, con aumento en el tono simpático y con una proporción mayor de episodios de apnea obstructiva. También se han documentado cambios en la percepción del dolor, con un efecto hiperalgésico, que durante el periodo neonatal condiciona un desarrollo sensorial anormal a largo plazo (5).

Sueño neonatal en el programa madre canguro

Con base en la premisa de dar al prematuro amor, calor y leche materna se inició en 1978 el Programa Madre Canguro en el Instituto Materno Infantil (IMI), ideado por el Dr. Edgar Rey Sanabria, entonces jefe del Servicio de Neonatología y profesor de Pediatría de la Universidad Nacional de Colombia. Durante los últimos 38 años se ha confirmado la utilidad del Programa Madre Canguro para el cuidado del recién nacido pretérmino y de bajo peso, con beneficios a nivel de control de la hipotermia y la ganancia ponderal, disminución de las infecciones, disminución de la frecuencia de los incidentes de apnea, favorecimiento del desarrollo neurológico

¹ Del inglés original “Developmental Care”

del recién nacido y fortalecimiento del vínculo materno-neonatal (16, 17).

Existe evidencia de que los recién nacidos pretérmino en programa canguro tienen una cantidad mayor de sueño con una proporción mayor de sueño quieto, disminución de los niveles de actividad y menos episodios de bradicardia y apneas durante el sueño, condiciones vitales para el crecimiento, la ganancia de peso y el neurodesarrollo (18, 19). También se ha reportado que entre más temprano sea el inicio del plan canguro tras el nacimiento, mayor será la estabilización fisiológica y mejor la regulación de los estados sueño – vigilia (19).

Es interesante cómo los resultados de estudios animales muestran en forma indirecta los beneficios de este programa. Se ha demostrado en roedores, primates no humanos y humanos con insuficiente estimulación materna durante el periodo neonatal, aumentan la respuesta neuroendocrina al estrés y contribuye a la etiología de numerosos desordenes psicológicos y fisiológicos, incluyendo hipertensión arterial, asma, trastornos de ansiedad, trastornos del ánimo y desordenes del sueño. Kinkead et al demostraron que en las ratas que son separadas de sus madres durante el periodo neonatal hay alteración de la arquitectura del sueño, con aumento en la duración de tiempo total de sueño siendo mayor el porcentaje de sueño no REM y aumento en la duración de cada periodo de sueño REM.

En cuanto al control respiratorio, se evidenció aumento en la variabilidad respiratoria y respuesta aumentada a la hipoxia con aumento de la frecuencia respiratoria durante el sueño no REM, como resultado de una respuesta fisiológica anormalmente exagerada, determinada por el estrés de la separación (20). Hallazgos como los de este estudio confirman la importancia de la relación materno–fetal en los primeros días de vida, dando más fuerza a programas como el Programa Madre Canguro en el cuidado del recién nacido pretérmino y de bajo peso.

La madre y el sueño neonatal

Se han identificado ya varios factores maternos, tanto prenatales como postnatales, que impactan en el sueño neonatal.

Numerosos estudios han documentado los efectos negativos de la ansiedad, la depresión e incluso la ira maternas durante el periodo gestacional en el sueño y el comportamiento fetal y neonatal. Durante el periodo

fetal se ha observado aumento de la actividad fetal, retardo en el crecimiento intrauterino y mayor riesgo de parto pretérmino, mientras que en el periodo neonatal se han documentado valores más bajos en la escala de Apgar, inadecuado desempeño en la escala neonatal de Brazelton (que mide la presencia y calidad de respuesta neonatal a determinados estímulos), alteraciones en la estructura del sueño, mayor activación relativa electroencefalográfica frontal derecha, tono vagal disminuido y perfiles neuroendocrinológicos y de neurotransmisores similares a los de la madre ansiosa o deprimida, incluyendo aumento del cortisol y la noradrenalina y disminución de la serotonina y la dopamina (21-24).

Los estudios de Field et al (2002, 2003, 2004, 2007, 2010), que se han encaminado a estudiar el efecto de estas morbilidades maternas en el desarrollo y pronóstico neonatal, han confirmado estos hallazgos, incluyendo la presencia de un número mayor de variaciones de estadios durante el sueño y una proporción mayor de sueño profundo con respecto a los periodos de alerta en los neonatos hijos de madres que reportaron sentimientos de ira, depresión o ansiedad (21-26).

También se ha logrado establecer una relación directa entre la exposición materna a cigarrillo y la alteración del sueño y el desarrollo neonatal. Incluso ya es ampliamente aceptada la relación entre el síndrome de muerte súbita infantil y el hábito de fumar en la madre (8). El uso del cigarrillo durante la gestación expone al feto a numerosas toxinas vía circulación placentaria, con incremento de las concentraciones de dopamina y norepinefrina en el sistema nervioso central fetal, con activación especialmente del sistema activador reticular, alteración de los ciclos biológicos durante el periodo neonatal y la secundaria disrupción del neurodesarrollo (27).

Stéphan-Blanchard et al (2008) lograron determinar que la exposición in útero al cigarrillo en neonatos pretérmino, determinaba la alteración en la estabilidad y la estructura del sueño, con mayor frecuencia de despertares durante el sueño y disminución del tiempo total de sueño, siendo menor la proporción de sueño quieto, de forma dosis-dependiente. Encontraron además una mayor duración en la duración total de movimientos corporales con mayor interrupción del sueño por esta causa en los niños hijos de madres fumadoras sin asociación con la cantidad de cigarrillos consumidos por día (27).

Conclusión

Un adecuado sueño neonatal es imprescindible para el desarrollo neurológico y comportamental posterior, sin

¹ Del inglés original "anger".

embargo, su estructuración y organización se ve ampliamente afectada por condiciones pre, peri y postnatales, que son potencialmente modificables. Esto es de importancia creciente en el área del cuidado médico neonatal, sobre todo en el caso de recién nacidos pretérmino que en general comparten múltiples facto-

res de riesgo y requieren atención médica hospitalaria por periodos considerables de tiempo, porque la modificación de las condiciones ambientales con una orientación dirigida al cuidado del sueño neonatal, implicarán un mejor pronóstico para nuestros pacientes.

Referencias

- Liu WF, Laudert S, Perkins B, Macmillan-York E, Martin S, Graven S; NIC/Q 2005 Physical Environment Exploratory Group. The development of potentially better practices to support the neurodevelopment of infants in the NICU. *J Perinatol*. 2007 Dec; 27 Suppl 2:S48-74.
- Graven SN, Browne JV. Sleep and Brain Development: The Critical Role of Sleep in Fetal and Early Neonatal Brain Development. *Newborn and Infant Nursing Reviews*. 2008 Dec; 8 (4): 173-179.
- Mirmiran M, Maas YG, Ariagno RL. Development of fetal and neonatal sleep and circadian rhythms. *Sleep Med Rev*. 2003 Aug;7(4):321-34.
- Nunes ML, da Costa JC. Sleep and epilepsy in neonates. *Sleep Med*, 2010 Aug; 11(7):665-73.
- Bertelle V, Sevestre A, Laou-Hap K, Nagahapitiye MC, Sizun J. Sleep in the neonatal intensive care unit. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2007 Apr-Jun; 21(2):140-8
- Mirmiran M, Ariagno RL. Influence of light in the NICU on the development of circadian rhythms in preterm infants. *Semin Perinatol*. 2000 Aug;24(4):247-57
- Mirmiran M. The function of fetal/neonatal rapid eye movement sleep. *Behav Brain Res*. 1995 Jul-Aug;69(1-2):13-22.
- Alfonso I, Luzondo R, Papazian O. Enfermedades del sueño en el recién nacido. *Medicina (B. Aires)* [online]. 2007; 67/6 suppl1: 556-560.
- American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, revised: Diagnostic and coding manual. 2001. Consultado 01 febrero 2011. <http://www.esst.org/adds/ICSD.pdf>
- Hoppenbrouwers T, Hodgman JE, Rybine D, Fabrikant G, Corwin M, Crowell D, Weese-Mayer DE; CHIME Study Group. Sleep architecture in term and preterm infants beyond the neonatal period: the influence of gestational age, steroids, and ventilatory support. *Sleep*. 2005 Nov 1;28(11):1428-36.
- Symanski ME, Hayes MJ, Akilesh MK. Patterns of premature newborns' sleep-wake states before and after nursing interventions on the night shift. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2002 May-Jun;31(3):305-13.
- Murphy PG, Badia P, Myers BL, Boecker MR, Wright Jr KP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect normal sleep patterns in humans. *Physiol Behav* 1994; 55: 1063-1066.
- Morris JL, Rosen DA, Rosen KR. Nonsteroidal anti-inflammatory agents in neonates. *Paediatr Drugs* 2003; 5: 385-405.
- Bertelle V, Mabin D, Adrien J, Sizun J. Sleep of preterm neonates under developmental care or regular environmental conditions. *Early Hum Dev*. 2005 Jul;81(7):595-600.
- Symington A, Pinelli J. Developmental care for promoting development and preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19;(2):CD001814.
- Lina María Montaña, Jaime Arenas Gamboa, Luis Carlos Méndez Córdoba, Jesús Antonio Niño Salcedo, Gabriel Lonngi. Programa madre canguro: Inicios. Bogotá, Colombia. 2003. Consultado 01 febrero 2011. <http://madrecanguro.tripod.com/iinfo.htm>
- María Inmaculada Sánchez Martín Capítulo 150: Programa Canguro en: Tratado de Enfermería en Cuidados Críticos Pediátricos y Neonatales On Line. Sección X: otros procedimientos/ Antonio José Ibarra Fernández. Madrid, España. 2007. Consultado 01 febrero 2011. <http://www.eccpn.aibarra.org/temario/seccion10/capitulo150/capitulo150.htm>
- Messmer PR, Rodriguez S, Adams J, Wells-Gentry J, Washburn K, Zabaleta I, Abreu S. Effect of kangaroo care on sleep time for neonates. *Pediatr Nurs*. 1997 Jul-Aug;23(4):408-14.
- Smith KM. Sleep and kangaroo care: clinical practice in the newborn intensive care unit: where the baby sleeps... *J Perinat Neonatal Nurs*. 2007 Apr-Jun;21(2):151-7.
- Kinthead R, Montandon G, Bairam A, Lajeunesse Y, Horner R. Neonatal maternal separation disrupts regulation of sleep and breathing in adult male rats. *Sleep*. 2009 Dec 1;32(12):1611-20.
- Field T, Diego M, Hernandez-Reif M, Salman F, Schanberg S, Kuhn C, Yando R, Bendell D. Prenatal anger effects on the fetus and neonate. *J Obstet Gynaecol*. 2002 May;22(3):260-6
- Field T, Diego M, Hernandez-Reif M, Figueiredo B, Deeds O, Ascencio A, Schanberg S, Kuhn C. Comorbid depression and anxiety effects on pregnancy and neonatal outcome. *Infant Behav Dev*. 2010 Feb;33(1):23-9.
- Field T, Diego M, Dieter J, Hernandez-Reif M, Schanberg S, Kuhn C, Yando R, Bendell D. Prenatal depression effects on the fetus and the newborn. *Infant Behavior and Development*. 2004 May; 27(2): 216-229
- Field T, Diego M, Hernandez-Reif M, Schanberg S, Kuhn C, Yando R, Bendell D. Pregnancy anxiety and comorbid depression and anger: effects on the fetus and neonate. *Depress Anxiety*. 2003;17(3):140-51.
- Field T. Prenatal depression effects on early development: A review. *Infant Behav Dev*. 2011 Feb;34(1):1-14.
- Field T, Diego M, Hernandez-Reif M, Figueiredo B, Schanberg S, Kuhn C. Sleep disturbances in depressed pregnant women and their newborns. *Infant Behav Dev*. 2007 Feb;30(1):127-33.
- Stéphan-Blanchard E, Telliez F, Léké A, Djeddi D, Bach V, Libert JP, Chardon K. The influence of in utero exposure to smoking on sleep patterns in preterm neonates. *Sleep*. 2008 Dec 1;31(12):1683-9.

TRASTORNOS DE INTEGRACIÓN NEUROSENSORIAL EN LAS DIFICULTADES DEL APRENDIZAJE

Víctor Rozo H.¹

Introducción

Durante más de 30 años se ha tratado de explicar las dificultades del aprendizaje con base en los trastornos de integración del neurodesarrollo, secundarios a la disfunción cerebral mínima, que se evidencian clínicamente con los llamados signos neurológicos blandos. Las investigaciones de los Trastornos de la Integración Neurosensorial se fueron fraccionando en el tiempo en estudios de Dislexia, Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad e Impulsividad (TDAH), Trastornos específicos del lenguaje, Trastornos de la Coordinación Motora, Autismo y Dificultades Generalizadas del Aprendizaje. Los síntomas cardinales y secundarios resultan ser la clave para la diferenciación de cada uno de estos síndromes que al final resultan traslapándose siendo muestra de ello su presentación como comorbilidades. La comorbilidad de TDAH y dislexia es del 11-40% y hasta el 50% de los niños disléxicos pueden tener problemas motores tempranos (1,2).

Integración neurosensorial en la dislexia

La dislexia del desarrollo se define como una dificultad inexplicable en el aprendizaje de la lectura en niños con inteligencia promedio o superior al promedio. Un progreso en las investigaciones de dislexia ocurrió en los 1980 con la demostración de dificultades en las tareas fonológicas de niños disléxicos para la realización de rimas, logrando explicar los síntomas comportamentales como la pobre lectura debida a una débil fonología en sus tres niveles: comportamental, cognitivo y biológico. Los déficit fonológicos en la dislexia también se sabe hoy que se acompañan de velocidad reducida de procesamiento (1).

Las explicaciones del nivel cognitivo sugeridas por las pruebas diagnósticas que proponen estrategias de tratamiento no son explicaciones para el nivel biológico, pues un rango de mecanismos cerebrales puede estar comprometiendo la velocidad y la fonología de la lectu-

ra debido a alteraciones en la vía visual magnocelular o en el sistema de procesamiento auditivo (1).

La comprensión de los procesos cerebrales en dislexia se complementó con el advenimiento de las imágenes funcionales que mostraron al cerebelo con papeles fundamentales lingüísticos en tareas cognitivas además del establecimiento de tareas motoras y de coordinación. Los déficit en la anatomía funcional cerebelosa explicaron así el nivel cognitivo de problemas fonológicos, de memoria de trabajo y de la velocidad de procesamiento para la lectura (3).

Las investigaciones recientes muestran el papel funcional de las dos vías de conexión del cerebelo con la corteza frontal que soportan su participación en tareas relacionadas con el lenguaje y aprendizaje cognitivo complejo en tareas motoras como el uso de herramientas. Los estudios imagenológicos confirman la activación del cerebelo durante la lectura y su compromiso anatómico y funcional en dislexia (3).

La exposición a alcohol en el periodo prenatal resulta un modelo práctico para entender las alteraciones funcionales y anatómicas cerebelosas responsables de disfunciones comportamentales (4).

Se ha reportado que el Síndrome de Alcohol Fetal se relaciona con una alta incidencia de trastornos de aprendizaje, coeficiente intelectual bajo, trastornos atencionales e hiperactividad, trastornos de la coordinación motora fina y gruesa. El Síndrome de Alcohol Fetal no es más que la consecuencia de un continuo de efectos debidos a la exposición prenatal a alcohol, sin embargo el consumo y abuso de alcohol en el embarazo puede asociarse con daño estructural en el Sistema Nervioso Central (SNC) y déficit en el desarrollo neurocognitivo (4).

Los déficit cognitivos y de comportamiento, particularmente el TDAH son encontrados en los niños con exposición a alcohol en el periodo fetal sin cumplir criterios para síndrome de alcohol fetal. Las neuroimágenes han mostrado anomalías particularmente en el desarrollo cerebeloso tanto en niños con síndrome de alcohol fetal como en niños con exposición a alcohol en el periodo fetal. La diferencia entre Síndrome de Alcohol

¹ Neuropediatra, Universidad Nacional de Colombia

Fetal y la exposición a alcohol en el periodo fetal está dada por las malformaciones faciales encontradas en el primero (Ojos pequeños y rasgados, pliegues epicánticos grandes, microcefalia, hipoplasia del maxilar superior, labio superior liso y delgado, filtrum largo) (4,5).

Los estudios en modelos experimentales con roedores muestran que la exposición a alcohol en los periodos críticos prenatales y postnatales del desarrollo cerebeloso producen pérdida de la células de Purkinje y de la capa granulosa del cerebelo. La exposición limitada al periodo de crecimiento cerebral de los roedores equiparable al tercer trimestre del desarrollo puede producir microcefalia y pérdida de las células de Purkinje y están relacionados con trastornos de la coordinación motora y del aprendizaje asociativo (4).

El cerebelo se relaciona con las funciones del lenguaje por sus conexiones anatómicas con el lóbulo frontal por vías eferentes al tálamo, la corteza premotora y prefrontal y vías aferentes por las fibras musgosas procedentes de los núcleos pónicos mediales. (Leiner y cols 1993). El cerebelo en forma indirecta se ve relacionado con el lenguaje al evaluar las pruebas neuropsicológicas incluyendo las de inteligencia en pacientes con atrofia cerebelosa y del tronco cerebral. Los niños con lesiones del vérmix cerebeloso tienen errores en la lectura, memoria de trabajo, atención, flexibilidad de pensamiento en relación directa a la extensión de la lesión (1,4).

Los trastornos del desarrollo del aprendizaje se asocian con diferencias en la morfofisiología cerebelosa como ha sido frecuentemente reportado en la literatura de dislexia. En las publicaciones de imágenes de personas disléxicas se muestra menor tamaño del lóbulo anterior derecho cerebeloso al compararlo con controles normales todos con dominancia manual diestra (1).

Aprendizajes, como la respuesta de parpadeo, en un principio condicionados para luego ser reflejos no condicionados son un claro ejemplo del aprendizaje con integración cerebelosa donde la células de Purkinje son importantes en la adquisición y retención de las respuestas de parpadeo que se pueden perder en caso de lesiones sobre el territorio de la arteria Cerebelosa Superior (1,3,4).

Se han reportado diferencias en las respuestas de parpadeo en adultos jóvenes disléxicos en los que los tiempos de latencia para hacer una respuesta de parpadeo condicionada u otra no condicionada se ven retrasados por demoras en el proceso de integración de circuitos

que involucran a las células de cerebelosas Purkinje con los núcleos Interpositus, el núcleo dentado medial y el tronco cerebral (1,4).

Integración del Aprendizaje en el cerebelo y sus paradigmas

El cerebelo posee más de la mitad de la población neuronal cerebral y solo un tercio de los disléxicos tienen problemas de coordinación. El cerebelo es importante en procesos atencionales que van a favorecer el aprendizaje declarativo luego el procedimental para al final hacer una tarea en forma automática (6).

Las neurociencias cognitivas del aprendizaje distinguen cinco fases en el proceso de automatizar una habilidad motora o intelectual. La adquisición: aprendizaje rápido (minutos), aprendizaje lento (horas), consolidación (en la noche), automatización (cientos de ensayos) y retención (semanas) (6).

Los estudios imagenológicos han mostrado compromiso de las áreas motoras suplementaria, premotora y la motora primaria, además de regiones subcorticales como las regiones estriatales y el cerebelo.

Doyon y cols distinguen dos sistemas: el sistema córtico-estriatal que relaciona la corteza motora en forma aferente y eferente con los ganglios basales y el tálamo y el sistema corticocerebeloso que muestra aferencias y eferencias desde la corteza motora hasta el tálamo y el cerebelo (1,3).

La corteza, los ganglios basales y el cerebelo están involucrados en la fase inicial rápida y en la fase de aprendizaje lento, mostrando la dificultad para aislar las contribuciones específicas para cada una de ellas. Los sistemas córtico-estriatales son importantes en la adquisición de secuencias motoras y el córticocerebeloso compensa por los cambios ambientales la adaptación motora. En teoría los ganglios basales proveen la gratificación de los procesos de aprendizaje por sistemas dopaminérgicos y el cerebelo provee oportunidades para supervisión del aprendizaje a través de la señal de error de la oliva inferior. Los circuitos del aprendizaje procedimental aumentan las capacidades de la corteza usando estas habilidades especializadas (6).

Los cinco paradigmas de la dislexia al ser analizados con los modelos de circuitos corticoestriatales y corticocerebelosos presentan a las personas disléxicas con dificultades en la fase de aprendizaje rápido o después de que han practicado las tareas para hacerlas automáticas por la no utilización de los circuitos corticocerebelosos (1, 3,6).

Las respuestas de parpadeo son otro de los paradigmas en la dislexia ya comentadas como aprendizaje condicionado en forma inicial que promueven una forma de aprendizaje primitivo en las que las dos vías participan (6).

El cuarto paradigma muestra cómo el disléxico tiene dificultades de adaptación a ejercicios de distorsión con prismas (3,6).

El quinto paradigma encuentra al disléxico con dificultades en la realización de tareas de reacción serial (con diferencias en la activación del área motora suplementaria, regiones parietales y el cerebelo) y en la tarea de dibujos en espejo (mediada por circuitos de aprendizaje procedimental) también se encuentra compromiso de las estructuras temporales mediales (1,6).

Sistemas de memoria declarativa y procedimental

La dislexia puede considerarse un trastorno del lenguaje y es así como Ulman aplica la categorización de tareas de lenguaje procedimental y declarativo, al proponer que el sistema de la memoria declarativa corresponde al léxico mental por ser responsable no solo de la adquisición, representación y uso de los eventos conocidos sino también de las palabras (7).

La memoria declarativa depende de estructuras mediales del lóbulo temporal que involucran la codificación, consolidación y la reminiscencia como son la región hipocámpal, la corteza entorrinal, la corteza perirrinal, la corteza parahipocámpal y la corteza prefrontal ventrolateral (7).

El sistema de la memoria procedimental corresponde a la gramática mental, el aprendizaje de nuevas reglas basadas en procedimientos que gobiernan la estructuración del lenguaje además del aprendizaje de nuevas tareas y el control de hábitos sensoriomotores y cognitivos. Este sistema está conformado por los ganglios basales, la corteza frontal (en particular el área de Broca y la región premotora), la corteza parietal, la corteza temporal superior y el cerebelo (7)

Los dos sistemas se interconectan y van a establecer patrones motores o de lenguaje dependiendo de las zonas de la corteza frontal involucradas como son la corteza motora primaria y el área de Broca en forma respectiva, subordinados al área premotora (7).

Aproximación a una reclasificación de los trastornos del aprendizaje

El sistema del aprendizaje declarativo cuando se ve comprometido generalmente muestra una pobre realización de tareas que requieren de conocimientos explícitos y de las funciones ejecutivas asociándose a bajo desempeño en las pruebas psicométricas que miden la función intelectual correspondiendo a niños con trastorno generalizado del aprendizaje (Retardo Mental) (1).

Los sistemas de aprendizaje procedimental como los argumenta Ulman corresponderían a los trastornos específicos del lenguaje explicados como alteraciones de la memoria procedimental en la que están imbricados el conocimiento lexical, la gramática, la morfología, la fonología y las tareas motoras. Los trastornos específicos del lenguaje serían diagnosticados por dificultades en la expresión más que en la adaptación complicando su clasificación como lenguaje corticoestriatal (1).

Las dificultades fonológicas tempranas reflejadas en la dislexia como un compromiso de las reglas de la fonología implícita, tales como la rima sugieren una alteración para el aprendizaje lenguaje-procedimental que explicaría la hipótesis del déficit fonológico por dificultades en adaptación (cerebelo) atribuidas a circuitos Broca-cerebelosos sin excluir la activación también del circuito Broca- ganglio basal en el aprendizaje implícito (1).

Los trastornos de la coordinación motora se caracterizan por dificultades en la calidad de los movimientos y algunas dificultades secundarias del lenguaje referidas como dispraxia verbal cuyo principal compromiso es motor-córtico-estriatal (1).

El TDAH es atribuido a disfunciones en el circuito fronto-estriato-cerebeloso y se divide en tres subtipos: inatento, hiperactivo y mixto. Diamond argumenta que el subtipo inatento tiene dificultades en el circuito fronto-parietal, el hiperactivo en fronto-estriatales (1, 5).

El subtipo inatento del TDAH tiene una alta comorbilidad con dislexia y muestra compromiso de los circuitos lenguaje-córtico-cerebelosos, en tanto que el subtipo hiperactivo tiene compromiso en las funciones ejecutivas y un tercio de ellos en el circuito ejecutivo-cortico-estriatal (1, 3,5).

Aprendizaje Procedimental en niños con desórdenes del desarrollo de la coordinación

Los trastornos de la coordinación motora son un síndrome heterogéneo y sus manifestaciones son variadas y frecuentemente complejas, algunos niños manifiestan dificultades en la coordinación fina, otros en la gruesa y un último grupo mixto en asocio con perfil cognitivo común (8).

Un estudio de meta-análisis de la literatura existente sobre trastornos de la coordinación motora muestra que la debilidad de estos niños está en las tareas de procesamiento visoespacial, porque las pruebas cognitivas requieren de adecuadas respuestas motoras, es así que Wolpert y cols. autores de este estudio concluyen llamando a los engramas motores responsables que fallan para estas tareas cognitivas como el modelo del déficit interno (8).

La hipótesis del déficit del modelo interno fue el resultado de la interpretación de los hallazgos de series de estudios neurocognitivos de desórdenes de la coordinación motora que incluyen un pobre control cognitivo en la orientación voluntaria de la atención, reduciendo la habilidad para la motricidad imaginaria, una pobre rotación mental de las extremidades pero no de los objetos reduciendo la habilidad para las praxias imaginarias y disimetría para las tareas que requieren de un segundo paso. (8)

Los programas de terapias para niños con trastorno de la coordinación motora que se intervienen con pruebas motoras imaginarias son eficaces para la realización de tareas que involucran programación sensoriomotora. (8)

Este modelo de control interno involucra aspectos del control motor por disfunción de centros de control motor cerebeloso, gangliobasal y del área motora suplementaria, por ejemplo la disfunción del área motora suplementaria y estructuras gangliobasales explican los problemas de secuenciación y de selección vistos en algunos niños torpes. (8)

Los signos blandos de inmadurez neurosensorial de los niños con disfunción en los circuitos cerebelosos son del tipo de no control de intervalos de tiempo en tareas como hacer sonar un tambor, en tanto que la inmadurez gangliobasal para la misma prueba muestra el compromiso de la magnitud de la fuerza isométrica requerida (8).

Los adultos con enfermedad de Parkinson son un ejemplo fehaciente de compromiso del aprendizaje procedimental implícito de las secuencias motoras para las tareas de tiempo de reacción dependientes de la integridad del estriado (8).

En adultos las lesiones que explican alteraciones neurofuncionales de tipo adquirido cortical muestran alteraciones en otras formas de aprendizaje y memoria que no afectan el aprendizaje procedimental, como en el aprendizaje secuencial en el que la corteza premotora, la corteza parietal y el cerebelo muestran ser dominantes durante la fase de adquisición del patrón de movimiento y son las estructuras gangliobasales y el área motora suplementaria las responsables de la fase de patrones de movimiento especializado(8).

La extrapolación de los anteriores hallazgos conocidos en adultos sumados a pruebas de aprendizaje procedimental en niños como las de Niseen y Bullermer que nos enseñan del impacto del autorreconocimiento corporal parietal para la realización de tareas motoras en niños confirman que las estructuras motoras mediales juegan un papel fundamental para el aprendizaje secuencial en niños con trastornos de la coordinación motora siendo la base para la intervención terapéutica de estos niños (8).

Los niños con antecedentes de prematuridad muchas veces muestran compromisos en coordinación visomotora que compromete sus procesos de aprendizaje de lectoescritura y cálculo matemático, en ellos también se ha visto cómo la intervención con terapias en estudios colaborativos con profesores han dado buenos resultados. (8)

Hallazgos neurofuncionales, imagenológicos y signos neurológicos blandos en niños con Trastornos del Aprendizaje y Desnutrición.

Las imágenes de resonancia que evidencian la pérdida de la asimetría interhemisférica y los estudios neurocognitivos con P300 en los que la amplitud de esta onda es alta, realizados en niños con desnutrición durante la infancia temprana complementan los hallazgos de atrofia evidenciada por estudios postmortem, transiluminación, ecografía transfontanelar, TAC, en publicaciones previas (9).

Los Niños con desnutrición en la infancia temprana cuya clínica muchas veces corresponde a alteraciones

comportamentales, inteligencia baja, retraso en el desarrollo sensoriomotor y conceptual en los primeros años de su educación preescolar se caracterizan por la presencia de signos neurológicos blandos y compromiso cognitivo en:

- 1) Memoria a corto plazo para material verbal y no verbal
- 2) Aprendizaje asociativo
- 3) Secuenciación
- 4) Aprendizaje asociativo condicional durante el periodo escolar resultado de lesiones cerebrales mínimas secundarias a su condición que alteran su neurodesarrollo normal (9).

Relaciones entre los Trastornos del Aprendizaje

Los trastornos de aprendizaje procedimental caracterizados por compromisos en el lenguaje y la coordinación motora pueden encontrarse de manera mixta y las dificultades motoras son el indicador diagnóstico la mayoría de las veces (1,8).

Los trastornos del aprendizaje pueden ser entonces distintos, con muchos puntos en común cuando se analizan por los circuitos del aprendizaje implícito y explícito con explicaciones etiológicas como las displasias corticales como en algún momento lo citó Galaburda con sus extensas investigaciones anatómicas en las que finalmente los trastornos de la coordinación se veían relacionados con los de lenguaje (8,10).

Diagnóstico y Tratamiento de los Trastornos del Aprendizaje

Las medidas para el diagnóstico estándar para muchos de los trastornos de aprendizaje son comportamentales y cognitivas y se explican por la disfunción de los circuitos frontoestriales y/o frontocerebelosos como ya se comentó (11).

El diagnóstico neurocognitivo requiere de métodos que identifiquen que parte de los circuitos funciona de manera anormal; para el aprendizaje declarativo un ejemplo pueden ser las tareas de aprendizaje apareamiento asociativo que involucran estímulos arbitrarios visuales que pueden no ser rotulados, grandes micropruebas de aprendizaje procedimental incluyendo respuestas como las de adaptación a prismas (11).

Hay una gran relación de los trastornos del aprendizaje con la genética, pero los análisis genéticos no pueden ser del todo realizados por su potencial compromiso poligénico y multifactorial que dificultan el mapeo específico de los genes responsables de cada uno de los comportamientos que los acompañan. La convergencia del uso de sistemas de circuitos neurológicos, el análisis genético y las imágenes cerebrales pueden ser de valor para su comprensión (11).

Los niños disléxicos o con trastornos de aprendizaje procedimental pueden lograr niveles mayores a través de la conciencia compensatoria de sus fallas dentro de un modelo que se llama metacognición (11).

Los sistemas de memorias declarativa y procedimental forman redes dinámicas que interactúan produciendo aprendizaje competitivo y cooperativo dentro de un procesamiento que compensa un déficit con otro sistema alterno (11).

Referencias

1. Nicolson R, Fawcett A. Procedural Learning difficulties: reuniting the developmental disorders?. *TRENDS in Neurosciences* 2007;20 (4):138-141
2. Wender P. The minimal brain dysfunction syndrome. *Ann.Rev. Med.* 1975;26:45-62
3. Gilger J, Kaplan B. Atypical brain development: a conceptual framework for Understanding developmental learning disabilities. *Dev Neuropsychol.* 2001;20:465-481.
4. Coffin J, Baroady S, Schneider K. Impaired cerebellar learning in children with prenatal alcohol exposure: A Comparative Study of Eyeblink Conditioning in Children with ADHD and Dyslexia. *Cortex* 2005;41:389-398
5. Semrud M et al: comorbidity between ADDH and learning disability. A review and report in clinically referred sample. *J.Am:Acad.Child Adolesc. Psychiatry.* 1992;31:439-448
6. Nicolson R, Fawcett A. Comparison of deficits in cognitive and motor skills among children with dyslexia. *Ann. Dyslexia.* 1994;44:147-167
7. Wolpert D et al. An internal model for sensoriomotor integration. *Science*, 1995;269:1880-1883
8. Wilson P, Maruff P, Lum J. Procedural learning in children with developmental coordination disorder. *Human Movement Science* 2003;22: 515-526
9. Misra U, Kalital J, Kumar S et al. Brain MRI and Cognitive Evoked Potentials in Rural Chronically Undernourished Children. *Nutrition research* 1996;16(7): 1147-1151.
10. Galaburda A. Dyslexia-a molecular disorder of neuronal migration. The 2004 Norman Geschwind Memorial Lecture. *Ann. Dyslexia.* 2005;55:151-165
11. Ratzon N, Lahav O, Cohen-Hamsi S et al. Comparing different short-term service delivery methods of visual motor treatment for first grade students in mainstream schools. *Research in Developmental Disabilities.* 2009;30:1168-1176.

TRASTORNOS DE INTEGRACIÓN NEUROSENSORIAL Y TRASTORNOS DEL LENGUAJE

Angélica M. Uscátegui¹

Introducción

Para el desarrollo intelectual del niño se requiere un adecuado desarrollo neurológico. Las teorías del desarrollo han planteado diferentes estrategias para lograrlo. Dentro de la corriente Histórico Cultural, Zaporozhets en 1996, así como otros autores, identificó tres planos que son consecutivos en el desarrollo del pensamiento del niño (1):

1. Acciones Concretas: a través de acciones (movimiento) va a prepararse basado en la anterior para la próxima.
2. Imágenes Concretas: empieza a tomar una representación de las acciones y de los objetos para convertirlas en imágenes mentales.
3. Pensamiento Lógico Abstracto: convierte estas imágenes en signos, símbolos y palabras para, a través de estos últimos, lograr una acción.

Esto muestra cómo todo el neurodesarrollo es necesario para lograr un adecuado desempeño en las funciones mentales superiores (lenguaje, praxias y gnosias) para el futuro.

En esta revisión se pretende profundizar en la relación existente entre el desarrollo motor y el desarrollo del lenguaje; para esto se realizará una aproximación tanto anatómica como funcional que permita comprender cómo se desarrollan, apoyados uno en otro, ambas funciones.

Los trastornos específicos del lenguaje son definidos como una condición que conlleva una significativa limitación en el desarrollo de habilidades del lenguaje, de lo cual se excluye a quienes tengan hipoacusia, déficit cognitivo, daño neurológico específico como parálisis cerebral, alteraciones psiquiátricas o severa privación de estimulación; aquí se hace énfasis en que no se excluyen ni los trastornos del desarrollo motor ni el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) (2). Estas tres condiciones, los trastornos de integración neurosensorial (TINS), el TDAH y los trastornos especí-

ficos del lenguaje, conviven estrechamente, encontrando en ocasiones muy difícil definir el diagnóstico en los pacientes que presentan alguna de estas alteraciones del neurodesarrollo.

En cuanto a la relación de los trastornos de la integración neurosensorial con el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad, se ha encontrado en los pacientes que presentan TDAH dificultades en coordinación, motricidad fina, precisión, planeación y modulación perceptual, se ha relacionado con las dificultades conocidas en concentración, control de impulsos e inquietud (3, 4). En ellos también se observan fallas en memoria semántica, vocabulario y analogías (3). Aunque algunos reportan un mínimo de impacto en las habilidades de lenguaje en estos niños (5).

En los pacientes con déficit de atención, del control motor y la percepción (DAMP) se encontraron fallos mínimos en comprensión, prosodia y pragmática (6).

La mejor forma de explicar la asociación entre TINS y trastornos específicos del lenguaje es evaluar desde lo anatómico y funcional, como pueden interactuar el desarrollo motor y el del lenguaje.

Aproximación Neuroanatómica

Diferentes estructuras relacionadas con la integración neurosensorial han mostrado tener un papel muy importante en el desarrollo del lenguaje.

El cerebelo tiene un papel fundamental en funciones tanto motoras (precisión, seguimiento de secuencias, planeación) como no motoras (memoria procedimental, función ejecutiva, habilidad espacial, comportamiento social y emocional y lenguaje). Tiene innumerables conexiones tanto directas como con relevo en el tálamo, con la corteza cerebral, las cuales son tanto aferentes como eferentes, permitiendo una constante retroalimentación de los procesos que son mediados por estas redes neurales. Las lesiones del cerebelo pueden llevar a dificultades en el lenguaje como agramatismo, disartria, mutismo, anomias o disprosodia e incluso se relaciona con alteraciones en ortografía y deletreo. Estas alteraciones se han relacionado con lesiones adqui-

¹ Neuropediatra Liga Central contra la Epilepsia
Docente Neuropediatría Universidad Nacional de Colombia

ridas o congénitas principalmente del hemisferio cerebeloso derecho, pero también con lesiones del otro hemisferio, con el vermis o con las estructuras de relevo como el puente (7).

El lóbulo parietal está relacionado con las funciones de integración visoespacial y visomotora, así como en el procesamiento de información sensorial para lograr atención selectiva y sostenida. También tiene un importante papel en el procesamiento de información no verbal como las expresiones faciales y las emociones. En niños con lesiones, principalmente del lóbulo parietal derecho se ha encontrado alteraciones tanto en la comprensión como en la producción del lenguaje, así como un severo retardo en la producción de gestos, fundamentales para el desarrollo del lenguaje en las primeras etapas (8).

Aproximación Funcional

Estudios de Neuroimágenes funcionales realizadas a niños con trastornos del desarrollo de la coordinación, como también han sido llamados los trastornos de integración neurosensorial, muestran que las áreas del cerebro que se encuentran involucradas en las fallas en pinza y motricidad fina son: áreas sensitiva primaria, parietales posteriores, área motora suplementaria, áreas premotoras, área motora primaria, Broca, mostrando nuevamente una relación anatómo-fisiológica entre los trastornos de integración y el desempeño en lenguaje (9).

Bates et al (10) mostraron cómo el desarrollo del lenguaje en las primeras etapas está altamente relacionado con el movimiento. Asociado a la aparición de las primeras palabras se encuentra el desarrollo de lenguaje gestual, inicialmente comprensivo para órdenes simples, luego sirven como indicador y finalmente pretenderán expresar acciones. Estudios con PET muestran que durante el desarrollo de la comunicación con mímica hay activación de las neuronas parietales en espejo, mostrando alta relación del proceso también con aspectos emocionales. Inicialmente el desarrollo del vocabulario y de la sintaxis muestra un proceso estrecho y paralelo con el desarrollo de la gestualidad; para el momento del desarrollo de los procesos gramaticales (más de 2 años) estos dejan de mostrar ritmos de desarrollo similares, pero persisten juntos durante toda la vida, siendo unos complemento de otros. Esto facilita el aprendizaje de las primeras palabras a través de acciones, que permiten almacenar la información en "forma gráfica"; durante el proceso del desarrollo del lenguaje estas acciones motoras facilitan la comunicación como complemento de lo verbal. Para el adulto, los aprendizajes de lenguaje realizados a través de la

gestualidad permiten hacer una mejor comprensión de los contextos y hacer un mejor análisis de situaciones complejas.

Hay que tener en cuenta que se consideran gestos no solo los que permiten una comunicación no verbal, también se encuentran aquí los relacionados con los movimientos orolingüales necesarios para la pronunciación de las palabras. El desarrollo del lenguaje y su relación con la gestualidad tienen alta relación con las habilidades cognitivas futuras, con correlación significativa con niveles de coeficiente intelectual (10).

En Avon, Reino Unido, se realizó un estudio poblacional en niños con trastornos del desarrollo de la coordinación, encontrando que estos, independiente de su coeficiente intelectual, pueden presentar dificultades en comprensión del lenguaje, comprensión de no-palabras (prueba que mide conciencia fonológica) y habilidades comunicativas no verbales (11).

En un estudio realizado en niños preescolares de habla inglesa y francesa en Canadá, a quienes se diagnosticó un trastorno específico del lenguaje, se encontró que el 52% presentaba trastornos del desarrollo de la coordinación, sin que esto afectase su capacidad cognitiva. No hubo relación con el idioma que hablaban los niños (12).

Factores asociados a la presencia de trastornos específicos del lenguaje y TINS

En los estudios poblacionales mencionados, los factores que se encontraron asociados son la condición socioeconómica y más la que se tenía durante la gestación y la historia familiar; no existe en este caso específico relación con género ni con factores de riesgo perinatal (11).

Como ya se ha mencionado, existe una relación estrecha entre los TINS y el TDAH; la asociación de las tres entidades lleva a dificultades específicas en el aprendizaje, principalmente procesos de lectoescritura (12).

Para quienes recibieron para su trastorno del lenguaje sólo apoyo con terapia del lenguaje y sin el apoyo de terapia ocupacional, la mejoría clínica fue más lenta; sin embargo para quien llegó a su vida de adolescente con un trastorno específico del lenguaje asociado a TINS sin apoyo terapéutico, el examen de integración se normaliza y ya no se encontrarán las fallas motoras que antes pudieran existir (10,12).

El poco estudio en este tema lleva a que aún no se tenga claro cuál es la mejor intervención terapéutica en el caso de un paciente con trastorno específico del lenguaje y TINS; lo que sí está claro es el reconocimiento

del desarrollo motor como base de otros aspectos del neurodesarrollo, así como la importancia de un adecuado desarrollo en ambos aspectos para lograr un excelente desempeño cognitivo en el futuro.

Referencias

1. Solovieva, Yulia. El Desarrollo Intelectual y su Evaluación. Puebla, 2004; Benemérita Universidad de Puebla; pp 139-164
2. Zardini, G. Specific Language Impairment: Definition and Diagnostic Criteria. . In: Language: Normal and Pathological Development, D Riva, I Rapin and G Zardini editors. Montrouge, France, 2006; John Libbey Eurotext. Pp 207-216.
3. Iwanaga R, Ozawa H, Kawasaki C, Tsuchida R. Characteristics of the Sensory- Motor, Verbal and Cognitive Abilities of Preschool Boys with Attention Deficit/hyperactivity Disorder Combined Type. Psychiatry and Clinical Neurosciences, 2006; 60: 37-45.
4. Steger J, Imhof K, Coutts E, Gundelfinger R, Steinhausen H-Ch, Brandeis D. Attentional and Neuromotor Deficits in ADHD. Developmental Medicine and Child Neurology, 2001; 43: 172-179.
5. Smith A, Taylor E, Warner Rogers J, Newman S, Rubia K. Evidence for a Pure Time Perception Deficit in Children with ADHD. Journal of Child Psychology and Psychiatry, 2002; 43: 329-542.
6. Diaz-Lucero A, Melano C, Etchepareborda M. Síndrome de Déficit de Atención, del Control Motor y de la Percepción (DAMP): Perfil Neuropsicológico. Rev Neurol, 2011; 52 (supl 1): 71-75.
7. Riva D, Vago Ch, Aggio F, Pantaleoni Ch, D'Arrigo S, Usilla A, Bulgheroni S. Language Disorders in Cerebellar Pathology. In: Language: Normal and Pathological Development, D Riva, I Rapin and G Zardini editors. Montrouge, France, 2006; John Libbey Eurotext. Pp 157-168.
8. Molteni B, Airaghi G, Mantegazza G, Sarti D. Developmental Language Delay in Early Childhood: Differential Diagnosis Between Specific Language Delay and Language Delay Secondary to Other Communication Disorders. . In: Language: Normal and Pathological Development, D Riva, I Rapin and G Zardini editors. Montrouge, France, 2006; John Libbey Eurotext. Pp 217-227.
9. Jucaite A, Fernell E, Forssberg H, Hadders-Algra M. Deficient Coordination of Associated Postural Adjustments During a Lifting Task in Children with Neurodevelopmental Disorders. Developmental Medicine and Child Neurology, 2003; 45: 731-742.
10. Bates E, Dick F. Language, Gesture and the Developing Brain. Dev Psychobiol, 2002; 40: 293-310.
11. Lingam R, Golding J, Jogmans M, Hunt L, Ellis M, Emond A. The Association Between Developmental Coordination Disorder and Other Developmental Traits. Pediatrics, 2010; 126: e1109-e1118.
12. Webster R, Majnemer A, Platt R, Shevell M. Motor Function at School Age in Children with a Preschool Diagnosis of Developmental Language Impairment. J Pediatr, 2005; 146: 80-85.

LOS TRASTORNOS DE SUEÑO Y LOS TRASTORNOS DEL DESARROLLO DE COORDINACIÓN (O DISPRAXIA O TRASTORNOS DE INTEGRACION NEUROSENSORIAL - TINS -)

Carlos Bolaños A.

Introducción

El desarrollo de los niños está basado en una malla conceptual móvil y flexible. Esta malla al transponerse una contra otra (de sus mallas= parámetros de desarrollo) se convierte en el generador de espacio y tiempo en función de un mapa cerebral genéticamente determinado y está orientado por las neurohormonas y neurotransmisores. Cuentan con un camino guía que se establece por la interacción de fenómenos genéticos y epigenéticos. Es así, como se podría describir el desarrollo cerebral a través de la neurobiología, dado que los conceptos de mallas son basados en la neurofilosofía y en sus componentes funcionales a nivel de sistemas cerebrales específicos; están determinados por áreas de grupos celulares, encargados de trabajar en equipo tras un conjunto de oscilaciones eléctricas y humorales, responsables de la organización o caos en ciertos momentos de desarrollo neurológico del ser humano.

Desarrollo

Para esta descripción de las anomalías del desarrollo de la coordinación y del sueño se describieron en otros apartes los estándares normales de desarrollo de habilidad integrativa (coordinación) y a continuación describiremos las pautas de desarrollo normal de sueño en niños.

Primera semana	20 horas de sueño (fases de dos horas)
Segunda semana	19 horas de sueño (fases de 2-3 horas)
Cuarta semana	18 horas de sueño (fases de 5-6 horas)
Tres meses a seis meses	16-14 horas de sueño (fases de 7-8 horas)
1 año a 2 años	10-12 horas ininterrumpidas (salvo la siesta 1-2 horas)
3 años a 5 años	11 - 12 horas (Siesta matutina incluida)
6 años a 12 años	9,5 horas
13 años a 16 años	7 a 9 horas (variabilidad según actividad)

¹Neurólogo Pediatra. Medicina del sueño y Fisiología MCSC. Universidad Nacional de Colombia

El sueño es una de las funciones necesarias para la supervivencia de las personas. Según la clasificación del sueño basada en la actividad cortical del electroencefalograma, lenta o rápida, las funciones son distintas (1).

Funciones en el sueño lento

- Función restauradora del cerebro: su privación afecta particularmente más las funciones cognitivas que las físicas.
- Aumenta después del ejercicio, con el hambre u otras circunstancias con marcada demanda metabólica.
- Secreción de hormonas vitales para el organismo.
- Renovación de los tejidos, al tiempo que se eliminan los productos secundarios del metabolismo muscular.
- Incremento de las funciones inmunitarias.

Funciones en el sueño REM

- Función sobre la memoria y aprendizaje: su privación disminuye la consolidación de la tarea aprendida.
- Consolidación de conductas para la adaptación de la especie: el estrés y la ingesta aumentan el porcentaje de sueño REM.
- Consolida las conexiones cerebrales o corticales al tener una actividad EEG semejante a la vigilia.
- Discrimina lo relevante para su mantenimiento y conservación, cargándolo en los códigos genéticos.
- Posible función de consolidar la relación social.

El sueño en el niño sigue un proceso de desarrollo que se inicia en la etapa fetal, experimentando modificaciones durante los primeros años de vida. La estructuración completa del sueño aparece a partir del octavo mes de vida fetal, con una buena organización cortico-subcortical. La fase REM (período de sueño con los ritmos más rápidos en el electroencefalograma nocturno) es muy importante en los primeros meses de vida, al intervenir en el desarrollo del córtex cerebral. En esta fase, tienen lugar procesos neuroendocrinológicos y de

AVISO NEUROBASAL LABORATORIO INCOBRA

transmisión neuronal así como de síntesis proteica, que pueden ser significativos en la correcta integración de los diferentes sistemas que operan en el sistema nervioso central (SNC) (2).

Los trastornos de la coordinación (TINS) corresponden a niños con dificultades para alcanzar las funciones adecuadas de motricidad fina, gruesa, percepción, interacción y coordinación que generalmente están presentes en los niños de edad pre-escolar y escolar. A su vez, el tratamiento de los TINS incluye medicación y la estimulación temprana especializada e integral que ayuden al niño a desarrollar las habilidades necesarias.

Dentro de este grupo en ocasiones suelen diagnosticarse como: dispraxias del desarrollo, trastornos de integración, trastornos de percepción, trastornos de precursores de aprendizaje. En muchos artículos se realiza mención al TINS de múltiples maneras, en 1994 se realizó un consenso básico en London, Canada, para definir de una mejor manera a estos trastornos, eligiendo al Trastorno de desarrollo de coordinación como el nombre para diagnosticar y englobarlos a todos; se han revisado otros textos como una revisión sistemática de la literatura de Magalhaes et al, en la cual refieren todos los nombres dados a esta enfermedad, evidenciando que en un 52,7% de los artículos se hablaba de DCD (trastorno del desarrollo de la coordinación), niño torpe (clumsy child) en un 7,2%, dispraxia del desarrollo en un 3,5%, problemas de escritura en un 3,1%, problemas de coordinación visomanual en un 2,8%, disfunción de integración sensorial en un 2,5%, déficit de atención, control motor y percepción en un 2,5%, disfunción neurológica mínima o menor en un 2,2% y otros términos mal definidos en un 23,5%, por lo cual los autores del consenso y de la revisión hacen énfasis en continuar la labor de discusión y promoción de este término diagnóstico (17). Desde el punto de vista práctico lo importante es reconocer estos diferentes nombres y saber cómo interpretarlos a la luz de la clínica, además de continuar en búsqueda de un término unánime y que describa de forma más integral los trastornos de esta área en nuestros pacientes.

A esta línea también suele añadirse el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), el trastorno del neurodesarrollo más frecuente en la infancia y el más prevalente en niños en edad escolar, entre un 3-20% según la población estudiada (3, 4).

La prevalencia de trastornos de sueño en niños de edad preescolar está entre 25 a 37%, pero muy pocos estudios se han publicado en relación con las anomalías del neurodesarrollo motor e integrativo perceptual y el

sueño (14); Se dice que el entrenamiento motor por habilidades seguido de una noche de sueño produce un 20% de incremento en la velocidad del desarrollo motor (12).

Lastimosamente la mayoría de los niños con problemas de sueño o problemas de coordinación no son evaluados por un personal integral y en contexto trasdisciplinario y en ocasiones ni siquiera pueden llegar a evaluación por medicina especializada, debido a la demanda de nuestro sistema de salud, a la carga impuesta por las prevalencias de otras enfermedades y la deficiente formación de los profesionales en estas áreas; en una descripción realizada por el Dr. Gillberg de la universidad de Göteborg en Suecia, hace una propuesta describiendo la coexistencia de desórdenes en áreas ejecutivas, trastornos conductuales, tics, trastornos del espectro autista y TINS, haciendo una referencia cruzada entre estos mismos; el Dr Gillberg describe un acrónimo para referirse a los "síndromes sintomáticos tempranos que requieren evaluaciones clínicas del neurodesarrollo" ESSENCE por sus siglas en inglés (Early Symptomatic Syndromes Eliciting Neurodevelopmental Clinical Examinations) (10), lo cual podría asemejarse a los programas implementados y realizados desde hace 3 décadas en la LICCE - Bogotá, a través de las Clínicas de Aprendizaje y Neurodesarrollo; se han descrito por lo tanto niños con síntomas múltiples de los 3 a los 5 años, que en Suecia se presentan a la clínica de neurociencias y fisiología, para demostrar comorbilidades en el desarrollo general, el lenguaje, interacción social, coordinación motriz, atención, conducta, ánimo y sueño. En este artículo el Dr Gillberg describe que los niños necesitan evaluación multidisciplinaria y que a pesar del acceso a la salud en Suecia, no son vistos por más de una área de trabajo en salud, cuando se sabe la necesidad de observación y seguimiento por dos o más especialistas médicos y paramédicos (10).

Evaluación del sueño

Como prueba de evaluación del sueño, el polisomnograma (PSG) nocturno registra la actividad neuronal y autonómica del sueño. Su estudio comparativo con valores de referencia permite observar desviaciones respecto a la media, así como el análisis secuencial en una misma persona, en distintos momentos, aproxima a fenómenos evolutivos que tengan lugar. Este último abordaje tiene una especial relevancia en el período infantil, donde el número, la trascendencia y la velocidad de los fenómenos que acontecen son determinantes. A estas edades, su importancia se acrecienta al tratarse de un período de vida en evolución; también porque se posee menor capacidad de expresión y

porque el entorno (epigenética) influye sin que pueda ser controlado. Por ello, el PSG infantil tiene más relevancia que el del adulto en el estudio de las alteraciones cerebrales y en particular en los TINS.

De forma rutinaria y complementaria al PSG se pueden utilizar cuestionarios destinados a padres y cuidadores en donde, mediante una encuesta estructurada, se evalúan distintos parámetros sobre calidad y comportamiento durante el sueño.

Las implicaciones clínicas de los trastornos de sueño en niños y adolescentes son en su mayoría despreciados por los clínicos, y además desconocidos por muchos de los colegas en su consulta diaria, existen parámetros de somnolencia excesiva que son realmente marcadores activos de alteración social, por lo cual se discute su asociación con efectos secundarios en el comportamiento, el ánimo y el desarrollo; de forma global se describen en la práctica diaria estos hallazgos secundarios a un inadecuado sueño o a un trastorno específico de sueño (7). Sin embargo las alteraciones funcionales en el grupo pediátrico son muy poco estudiadas y por lo tanto ameritan un tamizaje específico de sus problemas de sueño.

Alteraciones del sueño en TINS (Tabla 2)

Salvo en situaciones de evolución extrema, como sucede en el trastorno de Rett—en el que al final se genera una encefalopatía progresiva con desestructuración completa de todas las funciones—, entre ellas el sueño (5), se puede señalar que existen unas características generales de alteraciones del sueño en los TINS (6):

- Inmadurez cerebral: desestructuración del sueño que puede generar alteración del neurodesarrollo, semejante a demencias orgánicas del adulto, con alteraciones disejecutivas y compromiso en áreas subcorticales de integración.
- Disfuncionalidad: variaciones en la eficiencia y calidad del sueño.
- Paroxismos: presencia de actividad epileptiforme mono o multifocal.

La realización de una polisomnografía nocturna es muy importante en los niños con TINS ya que la trascendencia y la velocidad de los fenómenos que les ocurren, son determinantes y así se pueden observar alteraciones electroencefalográficas, con desestructuración del sueño, disminución del sueño REM (en general, a mayor nivel de disfunción neurológica se detecta una menor proporción de sueño REM), despertar precoz y des-

pertar nocturno con dificultad para conciliar de nuevo el sueño.

Muchos estudios han determinado que las principales alteraciones del sueño en los pacientes con TINS son la dificultad para dormirse (en el 48% de los niños autistas), el despertar precoz con dificultad para dormirse (en el 43%), el incremento de los despertares nocturnos (el 56% sufre despertares nocturnos de una a tres noches por semana y el 20% de cuatro a seis noches por semana) y la somnolencia diurna (en el 31%). El 10% de estos trastornos se considera grave y el 22%, moderado (1,5).

A la vez múltiples estudios han demostrado que la presencia de trastornos del sueño en pacientes con trastornos del neurodesarrollo intensifica los síntomas relacionados con el trastorno autista (5).

En el síndrome de Rett, los trastornos del sueño son muy frecuentes. El 67,8% de niñas presentan insomnio de inicio y el 21%, despertares frecuentes; posteriormente se produce una encefalopatía progresiva con desestructuración completa de la totalidad de las funciones, dentro de las cuales está el sueño (1).

La relación del desarrollo motor en algunos niños prematuros varía de acuerdo a la posición en el sueño, según describen algunos trabajos en el área, en el estudio CHIME, por sus siglas en inglés (Collaborative Home Infant Monitoring Evaluation); ellos realizaron un seguimiento a 213 lactantes con peso menor a 1750 gramos al nacer, se evaluaron a las 56 semanas de edad postconcepcional, con escalas de sueño, determinación de posición corporal al dormir, escalas del desarrollo (Bayley - BSID II), encontraron que los lactantes que dormían en supino mantenían la cabeza a 45 grados y los que dormían en prono hasta los 90 grados; el desarrollo mental y psicomotor fue evaluado con índices a las 56 y 92 semanas de edad postconcepcional, sin encontrar diferencias frente a la posición de sueño a partir de la semana 56, aquellos niños que durmieron en supino tenían menor control cefálico en el seguimiento, pero el estado de desarrollo global no se afectó (11).

La presencia de actividad epileptiforme durante el sueño es significativa en los niños con trastorno específico del lenguaje, muchos autores han investigado un enlace entre los aspectos anormales de tipo fonético y las descargas en EEG, como aquellas observadas de manera más frecuente en la epilepsia benigna con puntas centrotemporales (rolándicas), también estas anomalías ocurren en más del 50% de los niños afectados con trastornos conductuales o de aprendizaje (9), sin

que tengan crisis clínicamente definidas, lo cual hace considerar la posibilidad de una etiología genética y predisposición de tipo epigenético. Se realizó un estudio que describió un grupo de 8 niños con un severo trastorno del desarrollo de la coordinación (TINS), en ese grupo se buscó la presencia de actividad epileptiforme y otro grupo de 13 niños con descargas benignas centrotemporales en quienes se buscó la presencia de TINS, encontrando puntas rolándicas en más de 70% de estos niños con TINS severo y en los niños con puntas rolándicas un 30% con TINS severo (9); lo cual consideran demostración de la atipicidad en el desarrollo cerebral y se demuestra por lo tanto una alta asociación entre anomalías funcionales del sueño y el desarrollo de la coordinación e integración neurosensorial.

Se han desarrollado evaluaciones en niños de cinco años de países latinos como el Brasil para identificar los factores asociados a los trastornos del desarrollo motor como las anomalías del sueño y las horas de estudio en la escuela; se hizo seguimiento a 132 niños con trastornos de sueño y 136 controles de una escuela pública de Sao Paulo: el grupo con desorden de sueño fue identificado por un cuestionario base (parasomnias con trastorno del inicio o mantenimiento de sueño, tiempo de sueño diario excesivo, hiperhidrosis en sueño y trastornos respiratorios del sueño) y se realizaron tests motores para coordinación motriz global, coordinación motriz fina, coordinación perceptual motora, balances estáticos y dinámicos para todos los niños. Encontrando en el grupo con desorden de sueño, que en el test de equilibrio estático 34% ($p < 0,05$) de los que estudiaban en la mañana fallaban y en el test de equilibrio de una extremidad 62% ($p < 0,05$) de los niños que estudiaron en la mañana fallaron también; lo cual sugiere que las anomalías de sueño (restricción) interactúan con el periodo escolar y alteran el desarrollo motor, especialmente en los niños que estudian en la mañana (14).

De otro lado las descripciones de asociación de anomalías de sueño y TINS, se han realizado estudiando el diagnóstico previo de DAMP (trastornos motores perceptuales y de atención), el cual históricamente se ha adaptado a TINS, en un estudio de se demostró una asociación de 31% de problemas para dormir en los niños con DAMP vs 14% en el grupo control, la mayoría de estas anomalías fueron los ronquidos nocturnos (15).

Los estudios de anomalías respiratorias en sueño (catatrenia, apneas obstructivas o centrales de sueño, ronquido simple, etc), demostraron anomalías en las escalas de desarrollo ejecutivo y compromiso conductual, con síntomas externalizantes e

internalizantes presentes en las evaluaciones de seguimiento, con una prevalencia mayor a 50% de puntajes bajos en funciones ejecutivas (16).

Se confirma entonces que los desórdenes de sueño pueden influenciar el desarrollo cognitivo, motor y emocional causando alteraciones en la neurofisiología; estos estudios demuestran que la privación de sueño puede deteriorar la adquisición de habilidades motrices; algunos estudios sugieren que el sueño REM y el sueño de ondas lentas profundo son fundamentales para el aprendizaje complejo de habilidades motrices que requieren plasticidad neuronal, los procesos de memoria durante el sueño normal están críticamente relacionados con la integridad del REM (12), en otros estudios demuestran que el tiempo total de sueño en los niños que asisten a la escuela en la tarde es mayor, que en aquellos que estudian en la mañana (13); lo cual sería un marcador útil en la clínica para determinar tamizaje de anomalías en sueño y TINS.

Tratamiento

Se considera que debe realizarse apoyo dual en áreas de compromiso de coordinación (terapias ocupacional, física y psicopedagogía) además de pautas de apoyo en problemas de sueño según el orden, intensidad, disfunción y efecto sobre la vigilia. Es común que en la medicina del sueño las pautas de higiene constituyan las primeras medidas a tomar (Tabla 3) (1), siendo necesarias antes de incorporar otros tratamientos. Si existe insomnio de inicio superior a 30 minutos pueden iniciarse medicaciones de tipo hipnóticos o inductores y posteriormente neuromoduladores como valproato u oxcarbazepina. Deben evitarse los hipnóticos benzodiazepínicos en tratamientos superiores a tres semanas.

En este momento aún están en desarrollo moléculas que son estimulantes directas de la vía de la melatonina y sus receptores, los cuales ofrecerán mejor estabilidad de sueño y un potencial inductor más fisiológico, así como tratamiento dual de trastornos depresivos y de sueño, como los agonistas inversos del receptor 5HT_{2A}, que se han usado como tratamiento de los insomnios de mantenimiento y múltiples despertares; uno de estos es la nelotanserina, con perfil de potente antagonista selectivo de 5HT_{2A}, induce hipo-locomoción, incremento en la consolidación del sueño, incremento en el sueño NREM total y en el sueño profundo, con demostración de aumento del índice de poder Delta del EEG (8).

En la roncopatía debe descartarse un síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño; si persiste, consultar al especialista sobre las medidas a tomar. Cuan-

do las descargas epileptiformes registradas en el polisomnograma nocturno aparecen en todas las fases del sueño, y sobre todo si existen trastornos del lenguaje, es aconsejable ensayar el tratamiento antiepileptico gabaérgico y continuar el apoyo según evolución y estudio diagnóstico complementario por un probable Landau Klefner.

Se considera de forma global que aquellos que duermen en supino, tienen menor riesgo de muerte súbita del lactante, pero se necesitan estrategias complementarias para evitar la adquisición tardía del control cefálico (11).

Conclusión

Los niños con desórdenes de sueño tienen una mayor prevalencia de trastornos de integración neurosensorial.

Las alteraciones en el sueño de los niños con TINS son de índole neurobiológica - funcional, lo cual determina la necesidad de buscar en ese grupo de pacientes los factores sintomáticos adicionales en el campo del desarrollo de sueño según su edad y los patrones normales de cada ciclo, el seguimiento de los ciclos de sueño y vigilia en aquellos con TINS sin resultados favorables a la terapéutica inicial y su exploración en aquellos niños con riesgo neurológico alto o con enfermedades de base crónicas (cromosomopatías, anomalías craneofaciales, etc.) Es también evidente y necesario el uso adecuado de los estudios de evaluación neurofisiológica del sueño y de las encuestas adaptadas según los países y su lengua, es importante también la difusión del conocimiento a nivel comunitario y el apoyo del sistema de salud para el desarrollo de planes de atención integrales.

HIGIENE DEL SUEÑO
Levantarse y acostarse a la misma hora
Cenar dos horas antes
Cuando se le reprenda, evitar enviarlo a la cama y así asociar indebidamente cama -castigo
Evitar la ingesta de un exceso de líquidos que lo obliguen a despertarse
No debería ver películas o televisión que le impresionen negativamente
En el aseo personal, no olvidar limpiar las vías aéreas superiores
En época de lluvia o invierno, usar una buena pijama ligera de algodón que lo abrigue si se destapa
La temperatura de la habitación debe permanecer constante
El mobiliario será el necesario, sin acumular demasiados juguetes, libros u otros objetos
Evitar ruidos y distractores de luces o sonido (TV, celular, radio, MP3, Ipod, etc. En la habitación)

Tabla 2

Referencias

1. Valdizán J.R. Trastornos generalizados del desarrollo y sueño. REV NEUROL 2005; 41 (Supl 1): S135-S138
2. Valdizán JR. Sueño: funciones y patología. Barcelona: Viguera Editores; 1999
3. Gruber R, Sadeh A, Raviv A. Instability of sleep patterns in children with attention-deficit hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2000; 39: 495-501
4. J.W. Cornejo, O. Osío , Y. Sánchez b, J. Carrizosa A, G. Sánchez d, H. Grisales c, H. Castillo-Parra, J. Holguín , Prevalencia del trastorno por déficit de atención-hiperactividad en niños y adolescentes colombianos. REV NEUROL 2005; 40: 716-22
5. Ellaway C, Peat J, Leonard H, Christodoulou J. Sleep dysfunction in Rett syndrome: lack of age related decrease in sleep duration. Brain Dev 2001; 23 (Suppl 1): S101-3
6. M.A. Idiazábal-Aletxa; S. Aliagas-Martínez. Sueño en los trastornos del neurodesarrollo. Rev Neurol. 2009 Feb;48:13-16. Fallone G; Owens JA; Deane J

7. Sleepiness in children and adolescents: clinical implications. *Sleep Med Rev.* 2002 Aug;6(4):287-306.
Al-Shamma HA
8. Anderson C, Chuang E, Luthringer R, Grottick AJ, Hauser E, Morgan M, Shanahan W, Teegarden BR, Thomsen WJ, Behan D. Nelotanserin, a novel selective human 5-hydroxytryptamine_{2A} inverse agonist for the treatment of insomnia. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010 Jan;332(1):281-90. Epub 2009 Oct 19.
Scabar A
9. Devescovi R, Blason L, Bravar L, Carrozzi M. Comorbidity of DCD and SLI: Significance of epileptiform activity during sleep. *Child Care Health Dev.* 2006 Nov;32(6):733-9.
Gillberg C
10. . The ESSENCE in child psychiatry: Early Symptomatic Syndromes Eliciting Neurodevelopmental Clinical Examinations. *Res Dev Disabil.* 2010 Nov-Dec;31(6):1543-51. Epub 2010 Jul 14.
Ratliff-Schaub K
11. , Hunt CE, Crowell D, Golub H, Smok-Pearsall S, Palmer P, Schafer S, Bak S, Cantey-Kiser J, O'Bell R; CHIME Study Group. Relationship between infant sleep position and motor development in preterm infants. *J Dev Behav Pediatr.* 2001 Oct;22(5):293-9.
12. Walker PM, Brakefield T, Morgan A, Hobson JA, Stickgold Robert. Practice with sleep makes perfect: sleep-dependent motor skill learning. *Neuron* 2002;35:205-211.
13. Silva TA, Carvalho LBC, Almeida MM, et al. Hábitos de sono em crianças brasileiras de 7 a 10 anos de idade. *Hypnos* 2003;3:96-97.
14. Cristiane Aparecida Moran, Luciane B.C. Carvalho, Lucila B.F. Prado, Gilmar F. Prado Sleep disorders and starting time to school impair balance in 5-year-old children *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63(3-A):571-576
15. Landgren M, Kjellman B, Gillberg C. Attention deficit disorder with developmental coordination disorders. *Arch Dis Child* 1998;79:207-212.
16. Robert S. Bourke c,d, Vicki Anderson c,d, Joel S.C. Yang a, Angela R. Jackman Neurobehavioral function is impaired in children with all severities of sleep disordered breathing. *Sleep Medicine* 12 (2011) 222-229
17. Livia C Magalhães, Cheryl Missiuna, Shirley Wong. Terminology used in research reports of developmental coordination disorder. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2006, 48: 937-941

VIDEO JUEGOS: IMPLICACIONES NEUROLÓGICAS

John Jairo Silvestre¹
Juan Manuel Cárdenas²

Introducción

Los video juegos se han convertido en un importante elemento en la rutina diaria: algunos autores citan que entre un 75 y un 90 % de preescolares los utilizan, especialmente los varones, tanto en la frecuencia como en la intensidad (1). Muchas personas que los practican, lo hacen motivados por entretenimiento o salir de la rutina, pero en algunos casos se ha convertido en enfermedad. Algunos estudios citan que entre el 7.6 y 9.9% de usuarios son jugadores patológicos o adictos a los video juegos, en donde aparece una pérdida de la sensación del espacio y el tiempo, tiempos de práctica prolongados, logrando alcanzar rutinas promedio de hasta 31 horas por semana, comparado con 19 horas en los jugadores no patológicos (1,2)

Los escolares y adolescentes están diariamente influenciados por internet, televisión, videojuegos o dispositivos electrónicos. A medida que se logran mayores avances tecnológicos, mayor es su influencia en la rutina diaria, con cifras que alcanzan hasta un 97% de niños en determinados grupos etáreos que practican videojuegos (8).

La violencia de los juegos es una preocupación generalizada de los padres; se sabe que el 50% de estos tienen conductas violentas, incluyendo algunos juegos que son permitidos para menores de 10 años (8), con pobre control de las autoridades y de los cuidadores, porque estos menores pueden acceder fácilmente a ellos por medio de sus compañeros y por el internet.

Como factor agravante de esta situación, en el mercado comercial existe un pobre control sobre la distribución de los video juegos a los niños y sobre su contenido lo que incrementa la vulnerabilidad de esta población a los mensajes que transmiten.

Existe mucha controversia con respecto a los síntomas que acompañan esta práctica, ya sean primarios o secundarios a los videojuegos (11). Existe una pre-

ocupación creciente en los padres, sobre los efectos nocivos de los videojuegos, motivados por el alto contenido de mensajes violentos, adquisición de conductas agresivas de otras culturas, disminución de la actividad física en el menor, disminución en la interacción social con sus pares, así como la generación de síntomas ansiosos, depresivos o eventos convulsivos en el menor predispuesto. Algunos estudios intentan demostrar la relación causal entre problemas de atención y video juegos, solos y asociados a la exposición a la televisión (3). Existen también algunos reportes en la literatura médica de muertes en personas de Corea y Estados Unidos relacionados con uso prolongado de los video juegos (5)

Definición sobre el jugador patológico

El Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales (DSM – IV) clasifica el juego patológico como (13):

- A. Comportamiento de juego desadaptativo, persistente y recurrente, como indican por lo menos cinco (o más) de los siguientes ítems:
1. Preocupación por el juego.
 2. Necesidad de jugar con cantidades crecientes de dinero para proseguir el grado de excitación deseado.
 3. Fracaso repentino de los esfuerzos para controlar, interrumpir o detener el juego.
 4. Inquietud o irritabilidad cuando intenta interrumpir o detener el juego.
 5. El juego se utiliza como estrategia para escapar de los problemas o para aliviar la disforia.
 6. Después de perder dinero en el juego, se vuelve otro día para intentar recuperarlo.
 7. Se engaña a los miembros de la familia, terapeutas u otras personas para ocultar el grado de implicación con el juego.

¹ Médico Neuropediatra. Universidad Nacional de Colombia. Hospital Universitario San Jorge de Pereira

² Ingeniero de sistemas. Universidad Tecnológica de Pereira. Docente Universidad libre sede Pereira

8. Se cometen actos ilegales, como falsificación, fraude, robo o abuso de confianza, para financiar el juego.
9. Se han arriesgado o perdido relaciones interpersonales significativas, trabajo y oportunidades educativas o profesionales debido al juego.
10. Se confía en que los demás proporcionen dinero que alivie la desesperada situación financiera causada por el juego.

B. El comportamiento del juego no se explica mejor por la presencia de un episodio maníaco.

A pesar de existir estos criterios en el DSM IV, muchos de los investigadores ven la necesidad de utilizar nuevos criterios diagnósticos para delimitar a un jugador patológico de videojuegos para futuros trabajos de investigación.

Portes et al (15) en 2010 propone algunos criterios para definir el jugador con problemas, adaptado de los criterios del DSM IV-TR en el ítem de dependencia a sustancias y juego patológico; describen juego problema como el “uso excesivo de uno o más videojuegos, que produce preocupación con pérdida del control para suspender el juego y varias consecuencias físicas o psicosociales negativas”

Gentile et al (11) en el 2011, estudiaron una cohorte de 3034 niños y adolescentes, encontrado los siguientes resultados: El 83% de los pacientes admitieron ser jugadores de videojuegos, al menos ocasionalmente. Encuentra que la impulsividad en el jugador, la cantidad de juego que practique (31 horas por semana para los patológicos vs. 19 horas por semana para los no patológicos) el inicio a edad temprana y la competencia social, son factores que intervienen como predictores iniciales para ser jugadores patológicos. En este estudio encontraron que algunas condiciones psiquiátricas como la depresión, la ansiedad y la fobia social empeoran en los jugadores patológicos y disminuyen cuando se detiene el juego patológico. Concluye el estudio que los videojuegos violentos aumentaban los pensamientos agresivos, hostiles, fantasías de agresión, y disminuían al parar el juego patológico.

Conductas violentas, trastornos de aprendizaje y video juegos

Algunas teorías plantean la posibilidad de que existe imitación por parte de los usuarios de juegos, sobre contenidos violentos que han sido vistos en ellos. Estos mensajes violentos sumados a otros estímulos vio-

lentos, empeorarían el problema. Se calcula que para la edad de 18 años, un adolescente promedio puede haber visto 200.000 actos violentos en la televisión (8).

Investigadores como Anderson y Bushman han encontrado relación entre video juegos e incremento de conductas agresivas, efectos agresivos, cognición agresiva (pensamientos, actitudes) violencia psicológica y disminución de conductas prosociales (ayuda) (9).

Con relación al aprendizaje existen estudios (10) que buscan una relación del efecto deletéreo de la media visual en el desempeño escolar, a través de tres mecanismos: relación con el uso de sustancias en el adolescente, conducta problema en la escuela y disposición para la búsqueda de nuevas sensaciones. Este estudio muestra a su vez un efecto negativo tanto por exposición prolongada, como por determinados contenidos de la media.

Problemas de déficit de atención, hiperactividad y video juegos (12, 16)

Se ha lanzado la hipótesis que la exposición a la televisión así como a los videojuegos genera más dificultad para prestar atención, logrando menores tasas de excitabilidad para labores escolares; estas alteraciones en la atención se observan en diferentes grupos etáreos incluyendo adolescentes y adultos jóvenes. Se ha intentado explicar el efecto deletéreo en la atención debido a los cambios repetidos de atención, logrando estar tiempos muy cortos en un estímulo y la alta excitabilidad de algunos contenidos.

Buscando mejorar esto la Academia Americana de Pediatría recomienda que los menores no utilicen más de dos horas al día para ver televisión y utilizar videojuegos, es probable que en la medida que se exceda este tiempo, aparezcan problemas en la atención. Muchas de estas conclusiones requieren de estudios más amplios donde se pueda diferenciar, cuáles de los video juegos pueden producir este efecto y cuáles no.

Se ha querido relacionar la presencia de pacientes con cuadro de hiperactividad e inatención (TDAH) y abuso de videojuegos, tomando en cuenta que existe una relación demostrada entre TDAH y abuso de sustancias (16). Bioulac en el 2008 toma una muestra de 50 niños (29 pacientes con TDAH y 21 controles) entre 6 y 16 años, en el estudio no logra encontrar diferencias significativa de riesgo para que el paciente con hiperactividad sea un jugador patológico, aunque deja planteada la posibilidad de que esto esté ocurriendo en un subgrupo

de pacientes con TDAH y que existe la necesidad de tener una muestra de pacientes más grande.

Epilepsia y respuesta fotoparoxística (14)

La prevalencia de la respuesta fotoparoxística está estimada por algunos autores en 0.8% para pacientes que requiere realizar un electroencefalograma y 8.8 % en pacientes con epilepsia. En 1997 en el Japón ocurrieron cientos de casos de crisis posterior a un programa de televisión llamado Pokemon "Pocket Monster" prendiendo las alarmas sobre la influencia de ciertas frecuencias de ondas en personas predispuestas. En un estudio de 1992 en caucásicos con epilepsia la respuesta fotoparoxística fue de 5.2% comparado en 4.2% en la población negra. Existe una prevalencia aumentada en el género femenino (75%), se ha relacionado más que aparezca en frecuencias de ondas de 700 nanómetros de 15 a 18 Hz. Existe una carga genética en las personas que la presentan.

En 1994 hubo un reporte (14) donde el 50% de pacientes que tenían convulsiones mientras practicaban video juegos tenían respuesta fotoparoxística positiva, la mayoría de estas crisis eran generalizadas. Estudios realizados en tomografía por emisión de positrones han mostrado activación del hipotálamo y la cabeza del caudado cuando se presenta la respuesta fotoparoxística.

Otro punto importante que se ha criticado es la poca actividad física en estos pacientes, mostrando asociaciones entre los video juegos y la obesidad (4), se habla de un aumento de dos veces más en el riesgo de obesidad por cada hora diaria de video juegos. Las nuevas generaciones de juego buscan solucionar este problema, logrando que ocurra un mayor gasto calórico en la actividad, simulando algunas actividades como realizar boxeo, tenis etc tratando de prevenir la obesidad (7)

Bases fisiopatológicas (5)

Se han querido investigar las bases anatomopatológicas del juego patológico, por considerarlo como una verdadera adicción a los videojuegos. Reportes recientes basados en resonancia funcional, intentan demostrar que existe una activación en ciertas áreas cerebrales en los jugadores de videojuego patológico, similar a personas que tienen adicciones al alcohol, cigarrillo y otras drogas psicoactivas. Se considera que comparten circuitos cerebrales, en donde la dopamina (estriado ventral o núcleo acumbens) parece ser el neurotransmisor involucrado al producirse un aumento en su liberación (5, 16).

Han et al en su estudio de 2011 (5) con 19 adultos jóvenes entre 18 y 23 años investigaron la activación de áreas cerebrales mientras practican un juego de video de Internet llamado novela "War Rock"(K2 Network, Irvine, CA). Encontraron que estructuras como la corteza prefrontal dorsolateral, la corteza orbitofrontal, talamoestriado, amígdala e hipocampo están activadas en los jugadores patológicos como ocurre en los adictos a alcohol, cocaína, juegos online, nicotina; parece que estos circuitos cerebrales son compartidos en la adicción a los videojuegos en internet.

Los videojuegos están involucrados en la activación de áreas frontal medial derecha, giro precentral, giro parahipocampal y de la línigula occipital, los cuales intervienen en la memoria de trabajo visoespacial.

Se ha postulado la relación de videojuegos con el uso excesivo de bebidas que contengan cafeína, al parecer por sus efectos estimulantes, lo cual ayudaría a estar alerta por periodos prolongados de tiempo (15).

Efectos benéficos de los videojuegos (8)

Los videos juegos generan relajación, autonomía, cambio en la rutina diaria. Los juegos generan atención en todas las personas sin importar la edad. Los fabricantes de consolas de videos le están apuntando en este momentos a que la experiencia sea más enriquecedora, principalmente a nivel educativo y a que se logren desarrollar muchos más sentidos en la persona. Buscan mejorar aspectos como la actividad física del usuario, ya no solo permiten que sean practicados con las manos, sino que involucran todo el cuerpo, e incluso van más allá como en los juegos que no utilizan controles (Ejemplo el kinect). Los nuevos juegos intentan además buscar la integración familiar, que todas las personas del hogar sean partícipes de estas experiencias, haciendo así que los juegos sean mirados con otros ojos y que los padres vean en ellos un elemento que integre y no que desintegre a la unión familiar.

Los juegos virtuales están convirtiéndose en una estrategia pedagógica fundamental para los niños, por ejemplo a través de juegos de roles se están realizando clases de asignaturas donde los estudiantes y docentes participan desde cualquier lugar y en cualquier tiempo (ubicuidad) en un juego en el cual el niño aprende de temas variados como geografía, historia, medio ambiente etc. Se busca a través del juego generar un aprendizaje efectivo, que despierte las competencias necesarias en los estudiantes, logrando en muchas ocasiones que aprendan por medio del juego sin saber que lo están haciendo. Algunos software como "burbuja" que se es-

tán desarrollando en Pereira, buscan realizar una evaluación pedagógica de los menores en las instituciones educativas al evaluar el desarrollo cognitivo, comunicativo, sensorio-perceptivo y psicomotor en los diferentes grados escolares, de manera que a través de actividades lúdicas en videojuegos, se logren detectar debilidades en algunas áreas del conocimiento. Son evaluados pedagógicamente mientras ellos están jugando y los resultados permiten a los docentes fortalecer los desarrollos más débiles con planes de trabajo que son enviados a las familias y usados en el aula de clase.

La medicina no está aparte de esto, existen publicaciones donde se evalúa el uso de los videojuegos para ayudar a desarrollar ciertas destrezas motoras como el uso de los cirujanos con el laparoscopio (17)

Los video juegos, pueden contribuir a despertar algunas de las capacidades ocultas en las personas, como el de resolver problemas, orientar búsquedas, ejercitar coordinación ojo mano, e incluso pueden ser el medio para resolver algunos problemas de socialización, por medio de grupos de jugadores que se reúnen para resolver ciertos etapas del juego, compartiendo experiencias y vivencias. Los medios se han convertido en una herramienta de comunicación para las personas que no lo pueden hacer cara a cara.

Es importante saber, que todo lo que se relacione con la virtualidad y con juegos, se evalúen tres categorías: el acceso, el uso y la apropiación, para así saber si el usuario final tiene un conocimiento lo suficientemente claro para incorporarlo en su vida o su cotidianidad.

Los videojuegos, también aportan mucho para mejorar capacidades cognitivas, sensorio-perceptivas, psicomotoras y comunicativas, en materia de inclusión a personas en situación de discapacidad. Los videojuegos en general se están convirtiendo en elementos que fortalecen los procesos de aprendizaje, muchos de ellos son incluyentes y esto favorece la interacción en comunidad de estas personas que por su condición especial no pueden relacionarse tan fácil.

Uno de las consolas de video más vendida en el mundo es la XBOX 360, desarrollada por la empresa Microsoft, ha trabajado un sistema llamado KINECT, que tiene una cámara RGB, un sensor de profundidad que detecta los movimientos corporales en tres dimensiones y un micrófono que extrae los sonidos del ambiente y es capaz de detectar voces.

El sistema KINECT permite que cualquier persona pueda jugar, porque los controles son su cuerpo y sus movimientos, esto ha revolucionado la industria de los

videojuegos y la mirada de las personas con respecto a los beneficios que pueden ofrecer estos videojuegos en sus hogares.

Uno de los juegos que permite a los niños mejorar sus capacidades cognitivas y motrices es el juego BODY AND BRAIN EXERCISES: es un juego que permite seleccionar con el cuerpo las actividades que se quieren realizar, interactúa todo el cuerpo para realizar las selecciones y se deben realizar estas selecciones con un manejo coordinado del cuerpo. También, el juego permite comandos de voz, escritura y otros que ayudan a los niños fortalecer conocimientos matemáticos, de atención, espacialidad, agilidad mental y retención de memoria. El juego es desarrollado bajo la supervisión del neurólogo japonés Dr. Ryuta Kawashima, quien ha demostrado que se puede ejercitar el cerebro con diversión. El juego permite además la participación de más de un jugador, logrando con esto una integración social que hace más agradable el aprendizaje, todos los días evalúa el progreso obtenido y este reto hace que se deseen realizar actividades diarias con el mismo.

El juego YOUR SHAPE – FITNESS INVOLVED, invita a las personas a realizar actividades físicas diarias con un entrenador personal o a través de minijuegos. El DANCE CENTER es otro juego que permite quemar calorías y pretende enseñar a bailar, buscando disminuir el riesgo de obesidad que han mostrado algunos estudios clínicos.

Algunos sitios Web para juegos ya tienen millones de seguidores como son www.lumosity.com, www.cognifit.com y otros, que por un pago anual, permiten jugar y realizan un seguimiento permanente de los avances obtenidos.

Muchos de estos videojuegos han sido diseñados para tratar de prevenir el Alzheimer, estos juegos permiten aumentar la capacidad para memorizar, asociar ideas con rapidez y aumentar la agilidad mental que se van perdiendo con la edad, el consejo siempre es mantener la mente activa y los videojuegos pueden aportar mucho en este sentido.

Conclusiones

Los videojuegos se han convertido en una actividad que ocupa cada vez más espacio en los hogares y los menores de edad constituyen el grupo de personas en los que más impacto generan, intervienen en procesos como el aprendizaje, la atención y conducta. Es por esto que requieren un control cada vez más estricto por parte de los padres y de la sociedad en general.

En el campo médico va a ser sin lugar a dudas una herramienta terapéutica para pacientes con diferentes patologías, aunque se debe tener precaución en pacien-

tes que cursen con depresión, ansiedad y fobia social por el riesgo de empeoramiento de síntomas.

Referencias

1. Wallenius M, Rimpela A, Punamaki R, Lintonen T. Digital game playing motives among adolescents: Relations to parent-child communication, school performance, sleeping habits, and perceived health. *Journal of Applied Developmental Psychology* 30 (2009) 463–474.
2. Gentile D, Choo H, Liau A, Sim T, Li D, Pathological Video Game Use Among Youths: A Two-Year Longitudinal Study. *Pediatrics* Volume 127, Number 2, February 2011
3. Edward L. Swing, Douglas A. Gentile, Craig A. Anderson and David A. Walsh. Television and Video Game Exposure and the Development of Attention Problems. *Pediatrics* 2010;126:214-221.
4. Ray M, Ram Jat K. Effect of Electronic Media on Children. *Indian Pediatr.* 2010 Jul 7;47(7):561-8.
5. Han D, Bolob N, Danielsb M, Arenellac L, et al. Brain activity and desire for Internet video game play. *Comprehensive Psychiatry* 52 (2011) 88–95.
6. Nagamitsu S, Nagano M, Yamashita Y, Takashima S, Mitsuishi T. Prefrontal cerebral blood volume patterns while playing video games – A near-infrared spectroscopy study. *Brain & Development* 28 (2006) 315–321
7. Graf D, Pratt L, Hester C, Short K. Playing Active Video Games Increases Energy Expenditure in Children. *Pediatrics* 2009;124:534
8. Strasburger V, Jordan A, Donnerstein E. Health Effect of Media on Children and adolescents. *Pediatrics* 2010;125:756.
9. Huesmann L.R. The impact of Electronica Media Violence: Scientific Theory and Research. *J Adolesc Health*, 2007 December; 41 (6 Suppl 1): S6-13.
10. Sharif I, Wills Thomas A, Sargent J. Effect of Visual Media Use on School Performance: A Prospective Study. *J Adolesc Health.* 2010 January; 46 (1): 52.
11. Gentile D, Choo H, Liau A, Sim T, Li D et al, Pathological Video Game Use Among Youths: A Two-Year Longitudinal Study. *Pediatrics* 2011;127:e319-e329
12. Swing E, Gentile, Craig A. Walsh A. Television and Video Game Exposure and Development of Attention Problems. *Pediatrics* 2010;126:214-221;
13. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (American Psychiatric Association IV edición, 2000.
14. Huges J. The Photoparoxysmal Response: The Probable Cause of Attacks During Video Games. *Clin EEG Neurosci.* 2008 Jan;39(1):1-7.
15. Porter Starcevic V, Berle D, Fenech P. Recognizing problem video game use. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2010; 44:120–128.
16. Biolulac S, Arfi L, Bouvard M. Attention deficit/hyperactivity disorder and video games: A comparative study of Hyperactive and control children. *European Psychiatry* 23 (2008) 134e141.
17. Rosser J, Lynch P, Cuddihy L, Gentile D, Klonsky J, Merrell R. The impact of Video Games on Training Surgeons in the 21st Century. *Arch Surg.* 2007;142:181-186