



# REVISTA CHILENA DE PSIQUIATRIA Y NEUROLOGIA DE LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA

ISSN-0718-3798  
Versión impresa

Indexada en Lilacs y Latindex

Publicación Oficial de la  
SOCIEDAD DE PSIQUIATRÍA Y NEUROLOGÍA  
DE LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA

Volumen 26 – N°3– Diciembre 2015

# DIRECTORIO

---

**Presidenta**

Dra. Viviana Venegas Silva

**Vicepresidenta**

Dra. Patricia González Mons

**Tesorera**

Dra. Verónica Burón Klose

**Secretaria General**

Psp. Gloria Valenzuela Blanco

**Past - Presidentet**

Dra. Alicia Espinoza Abarzúa

**Directores**

Dra. Carola Álvarez Quiñones

Dr. Elías Arab López

Dra. Andrea Schlatter Vieira

Dr. Paola Santander Vidal

**GRUPOS DE ESTUDIO****Adolescencia y Adicciones**

Presidente

Dr. Alejandro Maturana

**Trastornos del Desarrollo GTD**

Presidenta

Dra. Ximena Carrasco

**Enfermedades Desmielinizantes**

Presidenta

Dra. Andrea Schlatter

**Epilepsia Refractaria**

Presidenta

Dra. Keryma Acevedo

**Enfermedades Neuromusculares y Trastornos Motores de la Infancia y Adolescencia**

Presidente

Dr. Ricardo Erazo

**Trastornos del Sueño en Pediatría**

Presidente

Dr. Tomás Mesa

**Dr. Tomás Mesa L.**

Editor General

Pontificia Universidad Católica de Chile

**Dr. Matías Irarrázaval D.**

Editor Asociado de Psiquiatría

Universidad de Chile/ Clínica las Condes

**Dra. Marta Hernández Ch.**

Editora Asociada de Neurología

Pontificia Universidad Católica de Chile

**Dr. Ricardo García S.**

Past-Editor

Universidad de Chile/ Clínica Las Condes

**Dr. Mario Valdivia P.**

Asistente Editor de Psiquiatría

Clínica Privada

**Dra. Alejandra Hernández G**

Asistente Editora de Neurología

Hospital San Borja Arriarán

**Dra. Viviana Herskovic M.**

Asesora Resúmenes en Inglés

Clínica las Condes

## COMITÉ EDITORIAL NACIONAL

Dr. Carlos Almonte V.

Universidad de Chile, Santiago

Dra. Marcela Larraguibel Q.

Clínica Psiquiátrica Universitaria, Santiago

Dr. Fernando Novoa S.

Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso

Ps. Gabriela Sepúlveda R.

Universidad de Chile / Santiago

Dr. Hernán Montenegro A.

Universidad de Santiago, USACH

Dra. Mónica Troncoso Sch.

Hospital San Borja Arriarán, Santiago

Dra. Karin Kleinstauber S.

Universidad de Chile, Clínica Las Condes

Dra. Flora de la Barra M.

Universidad de Chile, Santiago

# Comité Editorial Revista

## COMITÉ EDITORIAL INTERNACIONAL

### Neurología

Dr. Jaime Campos  
Dra. Patricia Campos  
Dra. Lilian Czornyj  
Dr. Philip Evrard  
Dr. Agustín Legido  
Dr. Jorge Malagón  
Dr. Joaquín Peña

Hosp. Clínic. de San Carlos, Madrid, España  
Universidad de Cayetano Heredia, Perú  
Hospital de Niños, Garrahan, Argentina  
Clinique Saint-Joseph, Francia  
Universidad de Philadelphia, U.S.A.  
Academia Mexicana de Neurología, México  
Hospital Clínico la Trinidad, Venezuela

### Psiquiatría

Dra. Susan Bradley  
Dr. Pablo Davanzo  
Dr. Gonzalo Morandé  
Dr. Francisco de la Peña  
Dr. Daniel Pilowski

Universidad de Toronto, Canadá.  
Univ. De California UCLA, U.S.A.  
Hospital Niño Jesús, España  
Universidad Nacional Autónoma de México  
Universidad de Columbia, U.S.A.

### **Origen y Gestión**

La revista Chilena de Psiquiatría y Neurología de la Infancia y la Adolescencia, SOPNIA, es el órgano oficial de expresión científica, y fue creada en 1989, bajo el nombre de Boletín. La gestión editorial está delegada a un Editor de la revista, un Editor asociado de Psiquiatría y otro de Neurología, más un comité Editorial, quienes tienen plena libertad e independencia en este ámbito.

### **Misión y objetivos**

La revista tiene como misión publicar artículos originales e inéditos que cubran las áreas de Psiquiatría y Neurología de la Infancia y Adolescencia y otros temas afines: Pediatría, Neurocirugía Infantil, Psicología y Educación, de modo de favorecer la integración de miradas y el trabajo interdisciplinario.

Se considera además la relación de estas especialidades con la ética, gestión asistencial, salud pública, aspectos legales, epidemiológicos y sociológicos.

Las modalidades de presentación del material son: artículos de investigación, casos clínicos, revisiones de temas enfocados a la medicina basada en la evidencia, comentarios sobre artículos de revistas y libros, cartas, contribuciones y noticias.

### **Público**

Médicos especialistas, Psiquiatras y Neurólogos de la Infancia y la Adolescencia, otros médicos, profesionales de salud afines, investigadores, académicos y estudiantes que requieran información sobre el material contenido en la revista.

### **Modalidad Editorial**

Publicación trimestral de trabajos revisados por pares expertos (peer review) que cumplan con las instrucciones a los autores, señaladas al final de cada número.

### **Resúmenes e indexación**

La revista está indexada en Lilacs (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud. Latindex (Sistema Regional de Información en línea para revistas científicas de América Latina, El Caribe, España y Portugal) <http://www.bireme.org/abd/E/chomepage.htm>.) Índice bibliográfico médico Chileno. Sitio WEB Ministerio de Salud. Acceso a artículos completos on line [www.sopnia.com](http://www.sopnia.com)

### **Abreviatura**

Rev. Chil. Psiquiatr. Neurol. Infanc. Adolesc. ISSN 0718 – 3798

### **Diseño**

Juan Silva: [jusilva2@gmail.com](mailto:jusilva2@gmail.com) / Cel.: 9 9799 5964

Toda correspondencia editorial debe dirigirse a Dr. Tomás Mesa Latorre. Editor Revista Chilena de Psiquiatría y Neurología de la Infancia y Adolescencia, Esmeralda 678, 2º piso, interior, fono: 2632.0884, email: [sopnatie.cl](mailto:sopnatie.cl), sitio Web: [www.sopnia.com](http://www.sopnia.com) Santiago, Chile.

## EDITORIAL

- Educación médica continua en SOPNIA  
*SOPNIA continuing medical education*  
Paola Santander, Marcela Abufhele 7

## TRABAJOS ORIGINALES

- Fenotipos neurológicos en pacientes estudiados con citogenética en el Hospital de Puerto Montt.  
*Neurological phenotype in cytogenic study from Puerto Montt Hospital patients.*  
Verónica Ortiz Delgado, Ledia Troncoso Azócar, Patricio Guerra García,  
M. Angélica Alliende 8
- Terapia farmacológica combinada en pacientes niños y adolescentes con trastorno por déficit atencional con hiperactividad  
*Drug therapy in children and adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*  
Cristián Fröschke, Matías Irrarrázaval 17

## CASO CLINICO

- Trastornos neurológicos graves y malformaciones en una niña con monosomía del cromosoma 21.  
*Severe neurological disorders and malformations in a girl with monosomía of the chromosome 21.*  
Luis A. Méndez-Rosado, Gisela Noche, Tatiana Zaldívar, Luanda Maceiras,  
Yomisleydy Bravo 30

## EDUCACIÓN CONTINUA

- Trastornos específicos del lenguaje  
*Specific Language Disorders*  
Jorge Förster, Dr. Mauricio López, Lic. Mag. Marcelo Díaz, Dra. Romina Santibáñez 36
- Epilepsia y Sueño  
*Epilepsy and Sleep*  
Tomás Mesa L. 49

## CONTRIBUCION

- LASSE: Escuela de Verano Latinoamericana de Epilepsia, una iniciativa regional de primera línea  
*LASSE: Latinamerican Epilepsy Summer School. A top regional initiative.*  
Keryma Acevedo, José T. Mesa, Claudia Riffo 57

## OBITUARIO HOMENAJE

- Profesor Jean Aicardi  
*Obituary Professor Jean Aicardi*  
Pedro Menéndez, Tomás Mesa 64

REUNIONES Y CONGRESOS 68

GRUPOS DE ESTUDIOS 69

NOTICIAS 70

INSTRUCCIONES A LOS AUTORES 72

---

## Educación Médica Continua en SOPNIA

Estimados Socios:

El programa de Educación Médica Continua (EMC) tiene como objetivo cumplir la misión de SOPNIA, en relación a ofrecer actividades científicas orientadas a la actualización de los conocimientos en Neurología y Psiquiatría de niños y adolescentes y está dirigido a socios SOPNIA, médicos especialistas en Neurología Pediátrica, Psiquiatría de la Infancia y Adolescencia y médicos especialistas certificados de especialidades afines.

El programa desde el año 2014 a la fecha ofrece a través de una plataforma de capacitación via página web de SOPNIA [www.sopnia.com](http://www.sopnia.com) cursos de post grado e-learning, consistentes en módulos con contenidos del curriculum de formación de Neurología Pediátrica y Psiquiatría de la Infancia y Adolescencia, cuya modalidad es 100% on-line.

Para ampliar la difusión de los temas de Educación Médica Continua se ha creado en nuestra revista SOPNIA un espacio para poder acceder a temas abordados en las clases de los distintos módulos disponibles.

Este espacio nos permite estar vigentes en los diferentes temas existentes en nuestra plataforma virtual en Neurología y Psiquiatría Infantil, ya que este programa está estructurado en base a los requerimientos del proceso de recertificación de nuestras especialidades y se ha creado por el directorio SOPNIA como un trabajo conjunto con docentes especialistas socios de SOPNIA, pensamos que será de gran interés para nuestros socios.

Los invitamos a participar en nuestra plataforma virtual via página web SOPNIA en la que se encuentran disponibles los cursos de Educación Médica Continua y a darle la bienvenida a este nuevo espacio en nuestra revista SOPNIA.

Dra. PAOLA SANTANDER VIDAL  
Neuróloga Infantil  
Educación Médica Continua  
Neurología SOPNIA

Dra. MARCELA ABUFHELE  
Psiquiatra Infantil y de la Adolescencia  
Educación Médica Continua  
Psiquiatría SOPNIA

# Fenotipos neurológicos en pacientes estudiados con citogenética en el Hospital de Puerto Montt.

Neurological phenotypes in cytogenetic study from Puerto Montt Hospital patients.

**Verónica Ortiz Delgado<sup>1</sup>, Ledía Troncoso Azócar<sup>2</sup>, Patricio Guerra García<sup>3</sup>, M. Angélica Alliende<sup>4</sup>.**

**Resumen.** El examen citogenético, es una herramienta importante para confirmar el diagnóstico, manejo y consejo genético. El objetivo es analizar las características del fenotipo neuroconductual, protocolizar y orientar en la eficaz solicitud del estudio citogenético. Se revisaron las fichas clínicas de los pacientes controlados del policlínico de Neuropediatría del Hospital de Puerto Montt, con cariograma anormal entre los años 2007 y 2012.

De 248 pacientes, 12% se identificó una alteración; 58% aberraciones estructurales, 20% aneuploidías, y 20% alteraciones genético - moleculares. Los elementos clínicos que se encontraron fueron microcefalia 48%, retraso mental 67%, historia familiar 67%, hipotonía 70%, convulsiones 41%, alteraciones del SNC 37%.

**Palabras claves:** citogenética, cariotipo, enfermedades genéticas, fenotipo neurológico, consejo genético.

**Abstract.** Cytogenetic examination is an important tool for confirming diagnosis, case management and genetic counseling. The aim is to analyze the characteristics of neurobehavioral phenotypes, formalize and guide the effective application of cytogenetics. The medical records of patients with abnormal karyotype seen between 2007 and 2012 at the Hospital of Puerto Montt's neuropaediatric outpatient clinic were reviewed.

Of 248 patients, in 12% an alteration was identified; 58% structural aberrations, 20% aneuploidy, and 20% genetic-molecular alterations. The clinical elements found were 48% microcephaly, 67% mental retardation, 67% family history, 70% hypotonia, 41% seizures, 37% CNS disorders.

**Key words:** cytogenetic, genetic alterations, karyotype, neurobehavioral phenotype, genetic counseling.

### INTRODUCCIÓN

En la práctica clínica del Neuropediatra, el abordaje del paciente a partir del fenotipo neuroconductual, en especial cuan-

do se asocian a dismorfias que no corresponden a patologías bien definidas (S. de Down, Williams, etc.), la utilización del examen citogenético, es una herramienta muy importante para poder orientar el es-

- 
1. Neuropediatra, Unidad de Neurología Pediátrica, Servicio de Pediatría Hospital Puerto Montt (Trabajo de Ingreso a SOPNIA).
  2. Neuropediatra, Servicio de Neuropsiquiatría Infantil, Hospital San Borja Arriarán, Universidad de Chile.
  3. Neuropediatra, Clínica Los Andes, Puerto Montt.
  4. Magíster en Ciencias Biológicas c/m en Genética. Laboratorio de Genética y Enfermedades Metabólicas. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos. Universidad de Chile.



tudio diagnóstico, manejo del paciente y consejo genético a su grupo familiar.

Las enfermedades genéticas han adquirido un rol preponderante en la morbimortalidad humana, sobre todo en los primeros años de vida, además, el impacto de estas enfermedades se mantiene a lo largo de toda la vida del afectado.

Las enfermedades genéticas pueden afectar a cualquier órgano o sistema, dentro de los cuales el Sistema Nervioso Central, es el más comprometido (1).

La información genética se encuentra codificada en la molécula de ADN, en el ser humano, el 99% del ADN se encuentra en el núcleo de la célula, el resto se encuentra en las mitocondrias, organelos citoplasmáticos que contienen cada uno, una o más copias de un ADN circular de 16,5 Kb que codifica para 37 genes, todos relacionados con la función de la mitocondria (2).

Se estima que cada ser humano tiene alrededor de 30.000 – 40.000 genes. Las alteraciones de estos genes o de sus interacciones son las responsables de las enfermedades genéticas.

Estas afecciones se pueden clasificar de acuerdo a su etiología y el tipo de herencia. Las afecciones monogénicas, se producen por la alteración de un gen, conocida también como afecciones mendelianas, pues cumplen con los patrones clásicos de herencia: autosómicas o ligadas al cromosoma X (Dominantes ó recesivo). En general las afecciones dominantes comprometen genes que codifican proteínas estructurales y por lo tanto producen síndromes de múltiples malformaciones congénitas y las recesivas comprometen genes que codifican enzimas y por lo tanto son responsables de la mayoría de los errores congénitos del metabolismo. No son detectables con estudio citogenético tradicional, requieren análisis de biología molecular, ejemplo el Síndrome de Rett, estudio molecular del gen MECP2 que se ubica en Xq28, y que es el responsable de la afección.

Las alteraciones cromosómicas pueden ser numéricas o estructurales. Las numéricas pueden ser de un par (aneuploidías), ó de un set completo de cromosomas (poliploidías). Las alteraciones cromosómicas estructurales se producen cuando un segmento cromosómico se pierde, se duplica ó se une a otro cromosoma.

El ejemplo clásico de las alteraciones cromosómicas es el Sd. de Down, en Chile la frecuencia estimada, es de 1:690 RN (ECLAMC, Estudio colaborativo latinoamericano de Malformaciones Congénitas) (3).

En la actualidad en Chile, la tasa de mortalidad infantil es de 7,9 por mil, cuya segunda causa son las malformaciones congénitas, después de la prematuridad (4).

Cada una de las afecciones neurogenéticas reconocidas hasta ahora tiene una baja prevalencia individual, sin embargo, como grupo de enfermedades no son infrecuentes. Se estima que el 10% de los pacientes con afecciones neurológicas tienen enfermedades producidas por mutaciones de un solo gen (5).

En la actualidad se reconocen más de 16.000 afecciones monogénicas, pero sólo en alrededor de 3.000 ha sido posible determinar los genes involucrados, en un número aún menor se han establecido las mutaciones génicas responsables de la afección (6)(7).

Como se trata de enfermedades poco frecuentes, la mayoría de presentación polimórfica, incluso dentro de una misma familia, sería importante buscar claves que sugieran una enfermedad genética.

Desde el punto de vista del diagnóstico clínico existen algunas claves que siempre deben ser evaluadas y que sugieren una enfermedad neurogenética. Las más importantes a destacar son: historia familiar positiva, similitud con una afección genética conocida, curso clínico crónico y progresivo, historia de consanguinidad,

## Trabajos Originales

aumento de la frecuencia de un grupo étnico específico.

También existe lo que se llama reservorios de enfermedades neurogenéticas, que son grupos de afecciones entre las que es posible encontrar con mayor frecuencia una afección neurogénica como patología de base.

Entre éstas destacan: parálisis cerebral, retraso mental, epilepsia, movimientos anormales, ataxias, demencias, leucodistrofias atípicas y el espectro autista (8).

Algunos elementos del examen clínico que son frecuentes en pacientes con enfermedades neurogenéticas son: microcefalia, anormalidades estructurales del SNC, retraso mental de cualquier grado, síndromes convulsivos, hipotonía y cambios pigmentarias de la piel. Se estima que ante el hallazgo de dos ó más de estas características fenotípicas se debe buscar una afección neurogenética (6).

Como son aún muy pocas las afecciones neurogenéticas que tienen un tratamiento específico y las terapias génicas son una posibilidad real solo en un futuro mediano para un número reducido de ellas, la prevención primaria a través de una asesoría genética adecuada sigue siendo primordial y para ello es fundamental contar con un diagnóstico etiológico certero (4).

### OBJETIVO GENERAL

Analizar las características del fenotipo neuroconductual protocolizado para orientar en forma más eficaz la oportunidad de la solicitud del estudio citogenético.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Analizar si las características fenotípicas, cognitivo-conductuales, antecedentes familiares protocolizadas, facilitarían la solicitud del estudio genotípico.
2. Generar una ficha/protocolo para utilizar en la práctica clínica ambulatoria del

neuropediatra, para detectar con mayor certeza las patologías de origen genético que consultan por la asociación a trastornos neuroconductuales.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Diseño del estudio

Se revisaron las fichas clínicas de los pacientes controlados en el policlínico de Neuropediatría del Hospital de Puerto Montt (HPM), estudiados con cariograma y con resultado anormal entre los años 2007 - 2012.

Se excluyeron aquellos con diagnóstico clínico de Síndrome de Down, confirmados por citogenética como trisomía 21, también aquellos que no presentaron alteración neurológica y hayan sido estudiados por otros diagnósticos no relacionados como: padres portadores, etc.

### Método

Los pacientes fueron evaluados a través de revisión de fichas clínicas, considerando como datos de registro en planilla Excel lo siguiente:

#### 1. Evaluación Neurológica

Se evaluaron antecedentes: Consanguinidad, Antropometría de RN, Apgar. Evolución neonatal, RDSM, Edad de pesquiza, Evolución, Examen al diagnóstico: Circunferencia craneana, Malformaciones SNC, otras dismorfias, Epilepsia, Autismo. Antecedentes familiares, movimientos anormales (Tabla I: Datos Ficha Clínica).

#### 2. Evaluación Neuropsicológica

- a) Test de inteligencia para niños de Wechsler revisado (WISC-R, WISC-II).
- b) Evaluación psico-social, Vineland, si se requirió.
- c) Evaluación otros sistemas si se requirió: (endocrinología, nutrición, cardiología, etc.).

#### 3- Tamaño Muestral

Se incluyeron todos los pacientes con es-

tudio citogenético anormal, realizados en HPM, entre los años 2007 y 2012, según criterios detallados en diseño.

### RESULTADOS

De los 317 pacientes estudiados, 248 cariogramas resultaron normales y en 68 (21%) de ellos se diagnosticó una enfermedad genética (Gráfico I).

Del total de pacientes, 41 (13%) tenían diagnóstico clínico de Síndrome de Down. De los 248 pacientes restantes, en 27 casos (12%) se identificó una alteración: 17 (58%) aberraciones estructurales (incluyendo translocaciones recíprocas, cromosomas derivativos, isocromosomas, cromosoma diséntrico y una duplicación), 4 (20%) aneuploidías, y 6 (20%) alteraciones genético - moleculares.

De un total de 37 estudios de genética molecular, 17 fueron normales y 23 (60%) permitieron caracterizar mejor la aberración cromosómica.

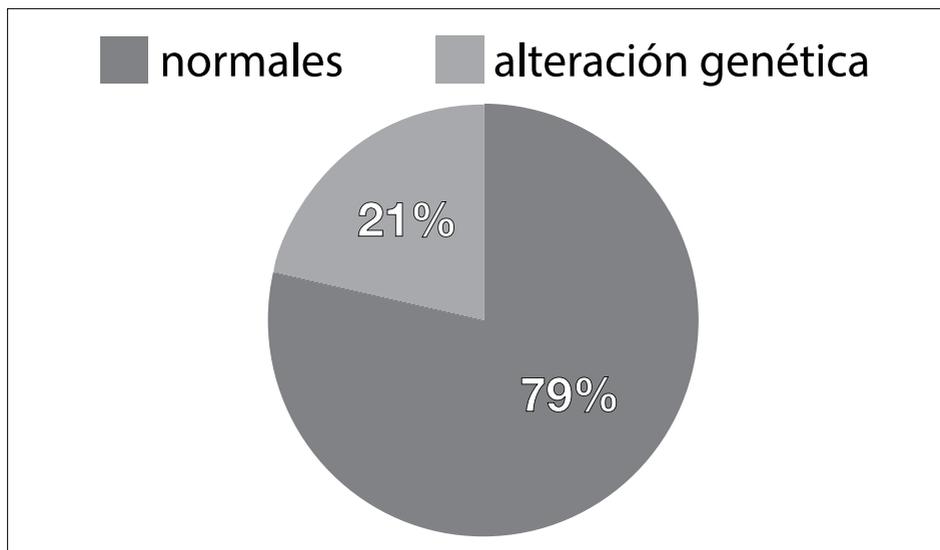
En 7 pacientes con características de Síndrome de Turner, el análisis de FISH, per-

mitió caracterizar las alteraciones estructurales, precisar la constitución del mosaico, caracterizar un derivativo del cromosoma Y. El test de metilación confirmó en 4 casos los diagnósticos de Angelman y Prader Willi.

Del total de los pacientes con cariograma alterado 68, 50 (73%) fueron derivados por neonatólogo, 12 (17%) evaluados directamente por Neuropediatría, 3 (4%) por obstetra, 1 (1%) por cardiólogo, 1 (1%) por neurocirujano, 1(1%) por pediatra.

El tiempo transcurrido entre la solicitud del cariograma, estudio molecular y su resultado, fluctuó entre 6 y 12 meses desde su solicitud.

Del total de los pacientes con cariograma alterado 68, excluyendo los 27 síndromes de Down, 19 (70%) registraban hipotonía dentro de su evaluación clínica, 18 (67%) retraso mental (DI), trastornos conductuales-espectro autista 17 (63%), microcefalia 13 (48%), convulsiones/ epilepsia 11 (41%), curso crónico y progresivo 14 (52%), consanguinidad 8 (30%), historia familiar de enfermedades neurológicas 18 (30%).



**Gráfico I:**

Alteraciones genéticas detectadas en 68 pacientes atendidos en el Policlínico de Neuropediatría del Hospital de Puerto Montt entre 2007 y 2012.

## Trabajos Originales

**Tabla I.** Datos Ficha Clínica de pacientes con cariograma alterado, excluyendo Síndrome de Down, atendidos en el Policlínico de Neuropediatría del Hospital de Puerto Montt entre 2007 y 2012.

|                                     | Historia Familiar | Crónico y progresivo | Con-sangui- neidad | Micro- cefalia | Alt. SNC | R.M. | Sd. Convul- sivo/Epi | Hipo- tonía | Piel | P.C. | Mov- imien- tos Anor- males | Espe- ctro Autista | Ataxias |
|-------------------------------------|-------------------|----------------------|--------------------|----------------|----------|------|----------------------|-------------|------|------|-----------------------------|--------------------|---------|
| SPW                                 |                   | +                    |                    |                |          | +    |                      | +           |      |      |                             | +                  |         |
| SPW                                 |                   | +                    |                    |                |          | +    |                      | +           | +    |      |                             | +                  |         |
| SPW                                 |                   | +                    |                    | +              |          | +    |                      | +           |      |      |                             | +                  |         |
| SPW                                 |                   | +                    |                    | +              |          | +    |                      | +           |      |      |                             | +                  |         |
| Angelman                            |                   | +                    |                    | +              |          | +    | +                    | +           |      | +    | +                           | +                  | +       |
| RDSMS/ severo                       | +                 | +                    |                    | +              |          |      |                      | +           |      | +    |                             |                    |         |
| R. Taybi                            | +                 | +                    |                    | +              | +        | +    | +                    | +           | +    |      | +                           | +                  |         |
| T. Fallot                           |                   | +                    |                    | +              | +        | +    |                      | +           |      |      |                             | +                  |         |
| Amenor- rea/RM                      |                   | +                    |                    | +              | +        |      | +                    | +           | +    |      |                             |                    |         |
| Aborto a repetición /microce- falia | +                 | +                    | +                  | +              | +        | +    | +                    | +           |      |      |                             | +                  |         |
| R/o Ab. Crom                        | +                 | +                    | +                  |                | +        |      | +                    | +           |      |      |                             |                    |         |
| R/o Ab. Crom                        |                   | +                    |                    | +              | +        |      | +                    | +           |      |      | +                           |                    |         |
| R/o Ab. Crom                        | +                 |                      |                    | +              |          |      |                      | +           | +    |      |                             |                    |         |
| R/o Ab. Crom                        | +                 |                      | +                  |                |          |      | +                    |             | +    |      |                             |                    |         |
| R/o Ab. Crom                        | +                 | +                    |                    |                | +        |      |                      | +           |      |      |                             |                    |         |

|               |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|---------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| R/o Ab. Crom  | + |   |   | + |   | + | + |   |   |   |   | + |   |
| R/o Ab. Crom  | + | + |   |   |   | + |   | + |   |   | + | + |   |
| R/o del 22    | + |   |   | + |   |   | + | + |   |   |   | + |   |
| Sd. VC Facial | + | + |   | + | + | + | + | + |   |   |   | + | + |
| T. Baja       | + |   | + | + | + | + |   | + | + |   | + | + |   |
| T. Baja/ RM   | + |   | + |   |   | + |   |   |   | + |   | + | + |
| T. Baja/ RM   | + |   |   |   |   | + |   | + | + | + |   |   |   |
| T. Baja/ RM   | + |   |   |   |   | + |   | + |   |   |   | + |   |
| T. Baja/ RM   | + |   | + |   |   | + |   |   |   | + |   | + | + |
| T. Baja/ RM   | + | + | + |   | + | + |   | + |   |   |   | + |   |
| T. Baja/ RM   | + |   | + | + |   | + |   |   | + |   | + | + |   |
| T. Baja/ RM   | + |   |   |   |   | + | + |   | + | + | + |   |   |

**Ab. Crom.:** aberración cromosómica. **Alt SNC:** alteración Sistema Nervioso Central. **PC:** Parálisis Cerebral. **RM:** Discapacidad Cognitiva. **R:** Retraso Desarrollo Psicomotor. **SPW:** Síndrome Prader Willi. **R. Taybi:** Rubinstein Taybi. **S.Velo CF:** Síndrome Velo cardio Facial.

# Trabajos Originales

**Tabla II**

Ficha de Pacientes con necesidad de Estudio Citogenético.

Nombre Paciente: \_\_\_\_\_  
 Fecha Nacimiento: \_\_\_\_\_

|  |  |                                     |
|--|--|-------------------------------------|
|  |  |                                     |
|  |  | Historia Familiar                   |
|  |  | Curso Clínico Crónico y Progresivo. |
|  |  | Consanguinidad                      |

**Examen Clínico:**

|  |  |                                      |
|--|--|--------------------------------------|
|  |  |                                      |
|  |  | Microcefalia                         |
|  |  | Anormalidades estructurales del SNC. |
|  |  | Retraso Mental cualquier grado.      |
|  |  | Síndromes convulsivos, Epilepsia.    |
|  |  | Hipotonía                            |
|  |  | Cambios pigmentarios de la piel.     |

|  |  |                       |
|--|--|-----------------------|
|  |  |                       |
|  |  | Parálisis Cerebral    |
|  |  | Movimientos Anormales |
|  |  | Espectro Autista      |
|  |  | Ataxias               |

**DISCUSIÓN**

El análisis del resultado de este estudio demuestra que de un total de 317 pacientes, en 68 se detectó una afección cromosómica o de genética molecular.

Los pacientes con alteraciones cromosómicas no Síndrome de Down, fue de un 12%. Al comparar estos resultados con otras 2 experiencias similares en otras regiones de Chile se observan importantes diferencias 12% vs 8,4 y 9,5 respectivamente (9)(10) (11).

También llama la atención el porcentaje de

alteraciones estructurales vs las numéricas (58% vs 42%). En estudios previos se ha establecido que la proporción de anomalías estructurales y numéricas es cercana al 50% y que las trisomías de los autosomas incluida la trisomía 21, son las más frecuentes (3)(9)(10)(11).

La alteración cromosómica más frecuente sigue siendo el Síndrome de Down. (3)(9). Dentro de los elementos clínicos que se encontraron en un alto porcentaje de los pacientes estudiados estaban: microcefalia 48%, retraso mental 67%, historia familiar 67%, hipotonía 70%, convulsiones 41%, alteraciones del SNC 37%, sugeridos por

algunas revisiones bibliográficas citadas, como claves para buscar una enfermedad genética (2)(6)(8).

La prevalencia del retraso mental ó déficit intelectual en la población general es 2 a 3%, con variaciones entre 1 y 10%, según el tipo de población estudiada (9)(12) (13). Considerando que las alteraciones cromosómicas son la principal causa etiológica de déficit intelectual, entonces sería también una de las principales indicaciones de estudio cromosómico y búsqueda, de mutaciones relativamente frecuentes, como X frágil, Prader Willi y Angelman, permitiendo el manejo clínico precoz de estas afecciones, estimulación sensorial y motora dirigida, conocer e informar del pronóstico y riesgo de recurrencia, asesoría genética a los padres y familiares en riesgo (9)(14)(15).

Los resultados de este estudio, avalan la importancia de las evaluaciones de los pacientes con sospecha de enfermedades genéticas, realizando una muy buena historia clínica y examen físico, solicitar el estudio genético del paciente si presenta algunos de los síntomas o signos sugeridos. Las citas bibliográficas (2)(6)(8), que en esta muestra se analizan, tuvieron resultados similares, fundamentando el diagnóstico etiológico de enfermedades genéticas, facilitando la posibilidad de iniciar una intervención terapéutica temprana, oportuna, evitar exámenes innecesarios, entregar asesoría genética adecuada y oportuna al grupo familiar, ya que lamentablemente son muy pocas las afecciones neurogenéticas que tienen un tratamiento específico y las terapias génicas son una posibilidad real solo en un futuro mediato.(2)(6). Frente a este análisis, se propone solicitar estudio citogenético, cuando existan: 2 o más criterios mayores, 1 o más criterios menores, 1 o más antecedentes. (Tabla II: Ficha de Pacientes con necesidad de Estudio Citogenético).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Brody T, Odenwald W. Databases and

web sites for neurogenetics, *Curr Protoc neurosci*. 2004.

2. Cortes M, Fanny, Kleinstuber S, Karin, López S. Isabel «Enfermedades Neurogenéticas en niños y adolescentes». *Rev. Med. Clin. Condes* - 2008; 19(5) 559 - 566.
3. Nazer J, Antolini M, Juárez ME, et al. Prevalence of chromosomal aberrations at birth in the Clinical Hospital of Universidad de Chile, 1990-2001. *Rev Med Chil*. 2003 Jun;131(6):651-8.
4. [www.minsal.cl](http://www.minsal.cl)
5. Wu CF, Ramaswami M. The origins of neurogenetics. *J Neurogenet*. 2007 Oct-Dec;21(4):165-167.
6. Pulst SM. Neurogenetics: single gene disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Dec;74(12):1608-1614.
7. OMIM. On line Mendelian Inheritance in man.
8. Wright AF. Neurogenetics II: complex disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 May;76(5):623-631.
9. ALLIENDE M, Angélica et al. Cytogenetic and molecular profile of genetic diseases in Puerto Montt main hospital. *Rev. méd. Chile [online]*. 2011, vol.139, n.3, pp. 298-305.
10. Estay A, Parra R, Benítez H. Alteraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica. *Rev Chil Pediatr* 2007; 78: 363-8.
11. Be C, Velásquez P, Youlton R. Laboratorio de citogenética: Experiencia de 15 años. *Rev Med Clínica Las Condes* 1999; 10 .
12. De Vries BB, Pfundt R, Leisink M, Koolen DA, Vissers Le, Janssen IM. Diagnostic genome profiling in mental retardation *Am J Hum Genet* 2005; 77: 606-16.
13. Curry CJ, Stevenson RE, Aughton D, Byrne J, Carey JC, Cassidy S, et al. Evaluation of mental retardation: Recommendations of a Consensus Conference: American College of Medical Genetics. *Am J Med Genet* 1997; 72: 468-77.
14. Battaglia A, Bianchini E, Carey JC. Diagnostic yield of the comprehensive assessment of developmental delay/

## Trabajos Originales

- mental retardation in an institute of child neuropsychiatry. *Am J Med Genet* 1999; 82: 60-6.
15. Alliende MA, Cámpora L, Curotto B, Toro J, Valiente A, Castillo M, et al. Búsqueda de afecciones genéticas como etiología de déficit intelectual en individuos que asisten a escuelas de educación especial. *Rev Med Chile* 2008; 136: 1542-51.



# Terapia farmacológica combinada en pacientes niños y adolescentes con Trastorno por déficit atencional con hiperactividad

## Drug therapy in children and adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)

*Cristián Fröschke<sup>1</sup>, Matías Irrázaval, MD MPH<sup>2,3</sup>*

### Resumen

**Objetivos:** El propósito de este artículo fue realizar una revisión narrativa de las terapias farmacológicas combinadas en niños y adolescentes con Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) considerando las características clínicas, las estrategias, el nivel de eficacia y de seguridad.

**Métodos:** Se realizó una búsqueda en MEDLINE con PubMed utilizando términos Mesh y operadores booleanos predefinidos. Se consideraron artículos que utilizaron medicamentos de diseño y se excluyeron las terapias no farmacológicas y la comorbilidad con trastorno bipolar, psicosis, epilepsia y daño orgánico cerebral.

**Resultados:** Se seleccionaron 15 artículos. Los motivos para utilizar combinación fueron la respuesta parcial a la monoterapia y la comorbilidad con conducta disruptiva. Se utilizaron combinaciones de psicoestimulantes o atomoxetina con  $\alpha 2$  agonistas, estabilizadores del ánimo y antipsicóticos atípicos. Las combinaciones fueron eficaces y los efectos adversos fueron leves a moderados.

**Discusión:** La terapia combinada resulta en una mejora significativa en la sintomatología propia del TDAH, y en la sintomatología conductual. En conjunto con esto, resulta ser costo efectiva, ya que aumenta el costo en medicamentos, pero disminuye los gastos médicos globales. Se requiere de estudios adicionales para confirmar su eficacia y efectividad, ya que los hallazgos hasta el momento sugieren que la combinación de medicamentos es beneficiosa, pero no para todos los pacientes.

**Palabras claves:** Trastorno por Déficit atencional con Hiperactividad, Terapia Farmacológica Combinada, Niños, Adolescentes.

### Abstract

**Objectives:** The purpose of this article was to conduct a narrative review of combined drug therapy in children and adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) considering clinical characteristics, strategies, the level of efficacy and safety.

1. Residente de Psiquiatría Adultos, Clínica Psiquiátrica Universitaria, Universidad de Chile.

2. Psiquiatra de Niños y Adolescentes, Profesor Asistente Departamento de Psiquiatría Norte, Hospital Clínico, Universidad de Chile.

3. Instituto Milenio para la Investigación en Depresión y Personalidad, Santiago, Chile.

Correspondencia: Dr. Matías Irrázaval, Departamento de Psiquiatría, Clínica Psiquiátrica Universitaria, Hospital Clínico, Universidad de Chile. Av. La Paz 1003, Santiago Chile. Correo: mirarrazabald@u.uchile.cl; Teléfono: (56-2) 29788601.

## Trabajos Originales

**Methods:** A search was performed in MEDLINE with PubMed using predefine Mesh terms and Boolean operators. We used articles using designer drugs and combinations with non-pharmacological therapy and comorbidity with bipolar disorder, psychosis, epilepsy and organic brain damage were excluded.

**Results:** 15 articles were selected. The main reasons for using combination were partial response to monotherapy and comorbid disruptive behavior. Combinations of psychostimulants or atomoxetine with  $\alpha 2$  agonist, mood stabilizers and atypical antipsychotics were used. The combinations were effective and adverse effects were mild to moderate.

**Discussion:** The combination drug therapy significantly improves ADHD symptoms and behavioral difficulties. Also, it turns out to be cost effective because although it increases the drugs cost, it decreases the overall medical expenses. Additional studies are required to confirm its efficacy and effectiveness, because the findings so far suggest that the combination drug therapy is beneficial, but not for all patients.

**Keywords:** Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Combination Therapy, Child, Adolescent.

### INTRODUCCIÓN

El trastorno por déficit atencional con hiperactividad (TDAH) es el trastorno del neurodesarrollo más prevalente en la infancia y se caracteriza por la presencia de grados variables de inatención, hiperactividad e impulsividad, que impactan en el desarrollo del aprendizaje y rendimiento escolar, así como en los procesos adaptativos del individuo a su medio ambiente (1). Es un trastorno heterogéneo con múltiples etiologías aparentes, y es un problema de salud pública significativo porque se asocia a una alta comorbilidad y discapacidad en niños y adolescentes (2,3).

En un análisis de meta-regresión, la prevalencia a nivel mundial de TDHA en niños y adolescentes fue estimada en 5,29% con variabilidad significativa (4) y así, por ejemplo, en Estados Unidos aproximadamente 5,4 millones de niños entre 6 y 17 años (9,5% de todos los niños de Estados Unidos) han recibido el diagnóstico de TDAH (5) y en Chile existe un estudio de prevalencia que reporta un 10% entre niños de 4 a 18 años (6).

El tratamiento del TDAH en niños y adolescentes es multimodal y considera una evaluación de las diferentes dimensiones y ámbitos en los que el paciente se desarrolla: individual, familiar, social y escolar (1).

El estudio de tratamiento multimodal del TDAH, el ensayo más extenso de trata-

miento en TDAH (14 meses) comparó el uso de fármacos, terapia conductual intensiva, una combinación de ambos y cuidados basados en la comunidad en niños de 7 a 9,9 años de edad. Los síntomas mejoraron en todos los grupos de tratamiento pero el tratamiento farmacológico fue superior a la terapia conductual en la reducción de los síntomas cardinales del TDAH y la combinación de terapia farmacológica y conductual no fue significativamente más efectiva que la farmacológica exclusiva en estos síntomas (7).

Entre los tratamientos farmacológicos para el TDAH pediátrico, los psicoestimulantes, la atomoxetina, la clonidina de liberación prolongada (CLON-XR) y la guanfacina de liberación prolongada (GXR) están aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) (8-10). Los psicoestimulantes son los agentes farmacológicos más ampliamente prescritos para el tratamiento del TDAH (11), con eficacia respaldada por una amplia investigación (2,11,12,13) siendo considerados de primera línea (12).

A pesar del tratamiento psicoestimulante, hasta un 25-30% de los pacientes no responden adecuadamente a la monoterapia y presentarán deterioro como resultado (14,15).

La evidencia actual sugiere que algunos pacientes pueden responder distinto a varios medicamentos para el TDAH. En un estudio doble ciego de pacientes con

TDAH tratados con metilfenidato en monoterapia, y luego atomoxetina en monoterapia, 43% respondieron a atomoxetina pero no a metilfenidato, mientras que 42% respondieron a metilfenidato pero no a atomoxetina (16). Algunos pacientes pueden intentar varios ensayos farmacológicos antes de lograr el alivio sintomático (12,17) debido a que las directrices actuales recomiendan extensos ensayos en monoterapia de estimulantes y atomoxetina para el tratamiento del TDAH (12,18,19).

Dada la importancia de orientar el tratamiento para resolver los síntomas con el objetivo de mejorar el funcionamiento, la administración de agentes farmacológicos con un mecanismo de acción diferente, tiene un sentido conceptual en el tratamiento del TDAH en algunos niños y adolescentes con respuestas parciales a la monoterapia con psicoestimulantes. Comúnmente los clínicos prescriben una combinación de fármacos a pesar de la falta de aprobación de la FDA y del respaldo clínico de la investigación para el uso de terapia combinada (20,21,22). La terapia combinada puede estar indicada para manejar respuestas parciales, efectos adversos limitados por la dosis, aparición o exacerbación de condiciones como las alteraciones del sueño o comorbilidades como el trastorno por tics (22). A pesar de su potencial utilidad, los clínicos deben considerar los posibles riesgos asociados con la combinación farmacológica tales como las interacciones. Por este motivo, es esencial la monitorización cuidadosa del paciente (22).

El objetivo de este artículo es realizar una revisión narrativa de la literatura acerca de las terapias farmacológicas combinadas en TDAH del niño y adolescente considerando en particular las características clínicas de los pacientes con TDAH que reciben combinación, el tipo de combinación utilizada, la eficacia y seguridad de las combinaciones y finalmente hacer una síntesis de los hallazgos que permita incentivar y orientar investigaciones futuras con mayor rigor metodológico.

## MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en MEDLINE con PubMed. Se utilizaron términos Mesh y operadores booleanos de la siguiente manera: 1) attention deficit disorder with hyperactivity (Mesh) AND drug therapy (Mesh), combination therapy (Mesh) OR adjuvant, pharmaceutical (Mesh) OR drug synergism (Mesh) AND child (Mesh) OR adolescent (Mesh). Se utilizaron los siguientes filtros: 1) Tipo de artículos: ensayos clínicos, ensayos clínicos controlados, meta-análisis, estudios observacionales, ensayos clínicos randomizados y controlados, revisiones sistemáticas. 2) Datos de publicación: 10 años. 3) Lenguaje: Inglés y Español. 4) Edades: Niños (6-12 años) y Adolescentes (13 y 18 años). Se incluyeron aquellos artículos que utilizaban combinaciones farmacológicas de primera línea y con aprobación FDA (psicoestimulantes, atomoxetina,  $\alpha 2$  agonistas) como aquellos con indicación off label o de otras familias farmacológicas (antipsicóticos, estabilizadores del ánimo, antidepresivos). Se excluyeron todos los artículos que no utilizaron combinaciones con drogas de diseño (fitoterapia, vitaminas y minerales) así como las combinaciones con terapia no farmacológica. Se estableció como criterio de exclusión adicional la comorbilidad con trastorno bipolar, psicosis, epilepsia y daño orgánico cerebral.

## RESULTADOS

De la búsqueda con datos combinados en Pubmed se obtuvieron 69 artículos de los cuales 15 fueron seleccionados para una revisión completa y para reporte de resultados relevantes. Los 54 artículos restantes se descartaron por no cumplir los criterios establecidos al inicio de la búsqueda siendo en su mayoría artículos que estudiaban la terapia farmacológica combinada en trastornos distintos al TDAH (principalmente trastornos bipolares), estudios que tenían como objetivo estudiar la combinación de terapia farmacológica y no farmacológica

## Trabajos Originales

(terapias psicosociales, multimodales, biofeedback, meditación) o estudios de combinaciones con vitaminas, aceites, o minerales como el zinc y el hierro.

De los 15 artículos seleccionados 8 correspondían a ensayos clínicos controlados, (2 de los cuales fueron análisis secundarios), 4 estudios abiertos (5 artículos), un análisis de costo-efectividad y una revisión sistemática.

De los 8 ensayos clínicos controlados revisados la totalidad utilizó psicoestimulantes que se combinaron en la randomización con fármacos  $\alpha 2$  agonistas: 2 con GXR (23,24) y 2 con CLON-XR (25,26); antipsicóticos atípicos: 2 estudios con risperidona (27,28) uno de los cuales fue un estudio piloto (28); estabilizadores del ánimo: un estudio con divalproato (29) y un estudio que estudió el condicionamiento a placebo con el fin de reducir la dosis totales de psicoestimulantes sin variaciones en la eficacia pero con menos efectos adversos que con las dosis totales de psicoestimulantes (30). De los 4 estudios abiertos, dos utilizaron psicoestimulantes en conjunto con GXR (31) y con quetiapina (32) respectivamente, uno utilizó atomoxetina a la que se añadió metilfenidato (33,34) y otro evaluó la combinación de atomoxetina con olanzapina sin monoterapia previa (35).

El único análisis de costo-efectividad comparó la monoterapia con psicoestimulantes versus la combinación de psicoestimulantes con GXR (36) y la única revisión sistemática fue de estimulantes con atomoxetina (37). El número de pacientes considerando todos los estudios primarios varió de 11 a 461 y la duración fue entre 3 y 16 semanas (tabla 1).

### **Características clínicas de los pacientes con TDAH que reciben combinación de fármacos**

De los artículos revisados la gran mayoría de los pacientes fueron hombres, sin discapacidad intelectual, con criterios diagnósticos de TDAH en base al DSM IV,

la mayoría de subtipo combinado y que presentaron comorbilidad con trastornos conductuales, principalmente el trastorno oposicionista desafiante (TOD) y en menor medida el trastorno de conducta (TC). En la gran mayoría de los estudios los pacientes ingresaban con un régimen estable de algún psicoestimulante en monoterapia previo a la combinación y los principales motivos para asociar un nuevo fármaco fueron la respuesta parcial o subóptima a la monoterapia en cuyo caso se utilizaron otros fármacos aprobados por la FDA para el TDAH ( $\alpha 2$  agonistas, atomoxetina o metilfenidato si la monoterapia inicial fue en base a atomoxetina) y la asociación de TDAH con conducta disruptiva ya sea en el contexto de un trastorno conductual o como síntoma aislado en cuyo caso se utilizaron fármacos como los estabilizadores del ánimo y los antipsicóticos atípicos.

Los criterios de exclusión más importantes fueron la comorbilidad psiquiátrica con psicosis, los trastornos del espectro autista, el abuso de alcohol o drogas, enfermedades neurológicas, el uso de otra medicación psicotrópica y en el caso de evaluar la combinación con antipsicóticos, la comorbilidad con enfermedades cardiometabólicas.

### **Estrategias de combinación**

En términos generales los pacientes estaban con una dosis continua de algún psicoestimulante al menos cuatro semanas antes de iniciar la combinación y en la mayoría de los estudios esta dosis debía mantenerse inalterada luego de iniciada la combinación y hasta el final del estudio. Lo más frecuente fue la utilización de formulaciones de liberación prolongada en una toma diaria por la mañana. No todos los estudios especificaban las dosis ocupadas, y en los que se especificaba las dosis éstas eran variables, dependiendo de la respuesta clínica, los efectos adversos y el peso del paciente (entre 18mg y 90mg de metilfenidato de liberación osmótica (metilfenidato OROS), por ejemplo. La estrategia principal fue iniciar el fármaco a combinar en dosis bajas titulando semanalmente hasta

**Tabla 1.** Artículos seleccionados para la revisión ordenados por grupos farmacológicos

| <b>Publicación<br/>n, duración del periodo</b>   | <b>Tipo de estudios</b>        | <b>Rango etario</b> | <b>Combinación</b>   |
|--|--------------------------------|---------------------|--|
| Findling RL et al. 2014<br>n=461<br>9 semanas    | Análisis secundario*           | 6 a 17 años         | Presentaciones de liberación prolongada de metilfenidato o anfetaminas con GXR am, GXR pm o placebo              |
| Aman MG et al. 2014<br>n=168                     | Ensayo clínico controlado      | 6 a 12 años         | Psicoestimulantes con risperidona o placebo  |
| Holzer B et al. 2013<br>n=11<br>10 semanas       | Estudio abierto                | 10 a 18 años        | Atomoxetina con olanzapina   |
| Treuer T et al. 2013<br>n= 16 publicaciones      | Revisión sistemática           |                     | Psicoestimulantes con atomoxetina  |
| Sikirica V et al. 2012<br>n=461<br>1 año         | Análisis de costo-efectividad* | 6 a 17 años         | Presentaciones de liberación prolongada de metilfenidato o anfetaminas con GXR am, GXR pm o placebo              |
| Wilens TE et al. 2012<br>n=461,<br>9 semanas     | Ensayo clínico controlado      | 6 a 17 años         | Presentaciones de liberación prolongada de metilfenidato o anfetaminas con GXR am, GXR pm o placebo              |
| Kollins SH et al. 2011<br>n= 198<br>8 semanas    | Ensayo clínico controlado      | 6 a 17 años         | Psicoestimulantes con CLON-XR o placebo  |
| Sandler AD et al. 2010<br>n=99<br>8 semanas      | Ensayo clínico controlado      | 6 a 12 años         | Dosis óptima de sales de anfetaminas (MAS) o Dosis reducida de MAS+placebo o Dosis reducida de anfetaminas sola. |
| Blader JC et al. 2009<br>n=30<br>8 semanas       | Ensayo clínico controlado      | 6 a 13 años         | Psicoestimulantes con divalproato o placebo  |
| Cannon M et al. 2009<br>16 semanas               | Análisis secundario**          | 7 a 12 años         | Metilfenidato, CLON, Metilfenidato + CLON, placebo   |
| Spencer TJ et al. 2009<br>n=75<br>9 semanas      | Estudio abierto                | 6 a 17 años         | Psicoestimulantes con GXR  |
| Hammerness P et al. 2009<br>n=94<br>7 semanas    | Estudio abierto                | 6 a 17 años         | Atomoxetina con Metilfenidato OROS   |
| Wilens TE et al. 2009<br>n=94<br>7 semanas       | Estudio abierto                | 6 a 17 años         | Atomoxetina con Metilfenidato OROS   |
| Kronenberger WG et al. 2007<br>n=24<br>9 semanas | Estudio abierto                | 12 a 16 años        | Metilfenidato OROS con quetiapina  |
| Armenteros JL et al. 2007<br>n=25<br>4 semanas   | Estudio piloto controlado      | 7 a 12 años         | Psicoestimulantes con risperidona o placebo  |

\*análisis primario de Wilens TE et al. 2012

\*\*análisis primario de Daviss et al. 2008

llegar a dosis plenas y así en el caso de GFX se iniciaba en dosis de 1mg, subiendo 1mg semanalmente hasta llegar a 4mg, lo mismo con CLON-XR, 0,1mg semanalmente hasta llegar a 0,4mg/día. En el caso de los estudios que ocuparon antipsicóticos atípicos la estrategias fueron similares ocupando dosis de risperidona de entre 0,5 y 3mg/día, quetiapina entre 25 y 300mg/día y olanzapina entre 2,5 mg y 7,5 mg día. El único estudio con estabilizadores de ánimo (valproato) utilizó una dosis de entre 250 mg a 20 mg/kg como máximo y las dosis de atomoxetina variaron entre 0,5 mg/kg a 1,4 mg/kg.

### Eficacia y efectividad

De los artículos revisados, ocho evaluaron la eficacia o efectividad como criterio de valoración primario, tres en relación a la resolución de síntomas del TDAH en base a la reducción de puntaje en la escala DSM-IV para TDAH (ADHA-Rating scale) (23,25,33) y los cinco restantes en relación a la disminución de puntajes en distintas escalas que miden conducta disruptiva (27-29,32,35). De los primeros tres artículos, dos fueron ensayos clínicos randomizados controlados, uno con GXR (23) y otro con CLON-XR (25), ambos en combinación con psicoestimulantes y el tercero fue un estudio abierto en el que se potenció el tratamiento inicial de atomoxetina con metilfenidato de liberación osmótica (metilfenidato OROS) en respondedores parciales a atomoxetina (33). De los cinco estudios que midieron la eficacia de la combinación farmacológica en la reducción de la agresividad que acompañaba al TDAH hubo dos ensayos clínicos randomizados en cuyo caso la combinación se realizó con divalproato (29) y risperidona (27) respectivamente, un estudio piloto que utilizó risperidona (28), y dos ensayos abiertos, uno con quetiapina (32) y otro con olanzapina (35). Todos utilizaron psicoestimulantes previo a la combinación salvo el de olanzapina que utilizó atomoxetina sin monoterapia previa. En todos los estudios se reportó mejoría tanto de los síntomas del TDAH (23,25,33) como de la conducta

agresiva asociada o no a trastorno conductual (27-29,32,35) al utilizar terapia farmacológica en combinación aunque con gran variabilidad en la significancia estadística y los tamaños de efecto.

La eficacia como resultado secundario se reportó en tres de los artículos revisados uno de los cuales fue un ensayo clínico randomizado que estudio la seguridad como resultado primario (31) y los otros dos fueron análisis secundarios de ensayos clínicos randomizados en relación a la resolución sintomática del TDAH (23,38,39). De estos dos últimos la medida de eficacia como resultado secundario fue en relación a la disminución de síntomas de TOD (24) y el otro a la mejoría en la calidad de vida familiar al comparar la monoterapia de metilfenidato, la monoterapia de clonidina y ambos en combinación (26). En estos estudios también hubo una mejoría estadísticamente significativa a favor de la terapia farmacológica combinada.

El único ensayo clínico randomizado que utilizó placebo combinado con psicoestimulantes con el objetivo de evaluar un condicionamiento que permitiera ocupar dosis menores de psicoestimulantes mostró eficacia en cuanto a la mantención del efecto clínico además de una disminución en los efectos adversos en relación a la monoterapia con psicoestimulantes en dosis mantenidas (30).

La única revisión sistemática incluida, de terapia combinada con psicoestimulantes y atomoxetina, reportó hallazgos de eficacia y efectividad en los tres estudios prospectivos y cuatro de siete estudios retrospectivos que la componen (37). La mejoría en el control sintomático del TDAH fue reportada en la mayoría de estos estudios excepto en un ensayo clínico randomizado en que se potenció el tratamiento farmacológico de atomoxetina con metilfenidato OROS tras cuatro semanas de atomoxetina en monoterapia sin aumento de la eficacia tras 6 semanas de la terapia combinada (40).

## Seguridad y tolerabilidad

Resultados de seguridad y tolerabilidad fueron reportados en 11 de los 15 artículos revisados y en dos ensayos clínicos fueron reportados como resultados primarios (31,34). En uno de estos estudios (31), cuyo objetivo fue evaluar la seguridad y efectividad de GXR administrada concomitantemente con psicoestimulantes en niños y adolescentes con TDAH y respuestas parciales a monoterapia con psicoestimulantes, los efectos adversos más comunes y estadísticamente significativos con el uso combinado fueron el dolor abdominal alto (25,3%), fatiga (24%), irritabilidad (22,7%), cefalea (20%) y somnolencia (18,7%). La mayoría de los efectos adversos fueron leves a moderados en intensidad y los efectos cardiovasculares fueron infrecuentes. En otros estudios que utilizaron a agonistas en combinación con psicoestimulantes se reportaron resultados similares y así por ejemplo en el ensayo controlado de GXR y psicoestimulantes para el TDAH (23) se reportaron pequeñas reducciones en el pulso y en la presión arterial sistólica y diastólica en el grupo de GXR versus placebo. No hubo alertas de seguridad con la administración de GXR en relación al uso de psicoestimulantes en monoterapia y la mayoría de los efectos adversos fueron leves a moderados. En el estudio que utilizó CLON-XR en combinación con psicoestimulantes (25) la somnolencia, cefalea, fatiga, dolor abdominal superior y congestión nasal fueron los efectos adversos más comúnmente reportados y la mayoría de los efectos adversos fue leve a moderado.

En el estudio abierto de metilfenidato-OROS en niños con respuestas parciales a atomoxetina en monoterapia (34) cuya medida de resultado primario fue la tolerabilidad se encontraron mayores tasas de insomnio leve a moderado, irritabilidad, pérdida de apetito y menores tasas de fatiga. Hubo pérdida de peso significativa en la combinación ( $p < 0,005$ ). No hubo efectos cardiovasculares serios ni durante la monoterapia ni durante la terapia combinada. En la revisión sistemática de la terapia

combinada con estimulantes y atomoxetina (37) los estudios no reportaron efectos adversos graves destacando la baja ponderal con la combinación al igual que tasas elevadas de insomnio, pérdida de apetito, irritabilidad y menores tasas de fatiga.

El único estudio revisado que ocupó valproato en combinación con psicoestimulantes (29) reportó mayores tasas de tristeza y de insomnio de conciliación en relación al placebo y no hubo asociación entre los niveles de ácido valproico y la frecuencia de efectos adversos.

Los estudios que utilizaron antipsicóticos atípicos en combinación con psicoestimulantes o atomoxetina (27,28,32,35) reportaron efectos adversos menores destacando el malestar gastrointestinal y elevación de la prolactina con risperidona (27), la sedación y aumento de peso con quetiapina y olanzapina (32,35).

## Discusión

Los hallazgos de esta revisión muestran que existen relativamente pocos estudios que describan los factores que caracterizan el uso de terapia farmacológica combinada o que analicen su eficacia, efectividad y seguridad. Además, la calidad de la evidencia encontrada fue limitada, debido a la heterogeneidad del diseño de los estudios, las muestras pequeñas, duración restringida, los distintos esquemas de combinaciones utilizados y el perfil clínico que predisponía a utilizar cierto tipo de grupos farmacológicos para la combinación. En este sentido se encontraron dos grandes grupos de estudios, aquellos que medían la eficacia en la mejoría clínica del TDAH cuando la respuesta era parcial a la monoterapia en cuyo caso se utilizaban distintas combinaciones con psicoestimulantes, a2 agonistas y atomoxetina y otros que medían el impacto de la sintomatología conductual refractaria en los pacientes con TDAH y desórdenes de conducta en cuyo caso se combinaban los psicoestimulantes o atomoxetina con estabilizadores del ánimo o antipsicóticos atípicos. Del primer grupo podemos concluir

## Trabajos Originales

que existe mayor evidencia de la combinación de psicoestimulantes con  $\alpha_2$  agonistas y dos de los ensayos clínicos randomizados placebo controlados revisados ocuparon estos fármacos con muestras de entre 190 y 450 pacientes. Tanto en el ensayo controlado de CLON-R como en el de GXR y psicoestimulantes para el TDAH (24,25) hubo una significativa mejoría clínica al cabo de 5 y 8 semanas respectivamente y estos hallazgos fueron consistentes con otros dos estudios. En un estudio de seis semanas de clonidina junto a metilfenidato o dexanfetamina, Hazell et al. encontraron una reducción importante en la escala de Conner con la adición de clonidina (41). En un estudio multicéntrico, randomizado, de sujetos con TDAH y trastorno por tics, los autores concluyen que un mayor efecto del tratamiento fue encontrado con clonidina IR administrada junto con metilfenidato ( $p < 0.001$ ) que con clonidina IR ( $p = 0,02$ ) o metilfenidato ( $p = 0,02$ ) en monoterapia (42).

La evidencia actual corrobora la eficacia de los resultados del estudio abierto de GXR que mostró una reducción de los síntomas de TDAH cuando se utilizó GXR como coadyuvante del tratamiento psicoestimulante en sujetos con control insuficiente de los síntomas con psicoestimulante en monoterapia (31). En este estudio la adición de dosis matinales de GXR resultaron en una mejoría estadísticamente significativa de los puntajes totales de la ADHD-RS-IV; la reducción media en los puntajes de la ADHD-RS-IV desde el basal al punto final fue de 16,1 ( $p < 0,0001$ ). Los individuos continuaron el estudio por dos años sin aparición de señales de alarma (43). Por último, en el primer análisis de costo-efectividad de terapia farmacológica combinada en TDAH, llevada a cabo con GXR y psicoestimulantes concluyó que ésta era costo efectiva, con un aumento del costo en medicamentos que se compensó con una disminución en los gastos médicos globales (36).

En cuanto a la eficacia y efectividad de la combinación de psicoestimulantes con

atomoxetina la evidencia es menor como se concluye en la revisión sistemática de Treuer et al. del 2013 cuyos hallazgos sugieren que este tipo de combinación fue beneficiosa para algunos pero no para todos los pacientes (37) y que la combinación podría ser más efectiva cuando se utiliza clonidina o guanfacina (23,25). En el estudio no controlado de metilfenidato OROS como potenciador de atomoxetina hubo un aumento de la efectividad con la combinación además de mejoría en las funciones ejecutivas (33) pero en otro estudio prospectivo controlado de metilfenidato OROS y atomoxetina no hubo aumento de la eficacia en relación a la monoterapia (40) lo que sugiere una necesidad de estudios adicionales para validar este tipo de combinación.

La conducta agresiva es uno de los principales motivos por los cuales se utiliza la combinación de fármacos en niños. De los medicamentos que han sido evaluados para el manejo de la agresividad, los psicoestimulantes tienen abundante evidencia (44,45) sin embargo la revisión de la literatura y la experiencia clínica indica que los estimulantes pueden ser efectivos en disminuir la agresividad cuando es moderada no así cuando es severa (46).

Connor et al (47) realizaron un metaanálisis de 28 estudios con estimulantes para manejo de la conducta agresiva en niños con TDAH. Ellos reportaron un amplio rango de tamaño del efecto (ES) para la agresión externalizada (CI=0,70-1,02; rango ES=0,24-2,12). Más aun, la presencia de TOD o TC llevó a una franca disminución del tamaño del efecto en el manejo de la agresividad abierta. Esto eleva la posibilidad de que la conducta disruptiva pueda estar relacionada con una disminución del efecto de psicoestimulantes sobre la agresión y plantea la pregunta de que hacer cuando los niños muestran una respuesta insatisfactoria a los psicoestimulantes.

En 30-60% de los niños y adolescentes los síntomas nucleares del TDAH están acompañados por síntomas oposicionistas como



hostilidad, irritabilidad y rechazo a las normas implementadas por adultos (48,49) y la presencia de síntomas oposicionistas comórbidos se asocian con mayor deterioro en el funcionamiento académico y social (50,51,52).

Los antipsicóticos son ampliamente utilizados para tratar las conductas agresivas entre los niños y varios estudios han mostrado tasas de respuestas de 75% y superiores (53). A pesar de esto, no han sido suficientemente evaluados en pacientes con respuestas insuficientes a dosis óptimas de monoterapia con psicoestimulantes. Sería importante evaluar si el tratamiento adyuvante con antipsicóticos es superior a divalproato entre niños con respuestas insuficientes a terapia psicoestimulante en vista de que los antipsicóticos se asocian a efectos adversos metabólicos y endocrinos, alza ponderal y alteraciones del movimiento más frecuentes y severas en relación a los adultos.

De los estudios revisados podemos concluir, preliminarmente, que no hay efectos adversos graves con ninguna de las combinaciones estudiadas y que los efectos adversos que se presentan son similares a los que se se presentan con los fármacos individuales en monoterapia. No hubo efectos adversos cardiovasculares adicionales de relevancia cuando se combinan psicoestimulantes con atomoxetina aunque sí se potencian efectos adversos como la falta de apetito y el insomnio con una frecuencia de casi el doble de los reportados en estudios a corto plazo con psicoestimulantes en monoterapia (16,54-56). Se requiere de estudios adicionales y a largo plazo para tener mayor certeza de la seguridad de este tipo de combinaciones farmacológicas.

Finalmente podemos concluir que la farmacoterapia está aumentando rápidamente en la psiquiatría infantojuvenil tal como lo demuestra una muestra representativa de pacientes psiquiátricos en que el 50% de los niños con TDAH y el 61% de niños con conducta disruptiva usaban farmacoterapia combinada (57) sin embargo pare-

ciera que no se cuenta con una evidencia contundente que respalde la indicación existiendo una falta de acumulación de datos en forma sistemática con respecto al tratamiento combinado en TDAH del niño y adolescente que habría que suplir con un aumento de ensayos clínicos, a largo plazo y con mayor rigor metodológico considerando adicionalmente el uso de otras moléculas que han mostrado cierta utilidad en estudios en monoterapia principalmente en adultos.

### REFERENCIAS

1. Larraguibel Quiroz M. Trastorno por déficit atencional e hiperactividad. *Psicopatología Infantil y de la Adolescencia*: Almonte Vyhmeister C, Montt Steffens M. Editores. Editorial Mediterráneo; Santiago, Chile, 2012:398-411.
2. Pliszka S, and the AACAP Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46:894-921.
3. Wilens TE, Biederman J, Brown S, *et al*. Psychiatric comorbidity and functioning in clinically referred preschool children and school-age youths with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41:262-268.
4. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA: The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007 164:942-948.
5. Pastor PN, Reuben CA. Diagnosed attention deficit hyperactivity disorder and learning disability: United States, 2004- 2006. *Vital Health Stat 10* 2008;237:1-14.
6. Flora Eloisa de la Barra, Benjamin Vicente, Sandra Saldivia, Roberto Melipillan. Epidemiology of ADHD in Chilean children and adolescents. *ADHS Atten Def Hyp Disord*. 2012, 36(1): 1-8.
7. The MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-de-

## Trabajos Originales

- ficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:1073-86.
8. May DE, Kratochvil CJ. Attention-deficit hyperactivity disorder: recent advances in paediatric pharmacotherapy. *Drugs*. 2010;70:15-40.
  9. Intuniv [package insert]. Wayne, PA: Shire Pharmaceuticals Inc.; 2011.
  10. Kapvay [package insert]. Atlanta, GA: Shionogi Pharma, Inc.; 2010.
  11. Faraone SV, Pucci M, Coghill D. Pharmacotherapy for attention deficit-hyperactivity disorder. *US Psychiatry Rev*. 2009;2:17-27.
  12. Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW, *et al.*, and the Texas Consensus Conference Panel on Pharmacotherapy of Childhood Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. The Texas Children's Medication Algorithm Project: revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45:642-657.
  13. Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK, *et al.* Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41(2 Suppl):26S-S49S.
  14. Cantwell DP. Attention deficit disorder: A review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35:978-987.
  15. Rapport MD, Denney C, DuPaul GJ, Gardner MJ. Attention deficit disorder and methylphenidate: normalization rates, clinical effectiveness, and response prediction in 76 children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1994;33:882-893.
  16. Newcorn JH, Kratochvil CJ, Allen AJ, Casat CD, Ruff DD, Moore RJ, Michelson D, Atomoxetine/Methylphenidate Comparative Study Group: Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: Acute comparison and differential response. *Am J Psychiatry*. 2008;165:721-730.
  17. Prasad S, Steer C: Switching from neurostimulant therapy to atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder: Clinical approaches and review of current available evidence. *Paediatr Drugs*. 2008 10:39-47.
  18. National Institute for Health and Clinical Excellence: Attention deficit hyperactivity disorder. Diagnosis and management of ADHD in children, Young people and adults. NICE clinical guideline 72; 2008. Available at <http://guidance.nice.org.uk/CG72/NICEGuidance/pdf/English>. Last accessed 24 April 2012.
  19. Seixas M, Weiss M, Muller U: Systematic review of national and international guidelines on attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychopharmacol*. 2012;26:753-765.
  20. Popper CW: Combining methylphenidate and clonidine: Pharmacologic questions and news reports about sudden death. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1995;5:157-166.
  21. Brown TE: Atomoxetine and stimulants in combination for treatment of attention deficit hyperactivity disorder: Four case reports. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2004;14:129-136.
  22. Adler LA, Reingold LS, Morrill MS, Wilens TE: Combination pharmacotherapy for adult ADHD. *Curr Psychiatry Rep*. 2006;8:409-415.
  23. Wilens TE, Bukstein O, Brams M, Cutler AJ, Childress A, Rugino T, *et al.* A Controlled Trial of Extended-Release Guanfacine and Psychostimulants for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51:74-85e2.
  24. Findling RL, McBurnett K, White C, Youcha S. Guanfacine Extended Release Adjunctive to a Psychostimulant in the Treatment of Comorbid Oppositional Symptoms in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014;24:245-252.
  25. Kollins SH, Jain R, Brams M, Segal S, Findling RL, Wigal SB, *et al.* Clonidine Extended-Release Tablets as ADD-on Therapy to Psychostimulants in Chil-

- dren and Adolescents with ADHD. *Pediatrics*. 2011,127:e1406-e1413.
26. Cannon M, Pelham WH, Sallee FR, Palumbo DR, Bukstein O, Daviss WB, et al. Effect of Clonidine and Methylphenidate on Family Quality of Life in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009,19:511-517.
  27. Aman MG, Bukstein OG, Gadow KD, Arnold E, Molina BSG, McNamara NK, et al. What Does Risperidone Add to Stimulant and Parent Training for Severe Aggression in Child Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder?. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014,53:47-60.
  28. Armenteros JL, Lewis JE, Dávalos M. Risperidone Augmentation for Treatment-Resistant Aggression in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Placebo-Controlled Pilot Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007,46:558-565.
  29. Blader JC, Schooler NR, Jensen PS, Pliszca SR, Kafantaris V. Adjunctive Divalproex Versus Placebo for Children With ADHD and Aggression Refractory to Stimulant Monotherapy. *Am J Psychiatry*. 2009,166:1392-1401.
  30. Sandler AD, Glesne CE, Bodfish JW. Conditioned Placebo Dose Reduction: A new treatment in ADHD?. *J Dev Behav Pediatr*. 2010,31:369-375.
  31. Spencer TJ, Greenbaum M, Ginsberg LD, Murphy WR. Safety and Effectiveness of Coadministration of Guanfacine Extended Release and Psychostimulants in Children and Adolescents with Attention-Deficit/hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009,19:501-510.
  32. Kronenberger WG, Giauque AL, Lafata DE, Bohnstedt BN, Maxey LE, Dunn DW. Quetiapine Addition in Methylphenidate Treatment-Resistant Adolescents with Comorbid Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Conduct/Oppositional-Desafiant Disorder, and Aggression: A Prospective, Open-Label Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007,17:334-347.
  33. Wilens TE, Hammerness P, Utzinger L, Schillinger M, Georgiopoulos A, Doyle RL, et al. An Open Study of Adjunct OROS-Methylphenidate in Children and Adolescents Who Are Atomoxetine Partial Responders: I. Effectiveness. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009,19:485-492.
  34. Hammerness P, Georgiopoulos A, Doyle RL, Utzinger L, Schillinger M, Martelon M, et al. An Open Study of Adjunct OROS-Methylphenidate in Children Who Are Atomoxetine Partial Responders: II. Tolerability and Pharmacokinetics. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009,19:493-499.
  35. Holzer B, Lopes V, Lehman R. Combination Use of Atomoxetine Hydrochloride and Olanzapine in the Treatment of Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder with Comorbid Disruptive Behavior Disorder in Children and Adolescents 10-18 Years of Age. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013, 23:415-418.
  36. Sikirica V, Erder MH, Xie J, Macualay D, Diener M, Hodkins P, et al. Cost Effectiveness of Guanfacine Extended Release as an Adjunctive Therapy to a Stimulant compared with Stimulant Monotherapy for the Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Pharmacoeconomics*. 2012,30:e1-e15.
  37. Treuer T, Shur-Fen Gau S, Méndez L, Montgomery W, Monk JA, Altin M, et al. A systematic Review of Combination Therapy with Stimulants and Atomoxetine for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Including Patient Characteristics, Treatment Strategies, Effectiveness, and Tolerability. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013,23:179-193.
  38. Daviss W, Patel N, Robb A, McDermott M, Bukstein O, Pelham W, Palumbo D, Harris P, Sallee F. Clonidine for Attention-Deficit =Hyperactivity Disorder: II. ECG changes and adverse events analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008,47:189-198.
  39. Palumbo D, Sallee F, Pelham W, Buck-

## Trabajos Originales

- stein O, Daviss W, McDermott M: Clonidine for attention-deficit=hyperactivity disorder: I. Efficacy and tolerability outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008,47:180-188.
40. Carlson GA, Dunn D, Kelsey D, Ruff D, Ball S, Ahrbecker L, Allen AJ: A pilot study for augmenting atomoxetine with methylphenidate: Safety of concomitant therapy in children with attention deficit/ hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2007,1:10.
41. Hazell PL, Stuart JE. A randomized controlled trial of clonidine added to psychostimulant medication for hyperactive and aggressive children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;42:886-894.
42. Tourette's Syndrome Study Group. Treatment of ADHD in children with tics: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2002,58: 527-536.
43. Sallee FR, Lyne A, Wigal T, McGough JJ. Long-term safety and efficacy of guanfacine extended release in children and adolescents with attention deficit/ hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009,19:215-226.
44. Rey JM, Sawyer MG, Prior MR. Similarities and differences between aggressive and delinquent children and adolescents in a national sample. *Aust N Z J Psychiatry*. 2005,39:366-372.
45. Nagin DS, Tremblay RE. Parental and early childhood predictors of persistent physical aggression in boys from kindergarten to high school. *Arch Gen Psychiatry*. 2001,58:389-394.
46. Werry JS, Aman MG (1975), Methylphenidate and haloperidol in children. Effects on attention, memory, and activity. *Arch Gen Psychiatry*. 1975, 32:790-795.
47. Connor DF, Glatt SJ, Lopez ID, Jackson D, Melloni RH Jr. Psychopharmacology and aggression. I: A meta-analysis of stimulant effects on overt/covert aggression-related behaviors in ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002,41:253-261.
48. Biederman J, Spencer TJ, Newcorn JH, Gao H, Milton DR, Feldman PD, Witte MM: Effect of comorbid symptoms of oppositional defiant disorder on responses to atomoxetine in children with ADHD: A meta-analysis of controlled clinical trial data. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007,190:31-41.
49. Connor DF, Findling RL, Kollins SH, Sallee F, Lopez FA, Lyne A, Tremblay G: Effects of guanfacine extended release on oppositional symptoms in children aged 6-12 years with attention-deficit hyperactivity disorder and oppositional symptoms: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *CNS Drugs*, 2010,24:755-768.
50. Harpold T, Biederman J, Gignac M, Hammerness P, Surman C, Potter A, Mick E: Is oppositional defiant disorder a meaningful diagnosis in adults? Results from a large sample of adults with ADHD. *J Nerv Ment Dis*. 2007,195:601-605.
51. Steiner H, Remsing L: Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with oppositional defiant disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007, 46:126-141.
52. Connor DF, Doerfler LA: ADHD with comorbid oppositional defiant disorder or conduct disorder: Discrete or non distinct disruptive behavior disorders? *J Atten Disord*. 2008,12:126-134.
53. Pappadopulos E, Woolston S, Chait A, Perkins M, Connor DF, Jensen PS. Pharmacotherapy of aggression in children and adolescents: efficacy and effect size. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006,15:27-39.
54. Wolraich ML, Greenhill LL, Pelham W, Swanson J, Wilens T, Palumbo D, Atkins M, McBurnett K, Bukstein O, August G: Randomized, controlled trial of oros methylphenidate once a day in children with attention-deficit=hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2001,108:883-892.
55. Stein MA, Sarampote CS, Waldman ID, Robb AS, Conlon C, Pearl PL, Black DO, Seymour KE, Newcorn JH: A dose-response study of OROS methylphenidate in children with attention-defi-

- cit= hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2003,112:e404.
56. Wilens T, Newcorn J, Kratochvil CJ, Gao H, Thomason CK, Rogers AK, Feldman PD, Levine LR: Longer-term atomoxetine treatment in adolescents with attention-deficit=hyperactivity disorder. *J Pediatr*. 2006,149:112–119.
57. Duffy FF, Narrow WE, Rae DS, et al. Concomitant pharmacotherapy among youths treated in routine psychiatric practice. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005,15:12–25.

# Trastornos neurológicos graves y malformaciones en una niña con monosomía del cromosoma 21.

Severe neurological disorders and malformations in a girl with monosomy of the chromosome 21.

**Luis A. Méndez-Rosado<sup>1</sup>, Gisela Noche<sup>2</sup>, Tatiana Zaldivar<sup>3</sup>, Luanda Maceiras<sup>4</sup>, Yomisleydy Bravo<sup>5</sup>**

**Resumen:** Se presenta el caso de una niña de 7 años de edad, que fue remitida a la Consulta de Asesoramiento Genético, por presentar malformaciones congénitas severas y rasgos dismórficos, asociado a un retardo del neurodesarrollo. Al nacer se diagnosticó una comunicación interauricular, lo cual fue corregido mediante operación cardiaca. Se le realizó estudio por técnicas de citogenética convencional obteniéndose como resultado una monosomía del cromosoma 21. El estudio de citogenética molecular por técnica FISH detectó una inserción de la zona crítica del 21 en la región subtelomérica del 6p.

**Palabras claves:** Trastornos neurológicos, malformaciones, monosomía del 21, FISH.

**Abstract:** The case of a 7-year-old girl is showed. She was referral to the Genetic Advice Session, for presenting severe congenital malformations and dysmorphisms, associated with a neurological delay. A canal inter auricle was diagnosed at birth, which was corrected through heart surgery. The conventional cytogenetic analyzed showed a 21 chromosome monosomy. The study of molecular cytogenetic detected an insertion of the critical region of 21 in the subtelomeric 6p region.

**Key words:** Neurological delay, malformations, 21 monosomy, FISH.

### INTRODUCCIÓN

Las aberraciones cromosómicas de tipo estructural implican cambios en la secuencia lineal de los genes sobre los cromosomas, que pudiesen provocar pérdidas, ganancias o reordenación de secciones particulares de los mismos. Se presentan en la población con una frecuencia de 1 en 500 individuos y en ocasiones afectan a más de un cromosoma. Las inserciones cromosómi-

cas son eventos raros. Con los métodos de la citogenética clásica Van Hemel and Eussen estimaron su frecuencia en 1 en 80.000, pero actualmente se conoce que aplicando técnicas de citogenética molecular su frecuencia es mucho mayor<sup>1,2</sup>

La monosomía del cromosoma 21, generalmente es incompatible con la vida aunque se reportan casos donde esta aparece en forma de mosaico, y otros que al

---

1. Luis A. Méndez-Rosado: Doctor en Ciencias. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

2. Especialista en Genética Médica. Centro Provincial de Genética Médica de Villa Clara. Cuba

3. Especialista en Genética Médica. Hospital Nacional de Neurología. La Habana. Cuba.

4. Especialista técnico de laboratorio de citogenética. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

5. Licenciada en Tecnología de la Salud. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

**Correspondencia:** Dr. Luis A. Méndez-Rosado. Centro Nacional de Genética Médica, Ave 31, Esq a 146 Nro. 3102, Reparto Cubanacán, Playa, La Habana, Cuba. E-mail: albermen@infomed.sld.cu Teléfono : 7203-99-91.

ser evaluados por las técnicas moleculares resultan en *monosomía parcial del cromosoma 21*, que pueden ser heredados de rearrreglos cromosómicos balanceados en los padres o tener un origen de novo<sup>3,4</sup>

Una inusual monosomía del cromosoma 21 con sus rasgos fenotípicos es presentada y se establece la posible correlación cariotipo-fenotipo.

### Paciente y Método

Se remite una niña de 7 años con múltiples rasgos dismórficos, severa cifoescoliosis de la región torácico-lumbar y discapacidad intelectual a la Consulta de Asesoramiento Genético. Peso al nacer de 2000 gramos y talla de 48 cm. Se diagnostica en los primeros días de vida una cardiopatía congénita (CIA), operada por cateterismo a los 4 años. Presenta infecciones respiratorias frecuentes.

#### Examen físico:

Baja talla para la edad (106 cm). *Cráneo y Cara*: Macro cráneo (36,4 cm), frente muy amplia, abombada, pelo de implantación muy alta a nivel de la frente, marcado hipertelorismo, puente nasal deprimido, pestañas muy curvas, "asimetría de iris" (coloboma), filtro amplio, labio superior extremadamente fino, narinas evertidas, apiñamiento de dientes en ambas arcadas, ausencia congénita de incisivos laterales superiores, paladar alto y ojival, orejas grandes displásicas de muy baja implantación, cara alargada, mentón prominente. Cuello corto, con limitación a los movimientos. *Tórax*: Deformado, de forma cilíndrica, con pectus carinatum, abdomen sin hallazgos de interés a la inspección, sin visceromegalia. *Extremidades y columna vertebral*: Miembros superiores con deformidad de ambos codos que se encuentran en posición en abducción con hiperlaxitud a ese nivel. Manos largas con dedos largos y finos. Los miembros inferiores con atrofia muscular en ambos y flaccidez. En la columna vertebral se observa cifoescoliosis dorso-lumbar grave con presencia de giba izquierda, los hombros son asimétricos.

*Sistema Nervioso Central*: Discreta hidrocefalia diagnosticada a los 2 años sin repercusión, hipotrofia en miembros inferiores, debilidad muscular del tren inferior, hiporeflexia osteotendinosa, fuerza muscular disminuida, sin control del tronco, severo trastorno para la marcha, discapacidad intelectual severa, retardo del lenguaje.

#### Estudios complementarios realizados.

- Ecosonograma Transfontanelar a los 15 días de edad: Asimetría de ventrículos laterales con ventriculomegalia izquierda. Quiste subependimario derecho.
- Potenciales evocados Visuales: Percepción del estímulo pero no permitió concluir sobre la calidad de la visión.
- Potenciales Evocados del Tallo Cerebral: Ausencia de respuesta del lado derecho compatible con pérdida auditiva completa, con hipoacusia mixta neurosensorial severa del lado izquierdo. Distrofia y adelgazamiento del cuerpo caloso.
- Estudios con Resonancia magnética nuclear (RMN):

1. *RMN cerebral (8 meses de edad)*. Dilatación de tipo triventricular con presencia de prolongaciones temporales de los ventrículos laterales, distrofia y adelgazamiento del cuerpo caloso, asimetría de cuernos occipitales, dilatación de la cisterna quiasmática y prepontina con disminución de la cisterna cuadrigemina.

2. *RMN cerebral (2 años de edad)* Discreta hidrocefalia, cambios a nivel del cuerpo caloso en relación con probable hipoplasia

3. *RMN de columna cervical, dorsal y lumbar (2 1/2 años de edad)* Acentuada rotoescoliosis dorsal de convexidad derecha, el canal raquídeo de amplitud conservada, la médula espinal se extiende hasta L1 sin evidencia de alteraciones.

- Rx de caderas y de ambos codos: Estructuras óseas evaluadas de morfologías y densidad radiológica conservada. Espacios articulares conservados, no altera-

## Caso Clínico

- ciones de partes blandas.
- Rx de columna vertebral: Se evidencia curva tóraco-lumbar T5 a L2 con convexidad derecha desbalanceada.

### *Estudios cromosómicos convencionales en sangre periférica:*

La niña presentó monosomía del cromosoma 21 en 50 metafases analizadas a una resolución de 400 bandas (45,XX -21)

Es interconsultada con Especialista en Genética Clínica, para evaluar la posibilidad de realizar Cariotipo a ambos padres y estudio cromosómico a la niña mediante técnica de Citogenética Molecular (FISH), lo cual se lleva a cabo con los siguientes resultados:

- Cariotipo del padre: 46, XY, inv (9) (p11,q12) en 20 metafases. Cariotipo de la madre: 46, XX en 20 metafases. (Ambos cromosómicamente normales).
- Estudio cromosómico por técnica de Citogenética Molecular (FISH) a la niña: La zona crítica del 21 está insertada al 6p. (Fig 1).
- Fórmula cromosómica: 45,XX,-21.ish der (6) ins (6;21) (p25;21q22.13q22.2) (LSI 21 x2) (Fig 2).

### DISCUSIÓN

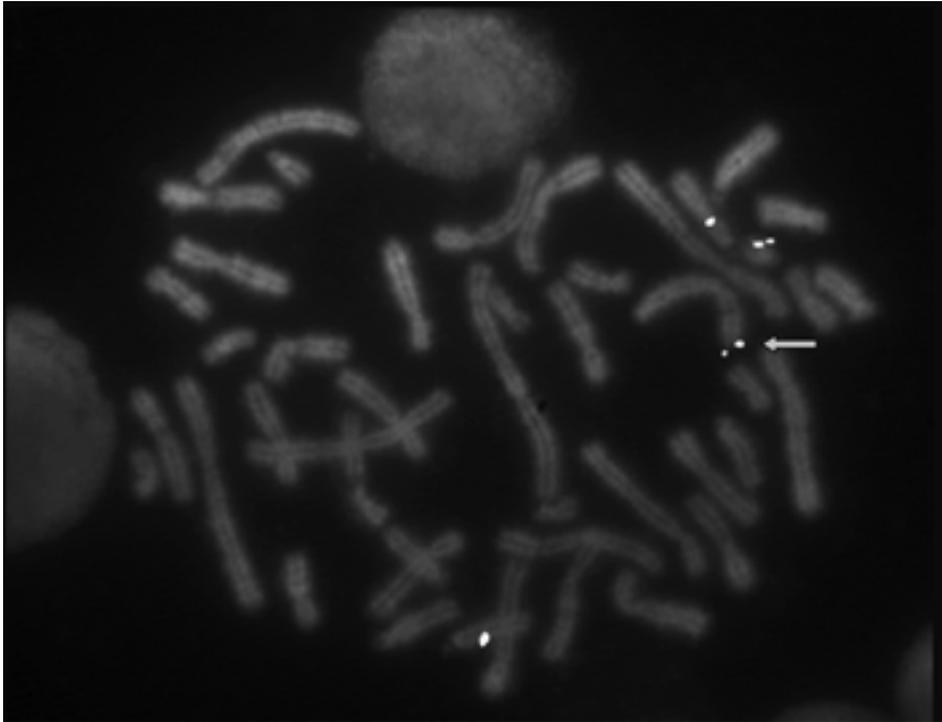
El hecho de que esta niña sobreviviera hasta los 7 años con solo un cromosoma 21 se debe a la presencia de la región crítica del cromosoma 21 insertada al 6p, lo cual descartó una monosomía total de dicho cromosoma. El cromosoma 21 presenta una baja densidad génica, solo 225 loci codifican proteínas<sup>5</sup>, esta escasez de genes explica que sea el síndrome cromosómico de mayor sobrevivencia a pesar de su estado trisómico. En esta niña la llamada región crítica, 21q22, está presente en disomía, esto sugiere que muchas de las características fenotípicas que muestra no son debidas a la monosomía parcial de este cromosoma. La región 21q22.13q22.2 en triple dosis está asociada a las principales características fenotípicas del síndrome

Down, por lo cual constituye una zona clave dentro del cromosoma 21.

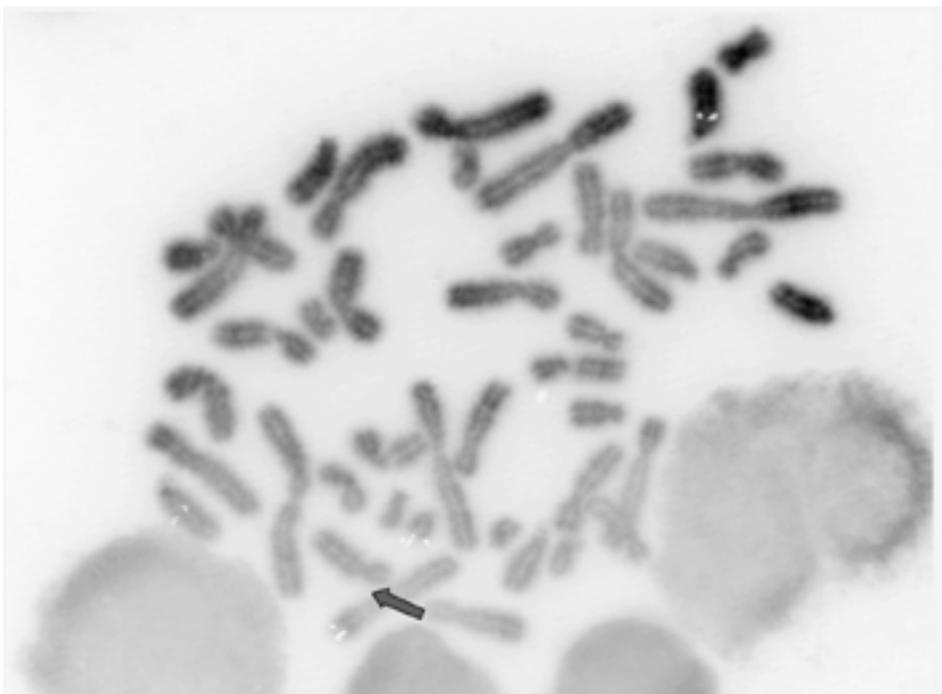
Las características del cuadro clínico de la niña (anomalías esqueléticas, baja talla, coloboma del iris, discapacidad intelectual, retardo del lenguaje, pérdida de audición, cardiopatías congénitas, entre otras) se corresponden con lo reportado por varios autores en pacientes que presentan delección 6 pter sobre todo las subteloméricas.<sup>6-12</sup> La delección de la región subtelomérica del 6p, desde 6p24 hasta 6p25 incluye aproximadamente 5.0 megabases y es imposible de diagnosticar con el nivel de resolución con que fue analizado este caso por citogenética convencional. Esta delección ha sido asociada con el síndrome Ritscher-Schinzel (o síndrome cráneo-cerebelo-cardíaco) (3C síndrome)<sup>9</sup>. Con la tecnología de nuestro laboratorio es imposible corroborar esta hipótesis, pero las características clínicas de la paciente sugieren que debido a la inserción de la región 21q22 en la zona terminal del 6p se pudo haber producido una delección subtelomérica o disrupción de genes de dicha región que provocaron este fenotipo.

Las inserciones se consideran un tipo de "translocación no recíproca" que dependiendo el punto de ruptura donde ocurra la inserción pueden ser completamente balanceadas o provocar serios desbalances debido a disrupción de genes codificantes de proteínas con función estructural o genes con función reguladora, delección o duplicación de genes en el punto de inserción del nuevo fragmento, alteraciones en los CNV (copy number variation por sus siglas en inglés) que tiene que ver con la dosis génica y las interacciones entre genes y los mecanismos de su regulación.<sup>13-21</sup> Si tenemos en cuenta que la inserción ha ocurrido en una región rica en genes, como las subteloméricas, es muy posible que esta gran cantidad de afecciones fenotípicas se deban principalmente al punto de ruptura en el cromosoma 6 y no estén relacionadas con la monosomía parcial del cromosoma 21.





**Fig 1.** Cromosomas de la niña con marcaje de sondas LSI del 13 (13q14) verde y LSI del 21 (q22.13-q22.2) amarillo. Aparece un marcaje del 21 normal y otro insertado en el brazo corto de un cromosoma del grupo C (flecha).



**Fig 2.** DAPI reverse donde se determina que la inserción de la región (q22.13-q22.2) del cromosoma 21 es en la región subtelomérica 6p (flecha).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Van Hemel JO, Eussen HJ. Interchromosomal insertions . Identification of five cases and a review. *Hum Genet* 2000; 107 : 415 – 432 , .
2. Kang SHL , Shaw C , Ou Z , et al . Insertional translocation detected using FISH confirmation of array-comparative genomic hybridization (aCGH) results . *Am J Med Genet.*2010;152A : 1111 – 1126 , .
3. Martínez-García M, Aínsa E, García-Hoyos M, et al.. Broadening our understanding by the use of molecular cytogenetic techniques: full monosomy 21. *J Assist Reprod Genet.* 2011; 28(7): 106-111.
4. Roberson ED, Wohler ES, Hoover-Fong JE et al. Genomic analysis of partial 21q monosomies with variable phenotypes. *Eur J Hum Genet.* 2011; 19(2):235-8.
5. Hattori M, Fujiyama A, Taylor TD, et al. The DNA sequence of human chromosome 21. *Nature* 2000; 405 : 311 – 319 , .
6. Vernon HJ, Bytyci A, Batista D, et al. 6p25 microdeletion: white matter abnormalities in an adult patient. *Am J Med Genet A.* 2013; 161A(7):1686-9.
7. Piccione M, Antona R, Salzano E et al. Array-CGH and clinical characterization in a patient with subtelomeric 6p deletion without ocular dysgenesis. *Am J Med Genet A.* 2012 Jan; 158A(1): 150-4
8. Martinet D, Filges I, Besuchet N et al. Subtelomeric 6p deletion: clinical and array-CGH characterization in two patients. *Am J Med Genet A.* 2008 ;146A(16):2094-102.
9. Descipio C, Schneider L, Young TL et al. Subtelomeric deletions of chromosome 6p: molecular and cytogenetic characterization of three new cases with phenotypic overlap with Ritscher-Schinzel (3C) syndrome. *Am J Med Genet A.* 2005; 134A(1):3-11.
10. Le Caignec C1, De Mas P, Vincent MC, Bocéno M, Bourrouillou G, Rival JM et al. Subtelomeric 6p deletion: clinical, FISH, and array CGH characterization of two cases. *Am J Med Genet A.* 2005; 132A(2):175-80.
11. Zirn B, Hempel M, Hahn A et al. Polyneuropathy, scoliosis, tall stature, and oligodontia represent novel features of the interstitial 6p deletion phenotype. *Am J Med Genet A.* 2008; 15;146A (22):
12. Nakane T, Kousuke N, Sonoko H et al. 6p subtelomere deletion with congenital glaucoma, severe mental retardation, and growth impairment. *Pediatr Int.* 2013; 55(3):376-381
13. Sismani C, Kitsiou-Tzeli S, Ioannides M et al. Cryptic genomic imbalances in patients with de novo or familial apparently balanced translocations and abnormal phenotype. *Molecular Cytogenetics* 2008; 1:1-15.
14. Gribble SM, Prigmore E, Burford DC et al. The complex nature of constitutional de novo apparently balanced translocations in patients presenting with abnormal phenotypes. *J Med Genet* 2005; 42: 8-16.
15. Le Scouarnec S, Gribble SM. Characterising chromosome rearrangements: recent technical advances in molecular cytogenetics. *Heredity* 2012; 108, 75-85.
16. Bache I, Hjorth M, Bugge M et al. Systematic re-examination of carriers of balanced reciprocal translocations: a strategy to search for candidate regions for common and complex diseases. *Europ J Human Genet* 2006; 14, 410-417.
17. Brady PD, Chiaie BD, Christenhusz G et al. A prospective study of the clinical utility of prenatal chromosomal microarray analysis in fetuses with ultrasound abnormalities and an exploration of a framework for reporting unclassified variants and risk factors. *Genetics in Medicine* 2014; 16: 1-6.
18. Gajecka M, Glotzbach CD, Jarmuz M et al. Identification of cryptic imbalance in phenotypically normal and abnormal translocation carriers. *Europ J Human Genet* 2006; 14: 1255-1262.
19. Henrichsen C, Chaignat E, Reymond A. Copy number variants, diseases and gene expression. *Human Molecular*

- Genetics 2009; 18: 1-8.
20. Mills RY, Walter K, Stewart C et al. Mapping copy number variation by population scale genome sequencing. Nature 2011; 470(7332): 59-65.
21. Qiao Y, Badduke Ch, Mercier E, et al. miRNA and miRNA target genes in copy number variations occurring in individuals with intellectual disability. BMC Genomics 2013; 14: 544-554.

## Trastornos específicos del lenguaje

### Specific Language Disorders

Jorge Förster<sup>1</sup>, Mauricio López<sup>2</sup>, Marcelo Díaz<sup>3</sup>, Romina Santibáñez<sup>4</sup>

**Resumen:** Los TEL son trastornos muy heterogéneos y no son estáticos. A menudo cambian en el tiempo, por lo tanto es necesario reclasificarlos. La clasificación de ellos es difícil y un grupo importante de ellos no son clasificables. La importante comorbilidad hace necesario un equipo multidisciplinario para su diagnóstico y manejo. Su detección temprana y rehabilitación es básica para evitar futuras dificultades escolares.

#### INTRODUCCIÓN

En condiciones normales, todo niño expuesto sistemáticamente al lenguaje descubre un número suficiente de sonidos, palabras y reglas gramaticales de su lengua materna, sin haber mediado ningún esfuerzo aparente, ni haber recibido instrucción dirigida y de manera considerablemente independiente de las condiciones biopsicosociales bajo las cuales se ha desarrollado. De este modo, el lenguaje normal, definido por la *American Speech-Language-Hearing Association* (ASHA, 2010) como un sistema complejo y dinámico de signos interrelacionados que permiten la comunicación, parece ser una habilidad innata. Para que esta habilidad innata sea expresada se requiere de la exposición temprana al contacto con otros hablantes físicamente presentes, es decir un contexto social, además de la indemnidad de funciones auditivas, motoras y cerebrales superiores (Figura 1). En el desarrollo infantil, el lenguaje cumple funciones básicas en posibilitar la interacción social y el aprendizaje, además de

permitir al niño autorregular su comportamiento por medio del lenguaje interno.

Para tratar de entender el lenguaje normal y sistematizar su exploración en niños nos referiremos a cinco dimensiones del lenguaje:

- 1) **Fonología:** sistema de sonidos para formar sílabas y construir palabras con significado. En este aspecto el fonema es la mínima unidad de sonido capaz de producir diferencias de significado, es decir el sonido individual del lenguaje;
- 2) **Morfología:** corresponde a la forma que adquieren las palabras. La **Sintaxis**, por su parte, corresponde a las reglas que rigen el cómo se combinan una serie de palabras para formar frases y oraciones.
- 3) **Semántica:** el significado de las palabras y frases habladas. Corresponde a la representación que tiene el individuo del mundo que lo rodea.
- 4) **Pragmática:** uso social efectivo del len-

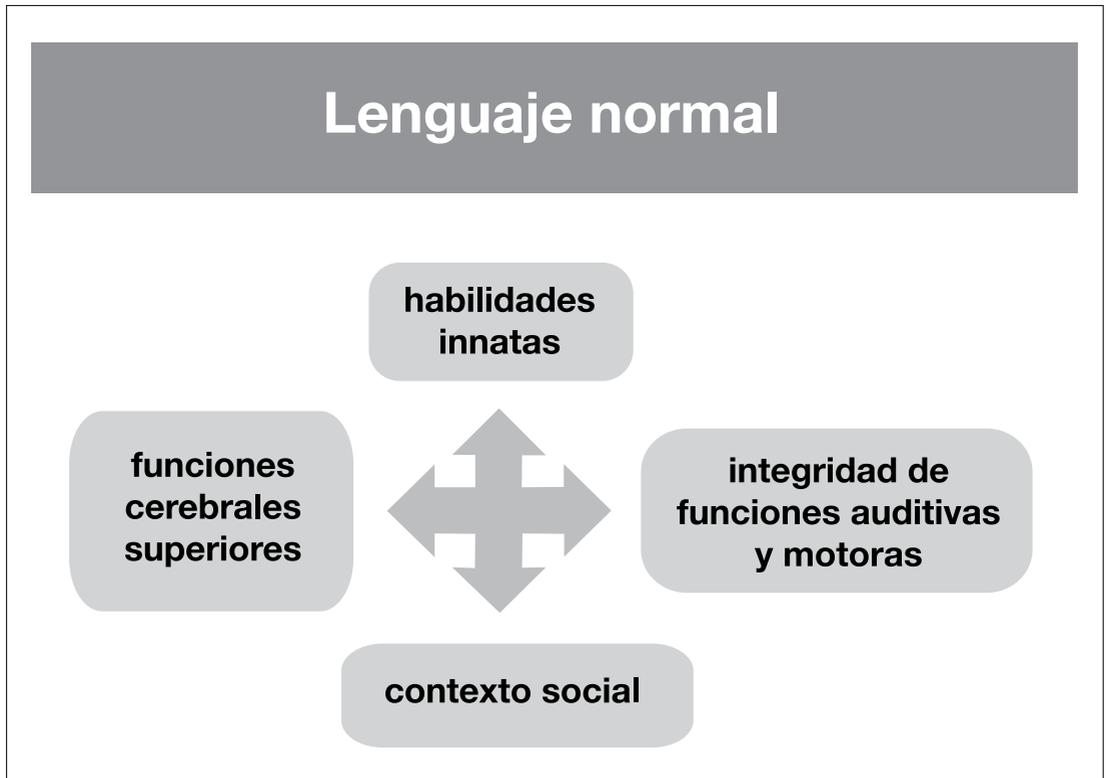
---

1. Neuropediatra. Hospital Sótero del Río.

2. Neuropediatra. Red Salud. Pontificia Universidad Católica de Chile.

3. Fonoaudiólogo. Hospital Sótero del Río.

4. Becada de Neuropediatría. Pontificia Universidad Católica de Chile.



**Figura 1:** Factores necesarios para el desarrollo del lenguaje normal.

guaje;

5) **Léxico:** el vocabulario o el nombre de las palabras que maneja cada sujeto. (Figura 2)

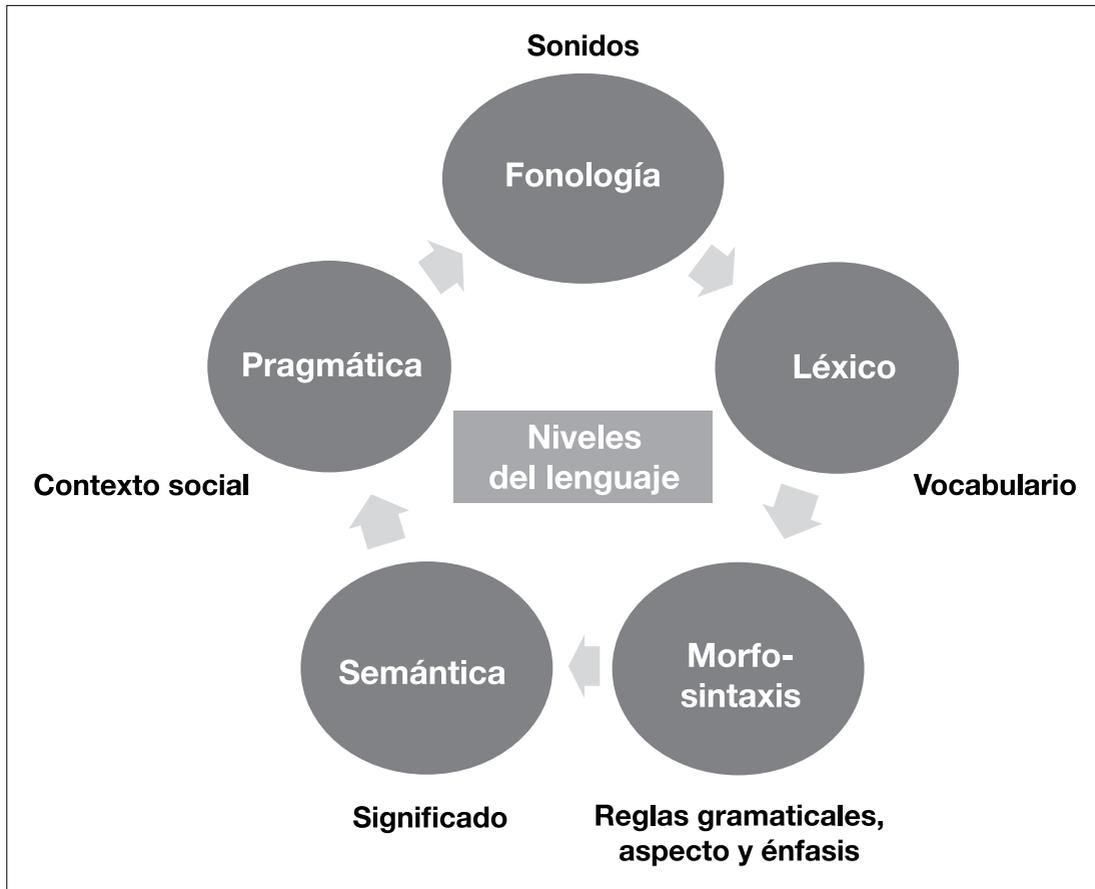
Además, es necesario recordar los dos componentes principales del lenguaje. El lenguaje **comprensivo** es la interpretación de los estímulos auditivos y la posterior extracción del significado desde las palabras y las frases. El lenguaje **expresivo** es la capacidad para recordar las palabras y ordenarlas en oraciones acorde a las reglas lingüísticas, para exponer las ideas ordenadamente, de modo que adquieran significado.

### Desarrollo del Lenguaje

La adquisición del lenguaje constituye un proceso extremadamente complejo, con una serie de pre-requisitos biopsicosociales para su adecuado desarrollo. Depende de varios factores: 1) Preparación biológica, puesto que el lenguaje se construye so-

bre ciertas habilidades innatas y depende en distinta medida del resto de las habilidades generales del desarrollo; 2) Crianza exitosa; 3) Experiencias sensorio-motoras; y 4) Experiencias lingüísticas.

El lenguaje se construye sobre ciertas habilidades innatas, siendo dependiente de otras habilidades generales del desarrollo. Tiene una dinámica de desarrollo propia para cada uno de sus dimensiones y etapas, con importantes diferencias interindividuales. Está demostrado que los niños nacen con la habilidad para detectar diferencias entre las formas fonéticas de todos los lenguajes del mundo (Eimas et al. 1971, Streeter et al. 1976). Antes de cumplir el primer año de vida, los lactantes adquieren fonemas secuencialmente a través de la experiencia por un mecanismo aparentemente específico del lenguaje, que implica "destrezas computacionales" en la selección de *clusters* de la lengua madre, permitiendo el desarrollo de una capacidad fonética específica que programaría la arquitectura neu-



**Figura 2:** Dimensiones del lenguaje (Modificado de Aguilera Albesa y Botella Astorqui , 2008).

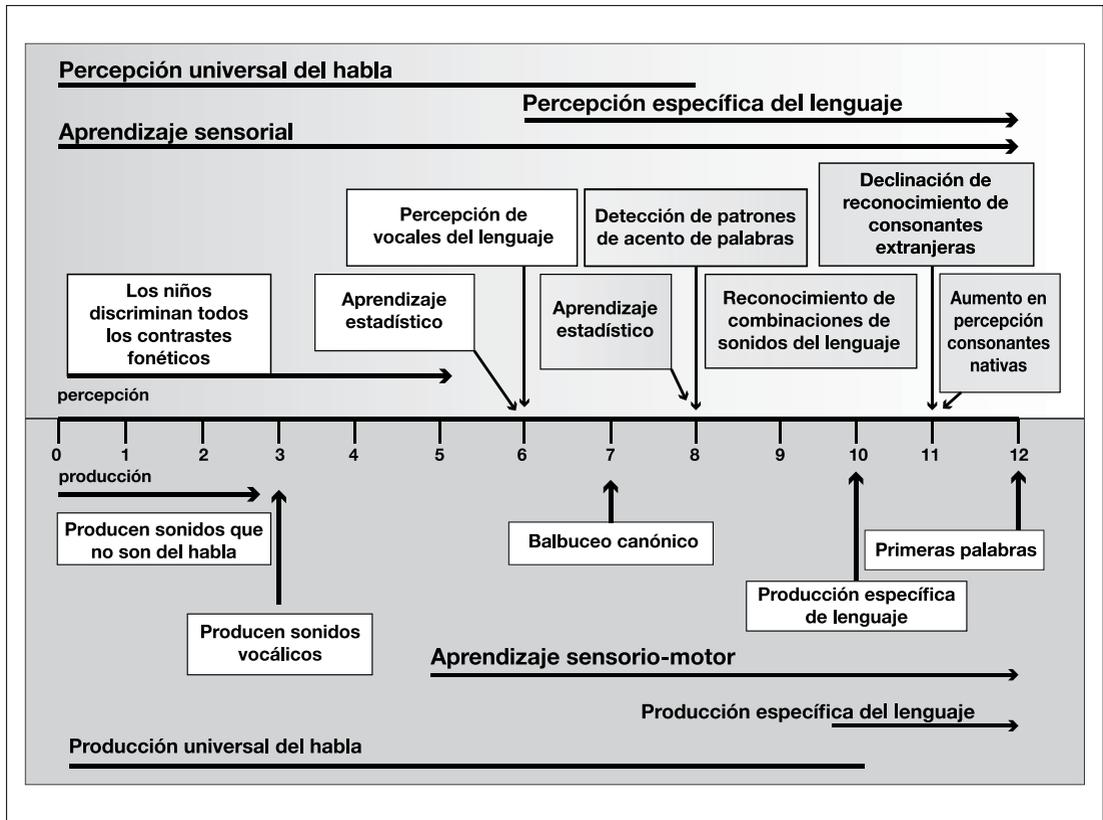
ral a favor de la adquisición del lenguaje (Figura 3). En este proceso, la interacción social y el interés por el habla parecen ser esenciales, haciendo privativo el lenguaje a la especie humana (Kuhl et al. 2008). Además, los resultados obtenidos en mediciones cerebrales de la percepción de las unidades fonéticas elementales en el primer año de vida, están fuertemente asociadas con el procesamiento de las palabras y la sintaxis en el segundo y tercer año, mostrando continuidad en el desarrollo del lenguaje. Entonces, la exposición al lenguaje en el primer año de vida comenzaría a establecer la arquitectura neural en una forma que impulsa al niño hacia adelante en la adquisición del lenguaje. (Figura 3).

**Bases biológicas del procesamiento lingüístico**

Aún se desconocen las redes neuronales y

la organización encefálica específica que subyace al aprendizaje del lenguaje, planteando una serie de interrogantes: ¿Está el hemisferio cerebral izquierdo especializado en el procesamiento lingüístico al nacer?, ¿Cuáles son las modificaciones funcionales encefálicas que subyacen al aprendizaje de sonidos, palabras y reglas gramaticales de la lengua materna durante el primer año de vida?, ¿Existe un período crítico para el aprendizaje del lenguaje?

Tal como ocurre con otras habilidades del desarrollo, existen “hitos universales” (Tabla 1) y periodos críticos (ventanas de tiempo en que se establecen las condiciones biológicas para lograr una determinada función crucial del proceso en cuestión) en la adquisición del lenguaje. Esto último se ve reflejado, por ejemplo en la privación social y la falta de adquisición de fonemas durante el primer año de vida, y



**Figura 3:** Desarrollo del lenguaje durante el primer año de vida (Modificado de Kuhl PK.. *NatRevNeurosci.* (2004) 5:831–843).

en el aprendizaje óptimo de una segunda lengua durante los primeros 5 a 6 años de vida.

### Dimensión social del lenguaje

El lenguaje es quizás la principal habilidad que un niño lleva consigo al ingreso al colegio. Éste sirve al desempeño académico y progresivamente, se convierte en un pilar fundamental en la socialización. A través del lenguaje el niño establece los vínculos tanto con pares como con profesores, por lo tanto, las destrezas de lenguaje y las habilidades sociales son inseparables y se requiere su interacción conjunta para el desarrollo de la competencia social. Un elemento clave en el desarrollo de la competencia social parece ser la habilidad en el uso de lenguaje. La capacidad de entender el mundo desde otro punto de vista es dependiente tanto de las destrezas adquiridas

tempranamente del lenguaje como de la capacidad para entender las claves sociales en la interacción con otros. Un eficaz intercambio social requiere de un instantáneo procesamiento perceptual para formarse un juicio de las intenciones del hablante y poder interpretar las claves no verbales acompañantes. Los niños dan significado a lo que las personas hacen mediante su habilidad para aprender lenguaje y aceptar las prácticas sociales dentro de su cultura (Bruner *et al.* 1998). Finalmente, las creencias, los deseos y las necesidades de los niños son expresados a través del lenguaje y del juego, permitiéndole aprender a adecuar su conducta a las distintas demandas sociales (Leanh *et al.* 1999).

### Alteraciones del desarrollo del lenguaje

La adquisición del lenguaje es el mayor logro de niños pequeños y en la mayoría de

**Tabla 1:** Hitos en Desarrollo Normal del Lenguaje

| <i>Hito</i>   | <i>Edad</i>   |
|---|---------------|
| - Gorjeo (Ruidos guturales, consonante sola):                                       | 2 meses       |
| - Inicia vocalización (agú) y protoconversación:                                    | 3 meses       |
| - Respuestas reflejas auditivas:  | 5, 7, 9 meses |
| - Inicia disílabos (balbuceo monosilábico):   | 6 meses       |
| - Vocaliza disílabos (balbuceo polisilábico):                                       | 9 meses       |
| - Atención conjunta (apuntar con el índice):  | 10 a 12 meses |
| - Comprensión de gestualidad corporal y órdenes simples:                            | 11 meses      |
| - Primera Palabra con significado e intención:                                      | 12 meses      |
| - Comprensión de Ordenes con Gesto:   | 12 meses      |
| - Identificación de Partes del Cuerpo:  | 18 meses      |
| - Comprensión de Ordenes sin Gesto:   | 18 meses      |
| - Primera Frase:  | 18 a 22 meses |
| - Frases: 2 a 3 palabras. Dice su nombre;<br>50% entendible por extraños:           | 24 meses      |
| - Dialoga; reconoce objetos; frases: 3 palabras;<br>75% entendible por extraños:    | 36 meses      |
| - Reconoce edad, sexo y tamaños; frases complejas;<br>100% entendible por extraños: | 48 meses      |

los casos parece ocurrir sin un mayor esfuerzo, sin embargo un número importante de ellos presenta dificultades. Los niños con alteraciones del desarrollo del lenguaje constituyen un grupo heterogéneo, muy prevalente, de variadas etiologías, y por lo tanto con expresión clínica, manejo y pronóstico muy variable (*Kamhi et al. 2013*). Esto hace necesario su conocimiento para realizar un diagnóstico precoz y certero y planificar las intervenciones más adecuadas.

### **Retraso y trastorno del desarrollo del lenguaje**

El retraso es un concepto cuantitativo, caracterizado por el desarrollo enlentecido del lenguaje, que está bajo dos desviaciones estándar respecto al resto de la población de la misma edad. En niños pequeños, muchas veces resulta imposible separar los conceptos de retraso y trastorno, por lo que todo retraso severo es siempre un trastorno del lenguaje.

El trastorno es un concepto cualitativo (y cuantitativo), caracterizado por una adquisición retrasada e inadecuada del lenguaje,

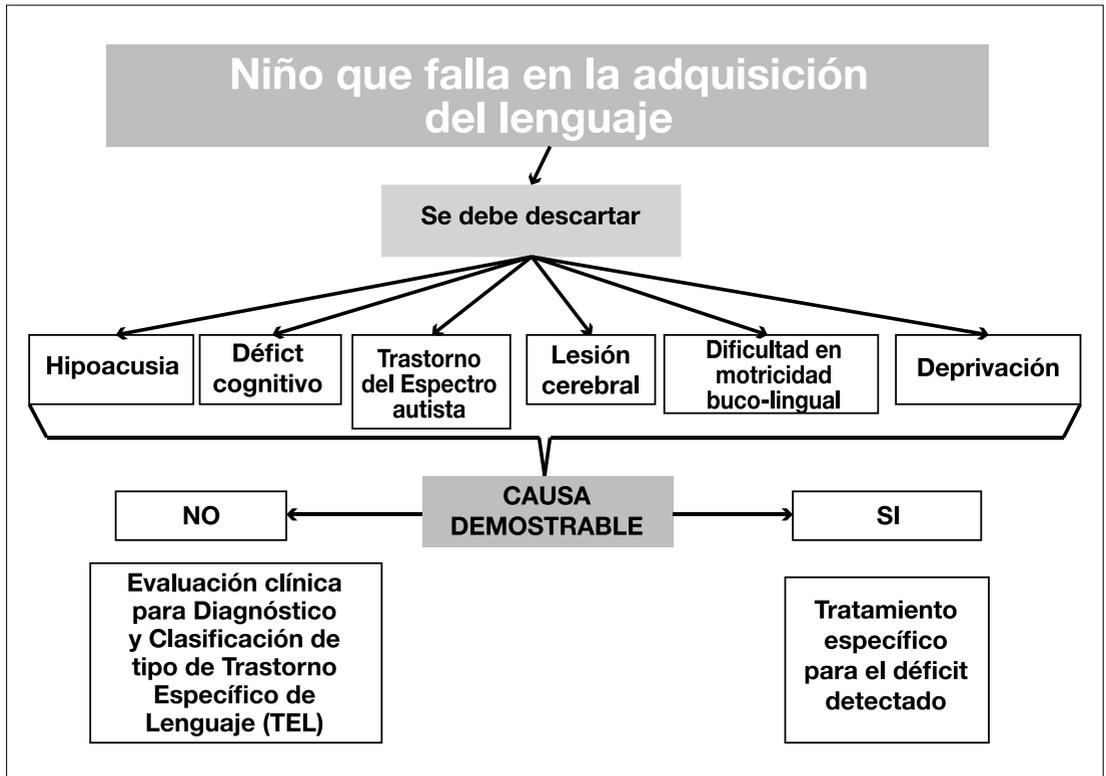
en forma disarmónica al comparar con el resto de las áreas del desarrollo, y en ausencia de alteraciones cognitivas, emocionales, sensoriales y psicosociales (deprivación medio-ambiental). (*Rapin, 1991*).

La ASHA (1980) define al trastorno del lenguaje como la anormal adquisición, comprensión o expresión del lenguaje hablado o escrito. El problema puede implicar a todos, uno o alguno de los componentes fonológico, morfológico, semántico, sintáctico o pragmático del sistema lingüístico. Agrega que los individuos con esta anomalía suelen tener problemas de procesamiento del lenguaje o de abstracción de la información significativa para el almacenamiento y recuperación por la memoria a corto plazo.

### **Trastornos de lenguaje en niños:**

En general, los trastornos del lenguaje se pueden dividir en dos grandes grupos (Figura 4): los que tienen una etiología demostrable (hipoacusia, déficit cognitivo, trastorno del espectro autista, incoordinación motora del aparato fono-articulatorio, lesión cerebral reconocible y privación





**Figura 4:** Diagnósticos diferenciales del TEL

psicosocial severa) y aquellos en los que no se puede demostrar una causa. Este último grupo, el más numeroso, se refiere a los trastornos específicos del lenguaje (TEL, previamente conocidos como disfasias, y por lo tanto son términos equivalentes) y está formado por niños con déficits específicos en el desarrollo de las habilidades para decodificar y codificar el lenguaje, con capacidades sensoriales, cognitivas y motoras no afectadas, y en ausencia de una deprivación ambiental obvia. Los subtipos de TEL son complejos porque su semiología tiende a ser muy variable de un sujeto a otro y se presentan en un amplio espectro clínico y de severidad

Los subtipos de TEL son complejos y se presentan en un amplio espectro clínico y de severidad.

#### Epidemiología del TEL

En Chile, un estudio de prevalencia dió una cifra de 4% (niños entre 3 – 7 años),

con predominio en varones (De Barbieri 1999). Otro estudio de prevalencia en USA, publicado por Tromblin et al en 1996, efectuado sobre una muestra representativa de preescolares angloparlantes (n=2.084) en que se aplicó una batería diagnóstica de capacidad intelectual, auditiva y evaluación clínica seriada para descartar diagnósticos diferenciales, mostró una cifra de prevalencia de TEL de un 7,4%, con diferencias en la distribución por géneros (niños 8%, niñas 6%).

Además, es sabido que alrededor del 20 a 30% de los niños con TEL tienen un familiar afectado.

TEL es un trastorno muy común, aunque sus formas leves no siempre son diagnosticadas adecuadamente. El inicio tardío de la expresión del habla y el lenguaje suele ser un indicador de discapacidad lingüística, pero es necesario tener claro que las dificultades del habla son diferentes de los trastornos del lenguaje. La naturale-

za de las dificultades limita la exposición de los niños con TEL al lenguaje, con el consiguiente menor entrenamiento y por lo tanto menos práctica, lo que repercute tempranamente en la adquisición de destrezas de interacción social de los menores. Dados los riesgos que presenta este grupo de niños, tanto en aspectos sociales, conductuales y académicos, la intervención debe empezar durante la edad preescolar, con un enfoque anticipatorio.

### Aspectos genéticos de los TEL

Los TEL son desórdenes fenotípicamente heterogéneos, con categorías clínicas bastante imprecisas, definidos principalmente por exclusión de otros cuadros orgánicos y con un patrón de alteraciones evolutivo, que cambia con la edad (*Conti-Ramsden et al. 1999*).

Los estudios de agregación familiar, análisis de *pedigree* y de concordancia entre gemelos apuntan a una muy importante influencia genética en la presencia de los TEL. La concordancia clínica entre gemelos monozigotos es alrededor de un 70 a 90% y la heredabilidad de los TEL se estima en un rango entre 45 y 77% (*Tomblin et al. 1996; Bishop et al. 2001*). Una revisión de los distintos estudios de agregación familiar demostró una mayor frecuencia de TEL en los familiares de los probandos al comparar con los controles (35% vs. 11%) (*Stromswold, et al. 1998*).

En los últimos años se han detectado múltiples vías intracelulares y *loci* de susceptibilidad implicados en el desarrollo de los TEL, pero ningún gen o producto es suficiente por sí mismo como agente causal y la mayoría de las vías están relacionadas con múltiples procesos encefálicos y sistémicos (FOXP2, CNTNAP2, ATP2C2, CMIP, enzimas lisosomales) (*Kuhl et al. 2010; Narbona et al. 1999*).

Es por lo anterior, que los TEL se han planteado como un grupo de enfermedades poligénicas, posiblemente multifactoriales.

### Factores neuro-estructurales de los TEL

El encéfalo de los niños con TEL es estructuralmente distinto de aquellos niños con desarrollo normal y presenta similitudes con el de los pacientes con otro tipo de alteraciones del desarrollo. Los hallazgos más consistentes se relacionan con reducción del volumen cerebral y múltiples patrones atípicos de asimetría cerebral, similares a los descritos en los trastornos específicos del aprendizaje de la lecto-escritura (anteriormente, dislexia).

Un número creciente de estudios con imágenes corticales por resonancia magnética han reportado evidencia de patrones atípicos de asimetría de la corteza auditiva primaria y secundaria, y de distintas áreas del lenguaje como las regiones perisilvianas, prefrontales, *parstriangularis* y algunas áreas del lóbulo parietal. También se han descrito hipoplasias y disgenesias focales de la corteza perisilviana (*Webster et al. 2004*).

### Clasificación de los TEL

La clasificación de *Rapin-Allen*, que lleva más de 30 años de uso clínico, ha sido el más importante intento de sistematizar la información diagnóstica en relación a estos trastornos del lenguaje, intentando además definir indicadores pronósticos. Es una clasificación clínica basada preferentemente en los aspectos lingüísticos de los trastornos y en los estadios del procesamiento del lenguaje. Para ello, define 3 grupos de trastornos: expresivos, mixtos y de orden superior (*Rapin-Allen, 1983*).

### Desórdenes expresivos con comprensión normal:

**-Dispraxia verbal:** La comprensión es adecuada. Se produce un retraso severo en el inicio del lenguaje, con una producción muy limitada, caracterizado por la presencia de pocas palabras aisladas o truncadas, con consonantes ausentes o muy distorsionadas. Su inteligibilidad es muy reducida, por lo que a menudo intentan comunicarse

gestualmente. Estos niños son capaces de producir fonemas o sílabas aisladas, pero presentan una gran dificultad en la construcción de palabras y frases.

**-Desorden por déficit de programación fonológica:** La comprensión es normal. El niño es fluente, pero muy ininteligible debido a una muy alterada fonología por distorsiones, omisiones y sustituciones. El lenguaje expresivo toma aspecto de jerga, con sintaxis simplificada, pero no desviada.

#### **Desórdenes mixtos receptivo-expresivos:**

**-Agnosia verbal auditiva:** Una condición muy poco frecuente. El niño no logra discriminar los sonidos del lenguaje por un déficit de decodificación fonológica. Pueden procesar el lenguaje a través del canal visual, interpretando gestos, expresiones faciales y el tono de la voz. La comprensión verbal está muy alterada y pueden ser no verbales. Dentro de las etiologías de esta condición se debe descartar una encefalopatía epiléptica (*Landau-Kleffner*), que si bien es un desorden raro, es necesario detectarlo precozmente por implicancias pronósticas.

**Desorden fonológico-sintáctico:** Es el subtipo de TEL más prevalente (70%). La comprensión está alterada, pero siempre es al menos igual o mejor que la expresión. El niño es poco fluente e intenta hablar con frases cortas y simplificadas, con muchos errores gramaticales. La fonología está alterada con omisiones, sustituciones y distorsiones de consonantes y grupos consonánticos. El vocabulario es pobre, con dificultad en el hallazgo de palabras. Es un cuadro altamente asociado al desarrollo posterior de dificultades de aprendizaje de la lecto-escritura. La patogenia estaría relacionada con alteraciones en la decodificación fonológica, aunque se cree que también existiría un relativo déficit en el procesamiento visual de los símbolos alfanuméricos.

#### **Desórdenes de procesamiento de orden alto:**

**-Desorden lexical-sintáctico:** La dificultad mayor está en encontrar la palabra (puede presentarse como *seudotartamudez*) y en poner las ideas en palabras, o sea en la construcción del discurso. Estos niños no son fluentes en habla espontánea y tienen dificultad para recordar nombres de dibujos y objetos, presentando frecuentes parafrasis verbales. La sintaxis es inmadura o simplificada, más que desviada. La comprensión de órdenes concretas y simples está conservada, pero con grandes dificultades en la concreción de tareas abstractas o lenguaje complejo (preguntas abiertas).

**-Desorden semántico-pragmático:** El niño habla en forma fluente, con buena articulación y con frases bien estructuradas. El contenido del lenguaje es inusual. La comprensión tiende a ser literal y está alterada para el lenguaje complejo y abstracto (preguntas abiertas), pero siempre es inferior a la expresión. El déficit pragmático se expresa en la dificultad en la toma de turnos, la reducida elección de tópicos, la presencia de perseveraciones verbales (quedarse adherido a un tópico), la presencia de una prosodia atípica y la dificultad para interpretar expresiones faciales y el tono de la voz. Este subtipo de TEL ha sido denominado por otros autores también como trastorno pragmático del lenguaje y en el DSM 5 equivaldría al trastorno de la comunicación social.

¿SON TAN ESPECÍFICOS LOS TRASTORNOS ESPECÍFICOS DEL LENGUAJE? ¿EN LOS TEL SE AFECTA EL LENGUAJE Y SÓLO EL LENGUAJE?

#### **Comorbilidades de los TEL**

Es frecuente la asociación de los TEL a otras comorbilidades neuropsiquiátricas. En el preescolar, las condiciones asociadas más frecuentemente son los problemas conductuales, el trastorno de la coordinación motora y las dificultades atencionales. En el período escolar son altamente fre-

cuentos los trastornos de aprendizaje.

**Problemas motores:** En este grupo, se ha reportado bajo rendimiento en Tests de praxias orales y faciales, tanto en movimientos de habla y en aquellos movimientos que no implican el habla (Dewey y Wall, 1997). La variabilidad del desempeño articulatorio de estos niños se correlaciona con menor coordinación motora gruesa y fina (DiDonato y Brumbach, 2014). Las dificultades en coordinación motora fina se evidencian en tareas como recortar un círculo, copiar formas y seguir laberintos sin salirse del trazado. Su funcionamiento es más pobre tanto en secuencias complejas de movimientos, tales como oposición secuencial de dedos y diadococinesia, como en pruebas de equilibrio. Frecuentemente su tono muscular está disminuido. Además existe una alta correlación entre tareas de comprensión auditiva del lenguaje y la realización de tareas motoras finas (Schwartz et al. 1996).

**Epilepsia:** El riesgo de epilepsia y alteraciones en el electroencefalograma está aumentado en los niños con TEL. En el estudio clásico de Tuchman, el 8 % de los niños con TEL presentó crisis epilépticas clínicas y el 20% anomalías electroencefalográficas (9% epileptiforme, 11% no epileptiforme). Estudios posteriores han descrito la presencia de anomalías electrofisiológicas temporales mesiales, que podrían estar relacionadas con alteración en el desarrollo del lenguaje (Deonnaet al. 1991; Tuchman et al. 2002, 2009).

**Dificultades de aprendizaje:** El déficit fonológico se relaciona con dificultades en asociar correctamente fonema con grafe-ma, el déficit sintáctico interfiere en la expresión escrita y la comprensión lectora y el déficit semántico se expresa en las dificultades para establecer relaciones, resolución de problemas y comprensión lectora. El desarrollo temprano del lenguaje y las destrezas motoras serían predictores de la capacidad para aprender a leer (Gooch et al. 2014). No resulta entonces una sorpresa saber que el 40 a 70% de los niños con TEL desarro-

llará un trastorno específico del aprendizaje de la lecto-escritura, con discrepancias interescales en las pruebas de coeficiente intelectual y menor rendimiento en las escalas verbales. Este riesgo aumenta cuando están comprometidas todas las áreas del lenguaje y el niño ya ha alcanzado los 5 años.

**Problemas Conductuales:** El lenguaje tiene un rol modulador en la conducta infantil. Los prescolares con retraso del lenguaje presentan una mayor frecuencia de problemas conductuales al compararlos con el grupo de niños de la misma edad con desarrollo del lenguaje normal (58% vs. 14%). Además el 13% de los niños con problemas conductuales presentan un retraso del lenguaje. (Stevenson et al. 1978). Los problemas de conducta más frecuentemente detectados se relacionan con dificultades en la interacción social (dependencia, ausencia de relación con los pares), conducta hiperactiva, oposicionismo y dificultades atencionales. Estos niños van a mantener una mayor prevalencia de problemas conductuales a largo plazo respecto a los demás niños. Por otra parte, los niños con dificultades fonológicas muestran un amplio rango de dificultades conductuales, mientras aquellos con dificultades semánticas muestran más conductas internalizantes (van Daal et al. 2007).

**Funciones ejecutivas:** Los niños con TEL muestran marcadas dificultades en funciones ejecutivas, aún incluso de después de ajustar su déficit en habilidades verbales. Las habilidades más comprometidas son memoria de trabajo verbal y no verbal, fluidez verbal y no verbal, inhibición no verbal y planificación no verbal (Henry et al. 2012). Es así que, a edad preescolar tienen más conductas impulsivas, mayor distractibilidad y más dificultades de organización y secuenciación. El déficit atencional es más frecuente en niños con trastornos de lenguaje y viceversa.

### Motivos de consulta de los niños con TEL

Los niños son derivados frecuentemente

del sistema escolar o traídos por los familiares (esto último, más frecuente en los casos graves). Los motivos de consulta se pueden sintetizar en 6 categorías (*Artigas et al. 2008*): 1) El niño habla mal; 2) El niño habla poco; 3) El niño repite sin entender; 4) El niño no entiende; 5) El niño no atiende al lenguaje; y 6) El niño ha perdido lenguaje adquirido.

### Fuentes de información para la evaluación

En la evaluación del niño se debe contar con variadas fuentes de información proporcionadas por padres y familiares, colegio o jardín infantil, cuestionarios para padres y educadores, grabaciones que realiza la familia y observación del lenguaje espontáneo y la conducta del paciente, evaluando su interacción social y respuestas frente a preguntas directas, tanto abiertas y cerradas.

### Evaluación Diagnóstica en Trastornos de Lenguaje

*Historia:* Motivo de consulta, desarrollo del lenguaje con chequeo de cumplimiento de hitos del desarrollo de lenguaje, comprensión y expresión verbal. Atención conjunta (apuntar o señalar con una mano para conseguir la atención del examinador hacia un objeto que está fuera de su campo visual). Historia del desarrollo psicomotor, habilidades particulares. Conducta e interacción social.

*Hábitos:* sueño, alimentación. Características del juego (estereotipado, repetitivo, imaginativo). Antecedentes familiares de trastornos del desarrollo del lenguaje y específicos del aprendizaje.

*Instrumentos de Screening:* Early Language Milestone Scale (*Coplan*). Clinical Linguistic Auditory Milestone Scale (*CLAMS, Capute & Accardo*). Con respecto a este punto, una revisión sistemática de estudios controlados randomizados acerca de herramientas de *screening* para problemas de lenguaje en niños menores de 5 años

(abarcó desde 1966-2004) (*Nelson 2006*) mostró *outcomes* muy variados y sensibilidad con amplios rangos (17-85%). La mayoría de estos estudios no midió impacto de morbilidad neurológica ni la persistencia a largo plazo, ni tampoco determinó un *gold standard*. La conclusión fue que existía evidencia insuficiente a favor de métodos de screening para detección de TEL en menores de 5 años.

*Examen Físico:* Antropometría, microcefalia, macrocefalia. Anomalías auditivas externas. Estigmas genéticos. Lesiones cutáneas. Habilidades oromotoras. Evaluar visión y audición. Signos de retraso neuro-maduracional. Observación de la conducta y del juego.

### Estudio complementario:

- Evaluación fonoaudiológica (desarrollo de la comunicación y del lenguaje, evaluación formal de niveles del lenguaje, conducta auditiva, conducta social y juego y apreciación del nivel cognitivo).
- Electroencefalograma (historia o sospecha de crisis epilépticas, severo déficit receptivo del lenguaje, pérdidas de cualquier área del lenguaje o deterioro en la socialización).
- BERA – audiometría (sospecha de hipoacusia).
- Estudios genéticos-metabólicos (retraso global del desarrollo psicomotor, patrón familiar, gemelos discordantes, dismorfias y estigmas genéticos).
- Resonancia magnética de encéfalo (regresión o cese del lenguaje, dismorfias, estigmas genéticos, macro-microcefalia, epilepsia focal y focalidad al examen neurológico).

### Indicaciones absolutas para evaluación especializada inmediata en niños con TEL (*Charman et al. 2002*)

- Ausencia de risa fuerte u otra expresión de alegría a partir de los 6 meses.
- Ningún intento de compartir sonidos, sonrisas u otras expresiones faciales a partir de los 9 meses.
- Ausencia de balbuceo a los 12 meses.

## Educación Continua

- Ausencia de gestos comunicativos (apuntar) a los 12 meses.
- Ausencia de palabra con significado a los 16 meses.
- Ausencia de frases espontáneas (no ecológicas) a los 24 meses.
- CUALQUIER pérdida de balbuceo, lenguaje o destrezas sociales a cualquier edad.

### Intervenciones en TEL

Se requiere un diagnóstico temprano en base a la falla en el cumplimiento de los hitos del desarrollo de lenguaje, con especial atención a poblaciones de riesgo (prematuros, patología perinatal, antecedentes familiares de patología de lenguaje y dislexia). El Fonoaudiólogo tiene un rol diagnóstico clave y también en la planificación reglada de intervenciones. Sin embargo, no todos los casos son abordables por este profesional cuando el equipo lo determina, ya que algunos pacientes no presentan las condiciones para ser tratados en el momento determinado. A veces, el momento de iniciar la intervención dependerá del nivel de madurez del niño. Hay que recordar que el lenguaje es por lejos una de las más complejas capacidades presentes en las personas.

Una estrategia de intervenciones anticipatorias es básica, al igual como ocurre en otros trastornos del neurodesarrollo. Las aproximaciones siempre deben ser multi-profesionales de acuerdo a la alta frecuencia de comorbilidades.

Nuestro país cuenta con el sistema de escuelas especiales de lenguaje, sistema considerado único en el mundo, el que se rige por el Decreto 1300.

En su artículo 3º, se establece que “los alumnos a nivel parvulario que no reciban ningún tipo de atención educativa formal regular podrán asistir a una escuela especial de lenguaje, donde deberán tener un Plan general y un plan específico de estudio”.

La implementación del plan específico de estudio contempla atención fonoaudiológica, que deberá entregarse en sesiones individuales o en grupos de hasta 3 niños/as con una duración de 30 min cada sesión. El resto de la atención la realizará un profesor especialista.

Según consta en el artículo 8 de dicho decreto, no podrán atenderse en las escuelas de lenguaje niños y niñas que presenten las siguientes condiciones:

- Niños portadores de fisuras palatinas no tratadas
- Niños que presenten trastornos del habla
- Niños que presenten trastornos de la comunicación secundario a las siguientes condiciones: Deficiencia mental, hipocausia, sordera, parálisis cerebral, graves alteraciones de la capacidad de relación y comunicación que alteran la adaptación social, el comportamiento y el desarrollo individual, alteraciones de la voz.

Por otro lado, es importante mencionar que la terapia farmacológica es básica para regular tempranamente conducta del niño (neurolépticos y psicoestimulantes) y permitir su adaptación social, además de posibilitar el trabajo de aquellos profesionales que trabajan en la rehabilitación de estos niños

### Pronóstico en TEL

No existe un pronóstico único, porque éste depende de la severidad del cuadro. Los estudios longitudinales demuestran que en la mayoría de los TEL la sintomatología va disminuyendo con la edad y un porcentaje de al menos un 40 % han compensado sus dificultades alrededor de los 5 años. Pero, en algunos casos, persisten dificultades en el uso del lenguaje hasta la vida adulta (O'Hare et al. 2015). El pronóstico siempre es reservado cuando existen dificultades importantes en la comprensión de lenguaje.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Aguilera Albesa S., Botella Astorqui M.P. Trastorno específico del desarrollo del lenguaje Bol. S Vasco-NavPediatr (2008) ; 40: 24-30
2. American Speech-Language-Hearing Association (ASHA); Roles and responsibilities of speech-language pathologists in schools 2010.
3. Artigas, J. Rigau E., García-Nonell K. Trastornos del lenguaje. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neurología Pediátrica 2008.
4. Bishop D.V., North T y Donlan C. Genetic basis of specific language impairment: evidence from a twin study. *Dev Med Child Neurol*; (1995) 37:56-71.
5. Botting, N., and Conti-Ramsden, G. Pragmatic language impairment without autism: The children in question. *Autism* (1999) 3: 371-396.
6. Bruner J., Realidad mental y mundos posibles. (1998) Gedisa, Barcelona.
7. Capute AJ., Palmer FB., Shapiro BK., Wachtel RC., Schmidt S. and Ross A. Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale: Prediction of Cognition in Infancy. *Developmental Medicine & Child Neurol* (1986) 28 (6): 762-771.
8. Coplan, J. Evaluation of the child with delayed speech or language. *Pediatric Annals* [1985], 14(3):203-208.
9. Charman T, Baird G. Practitioner review: diagnosis of autism spectrum disorder in 2- and 3-year-old children. *J Child Psychol Psychiatry* 2002;43:289-305).
10. De Barbieri Z, Maggiolo M, Alfaro S: Trastornos del lenguaje en una población de niños asistentes a control sano. *Rev ChilPediatr* 1999; 70: 36-40.
11. Deonna, TW. Acquired epileptiform aphasia in children (Landau-Kleffner syndrome) *J Clin. Neurophysiol.* (1991); 9:288-298.
12. Deonna T, Beaumanoir A, Gaillard F, Assal G. Acquired aphasia in childhood with seizure disorder: a heterogeneous syndrome. *Neuropediatrics* (1977);8:263-73.
13. Dewey D. y Wall K., Praxis and memory deficits and language impaired children, *Developmental Psychology* (1997) 30: 743-751.
14. DiDonato S. Brumbach AC, Goffman L. Interaction of language processing and motor skill in children with specific language impairment. *J Speech Lang Hear Res.* (2014);57:158-71.
15. Échenne B, Cheminal R, Rivier F, Nègre C, Touchon J, Billiard M. Epileptic electroencephalographic abnormalities and developmental dysphasias: a study of 32 patients. *Brain Dev* 1992; 14: 216-25.
16. Eimas P.D, Siqueland ER., Jusczyk P., Vigorito J. Speech Perception in Infants. *Science* (1971), 171 (3968): 303-306.
17. Gooch D, Hulme C, Nash HM, Snowling MJ. Comorbidities in preschool children at family risk of dyslexia. *J Child Psychol Psychiatry.* (2014);55(3):237-46.
18. Henry LA, Messer DJ, Nash G. Executive functioning in children with specific language impairment. *J Child Psychol Psychiatry.* (2012);53(1):37-45.
19. Johnson, J. & Newport, E. Critical period effects in second language learning: The influence of maturational state on the acquisition of English as a second language. *Cognitive Psychology*, (1989). 21:60-99.
20. Kamhi AG, Clark MK Specific language impairment. *Handb Clin Neurol.* 2013;111:219-27.
21. Kuhl PK. Early language acquisition: cracking the speech code. *Nat Rev Neurosci.* (2004) 5:831-843.
22. Kuhl PK, Conboy BT, Padden D, Nelson T, Pruitt J. Early speech perception and later language development: implications for the 'critical period'. *Lang Learn Dev.* (2005a);1:237-264.
23. Kuhl PK. Is speech learning 'gated' by the social brain? *Dev Sci.* (2007) 10:110-120.
24. Kuhl PK, Rivera-Gaxiola M. Neural substrates of language acquisition. *Annu. Rev. Neurosci.* (2008) 31:511-534.
25. Kuhl PK. Brain Mechanisms in Early

- Language Acquisition. *Neuron*. (2010) 67(5): 713–727.
26. Kuhl PK. and Rivera-Gaxiola M. Neural Substrates of Language Acquisition. *Annu. Rev. Neurosci.* (2008). 31:511–34.
  27. Kuhl PK, Tsao FM, Liu HM. Foreign-language experience in infancy: effects of short-term exposure and social interaction on phonetic learning. *Proc Natl Acad Sci USA.* (2003);100:9096–9101.
  28. Leanh N, & Frye, D. Children's Theory of Mind: Understanding of Desire, Belief and Emotion with Social Referents. *Social Development* (1999); 8:70-92.
  29. Narbona-García J., Schlumberger E. Trastornos específicos del desarrollo del lenguaje: bases neurobiológicas. *Rev Neurol*, (1999); 28 (supl 2): S 105-109.
  30. Nelson. H, Nygren P, Walker M, Panoscha R: Screening for Speech and Language Delay in Preschool Children: systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Pediatrics*(2006);117:298-319.
  31. Newport E.L., Aslin R.N Learning at a distance I. Statistical learning of non-adjacent dependencies, *Cognitive Psychology* (2004)48:127–162.
  32. O'Hare A, Bremner L. Management of developmental speech and language disorders: Part 1. *ArchDisChild.* (2015) d 2015;0:1–6.
  33. SanjeevanT. ,RosenbaumDA. , Miller C., van Hell JG. , WeissDJ. &Mainela-Arnold E. Motor Issues in Specific Language Impairment: a Window into the Underlying Impairment. *Collection on Specific Language Impairment/Speech Sound Disorder, Curr Dev Disord* (24 June 2015).
  34. Saffran J. R. Statistical Language Learning: Mechanisms and Constraints. *Current Directions in Psychological Science* (2003)12 (4): 110-114.
  35. Schwartz M, & Reagan, V. Sequencing, timing and rate relationships between language and motor skill in children with receptive language delay. *Developmental Neuropsychology* (1996)12:255-270.
  36. Steeter L.A. Language perception of 2-month-old infant show effect both innate mechanism and experience. *Nature* (1976) 259: 39-41.
  37. Stevenson, J. & Richman N. (1978) Behavior, language and development in three-years-old children. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia*, (1978)8:299-313.
  38. Stromswold K. Genetic of the spoken language disorders, *Human Biology* (1998) 7:297-324.
  39. Tomblin JB, Records NL, Buckwalter P, Zhang X, Smith E, O'Brien M. Prevalence of specific language impairment in kindergarten children. *J Speech Lang Hear Res* (1997); 40: 1245-60.
  40. Tomblin, J. B. Examining the cause of specific language impairment. *Language, Speech and Hearing Services in Schools*, (1996a). 22:69–74.
  41. Tuchman R., Rapin I.&Shinnar S. Autistic and dysphasic children: Epilepsy. *Pediatrics* (1991);88(6):1219-1225.
  42. Tuchman R., Rapin I. Epilepsy in autism. *Lancet Neurology* (2002);1: 352-8.
  43. Tuchman, R., Moshe S. L, &Rapin I. Convulsing toward the pathophysiology of autism. *Brain and Development* (2009). 31(2): 95–103.
  44. Van Daal J, Verhoeven L, Van Balkom H. Behaviour problems in children with language impairment. *J Child Psychol Psychiatry.* (2007) 48(11):1139-47.
  45. Webster, R.I., and Shevell, M.I. Neurobiology of specific language impairment. *Journal of Child Neurology*, (2004). 19(7), 471-481.



# Sueño y Epilepsia

## Epilepsy and Sleep

**Tomás Mesa Latorre**

*Profesor Asociado. Escuela de Medicina. División de Neurociencias y Pediatría. Pontificia Universidad Católica de Chile.*

### INTRODUCCIÓN

Se sabe desde la antigüedad, que el sueño influye en la epilepsia y que inversamente la epilepsia modifica el sueño. Lo primero, se atribuyó a “un menor control sobre la mente durante el sueño, lo que facilitaba la acción de las influencias divinas y sobrenaturales que eran las causantes de esta enfermedad” (“mal sagrado”). Ya Aristóteles decía que había una relación entre sueño y crisis de epilepsia. Así como el conocimiento general de pacientes y familiares sobre los efectos del sueño sobre la epilepsia, porque es sabido que el privarse de sueño o dormir menos, incide al mal control de las crisis epilépticas. Las relaciones entre ambas condiciones son variadas, incluyendo la oscilación circadiana de algunas epilepsias como algunos de ellos restringido solo al sueño, el impacto de la privación de sueño en las epilepsias, la comorbilidad como las apneas del sueño, piernas inquietas, el efecto de los fármacos anti-epilépticos, fragmentación del sueño por crisis en la noche... etc. (1)(2).

El conocimiento actual de la interrelación sueño-epilepsia sigue estando en pleno estudio, pudiendo afirmar que esta relación tiene un impacto no sólo diagnóstico, sino también clínico e incluso terapéutico y que debería considerarse con más atención. Tradicionalmente, el énfasis se ha puesto en la constatación del estado (vigilia o sueño) en que se producen las anomalías epilépticas, pero comienza a haber interés por

estudiar la interacción entre ambos procesos en los dos sentidos: la influencia del sueño en las crisis, su micro arquitectura y en las descargas intercríticas, y por otro lado, el impacto de las crisis y los fármacos antiepilépticos en el sueño

### HISTORIA

Antes del Electroencefalograma (EEG), la atención de los investigadores se centraba en la relación entre: las crisis, la hora del día y el sueño. Feré en 1890, estudió la hora de aparición de las crisis durante tres meses, en pacientes epilépticos internados. La mayoría de las crisis (65%), ocurrieron entre las 20:00 hrs y las 08:00 hrs. Gowers en 1885, en 850 pacientes internados, apreció que 21% eran crisis epilépticas nocturnas, 42% diurnas y 37% crisis indistintamente de día o noche. Langdon-Down y Brain en 1929, describen durante 6 meses, la hora de presentación de crisis en 66 pacientes: 24% nocturnas, 43% diurnas y 33% al azar (3).

La aparición del electroencefalógrafo a mediados del siglo xx revolucionó el conocimiento de la epilepsia y a su vez permitió también estudiar y medir de forma muy fiable el sueño. Gibbs y Gibbs en 1947, observaron el incremento de anomalías epiléptiformes intercríticas durante el sueño y postularon la exigencia técnica de la práctica rutinaria de registros de sueño diurno en la evaluación de todos los pacientes con epilepsia (4). Gloor y col, en 1958, comprobaron que el sueño No-REM,

activa las descargas epileptiformes interictales (DEI) de las epilepsias parciales. Janz en 1969, pudo dividir las epilepsias en tres grupos, según el horario de presentación: del sueño, del despertar y sin patrón horario. Niedermeyer y Rocca en 1972, vieron que el 30% de los pacientes con epilepsia refractaria del lóbulo temporal, tenían DEI sólo durante el sueño.

### BASES FISIOPATOLÓGICAS

En la fisiopatología de las epilepsias, está la hiperexcitabilidad e hipersincronización de grupos neuronales, siendo la base de las descargas inter-ictales y las crisis epilépticas. La sincronización neuronal es un componente fundamental de los cambios fisiológicos observados en el sueño. Los estudios de EEG, establecen que las descargas epilépticas inter-ictales, son más numerosas durante el sueño, en relación a la vigilia, en algunos casos con gran incremento, como son las epilepsias focales benignas de la infancia, siendo en oportunidades solo nocturnas (5)(6). Actualmente hay estudios sobre la microestructura del sueño, como es el patrón cíclico alternante del sueño CAP, componente electrofisiológico normal del sueño No-REM, caracterizado por oscilaciones secuenciales de actividad EEG, que marcan las fluctuaciones del sueño próximas al despertar. En varias patologías, está alterado, predisponiendo a un sueño de mala calidad, repercutiendo en las patologías asociadas (7).

### EFFECTO DEL SUEÑO SOBRE LAS DESCARGAS EPILEPTIFORMES INTER-ICTALES (DEI)

Gibbs, Gloor y Niedermeyer, comprobaron la relación entre sueño y DEI, como se describió anteriormente. En las epilepsias idiopáticas generalizadas, el sueño aumenta las DEI presentes en vigilia. El aumento de las DEI en las crisis generalizadas tónico-clónicas, ocurre en las fases de sueño No-REM. La frecuencia de puntas aumenta al iniciar sueño, crecen durante sueño lento y decae en REM. La frecuencia aumenta bruscamente después de despertar.

El efecto del sueño sobre la punta-onda a 3 Hertz, es diferente. En sueño No-REM, se muestra más irregular, mezclada con polipuntas y ocurre en trenes semi-periódicos, en cambio durante el sueño REM se parece a la vigilia (3).

### EFFECTO DEL SUEÑO SOBRE LAS CRISIS EPILEPTICAS

#### Síndromes epilépticos relacionados con el sueño

Las epilepsias puras del sueño son infrecuentes, pero hay determinados síndromes epilépticos cuyas anomalías paroxísticas ocurren predominantemente durante el sueño y son claramente influidas por éste. Fundamentalmente, se trata de epilepsias parciales, tanto idiopáticas como sintomáticas o criptogénicas, y de epilepsias indeterminadas en cuanto a su carácter parcial o generalizado.

#### EPILEPSIAS PARCIALES IDIOPÁTICAS

El síndrome más característico es la **epilepsia parcial benigna de la infancia** con puntas centro-temporales o epilepsia rolándica, llamada así porque las descargas paroxísticas se originan en la porción inferior de la cisura de Rolando. Es el síndrome epiléptico más frecuente de la infancia y puede considerarse una epilepsia ligada al sueño dado que el 75% de los casos presentan crisis exclusivamente nocturnas y ocurren durante el sueño NREM, sobre todo en el primer ciclo de la noche. A diferencia de las crisis diurnas, que suelen limitarse a un lado del cuerpo, en las crisis nocturnas es habitual la generalización secundaria.

El electroencefalograma de vigilia es normal a menudo y hay que recurrir a estudios durante el sueño, que muestran abundantes anomalías paroxísticas intercríticas en forma de puntas bifásicas seguidas de ondas lentas localizadas uni o bilateralmente en la región temporal media y central durante las fases I y II NREM. En fases III y IV NREM, esta actividad de puntas tiende a ser multifocal, e incluso a generalizarse

y en algunos casos, puede confundirse con trazados de epilepsia con punta-onda continua durante el sueño lento.

La arquitectura del sueño es normal, antes y después del tratamiento, incluso en los casos de crisis durante el sueño y no se observan cambios relevantes en la eficiencia del sueño ni en la distribución porcentual de las distintas fases del sueño dentro del tiempo total de éste.

En consonancia con la buena evolución clínica y el pronóstico de este síndrome, hacia la pubertad hay una normalización del EEG paralela a la remisión de las crisis.

La **epilepsia de la infancia con paroxismos occipitales** en forma de ondas lentas, que se bloquean con la apertura de los ojos en la vigilia, es otro síndrome claramente facilitado por el sueño, durante el cual, y en todas sus fases, se incrementa claramente la presencia de los paroxismos. Este rasgo facilitador y la normalidad de la arquitectura del sueño son criterios diferenciales frente a epilepsias parciales occipitales sintomáticas y tienen un valor predictivo de benignidad.

La **epilepsia frontal nocturna autosómica dominante** se expresa por una variedad de manifestaciones clínicas que oscilan desde despertares bruscos, acompañados de movimientos distónicos o discinéticos, hasta conductas motrices complejas. Las crisis son breves y suelen ocurrir en la fase II del sueño NREM. La epilepsia frontal autosómica dominante es solo nocturna, en la cual un 20-30% de los casos puede encontrarse mutación de genes que codifican receptores nicotínicos (1). La arquitectura del sueño es normal. En algunos casos se ha descrito anomalías en el “patrón cíclico alternante” o CAP (1)(4).

#### EPILEPSIAS PARCIALES SINTOMÁTICAS Y CRIPTOGÉNICAS ESPORÁDICAS

Algunas de las formas de **epilepsia del lóbulo frontal sintomáticas y criptogénicas**

esporádicas son puramente nocturnas. Autores han observado en las epilepsias frontales nocturnas tres variedades de crisis: a) Crisis hipermotoras o de despertar paroxístico (9%), b) Distonía paroxística nocturna o crisis del área motora suplementaria (51%) y c) Vagabundeo nocturno, que corresponde a automatismos ambulatorios (40%). Esto últimos se caracterizan por deambulación y conductas bizarras paroxísticas durante el sueño, que pueden mal interpretarse como sonambulismo. También podría presentarse en las epilepsias del lóbulo temporal. Sin embargo, la mayoría de las formas de esta epilepsia tiene crisis diurnas y nocturnas. En una serie de pacientes con crisis refractarias al tratamiento, el 61% de las crisis se registró durante el sueño NREM, casi exclusivamente en fase II; el 6,5% ocurrió al despertar y un 32,5%, en vigilia, y no se observó un impacto negativo en la organización del sueño.

La **epilepsia nocturna del lóbulo temporal** es poco frecuente y se presenta de forma esporádica o familiar. En esta última las crisis nocturnas no son frecuentes y suelen generalizarse secundariamente.

#### EPILEPSIAS INDETERMINADAS (PARCIALES/GENERALIZADAS)

Los 2 síndromes más representativos son la afasia epiléptica adquirida o síndrome de **Landau-Kleffner** y la **Epilepsia con punta-onda continua durante el sueño lento** (ESES). En estos síndromes la activación durante el sueño NREM es tan intensa que la actividad eléctrica propia de este sueño llega a sustituirse en su casi totalidad por actividad epileptiforme en forma de punta-onda continua bilateral. Se ha referido este incremento de actividad paroxística en ambos síndromes.

La punta-onda continua durante el sueño lento se ha observado en distintos síndromes epilépticos infantiles: síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia de ausencias, epilepsia benigna de la infancia con puntas centro-temporales y en cuadros con altera-

ciones cognitivas sin epilepsia. El criterio para etiquetar este patrón bioeléctrico es que la actividad de punta-onda ocupe un mínimo del 85% del tiempo total de sueño NREM.

En muchos casos de síndrome de Landau-Kleffner las anomalías en el EEG pueden observarse sólo durante el sueño, aunque muestran una gran variabilidad de unas noches a otras, con disminución drástica de la actividad o focalización de ésta. Al igual que ocurre con la epilepsia rolándica, se ha observado una facilitación de la actividad epileptiforme por los *spindles* o husos.

### **Síndromes epilépticos relacionados con el despertar**

El término “epilepsia del despertar” se asocia a epilepsias generalizadas idiopáticas de inicio en la adolescencia (mioclónica juvenil y generalizada con crisis tónico-clónicas), pero también puede considerarse así la epilepsia mesial temporal.

La **epilepsia mioclónica juvenil** es la epilepsia generalizada primaria más frecuente en adolescentes y adultos. Se caracteriza por sacudidas mioclónicas en todos los pacientes y la presencia de otras crisis mayores generalizadas, tónico-clónicas y ausencias, en un 80% de los pacientes. Todas estas crisis ocurren preferentemente tras el despertar y son muy sensibles a la privación del sueño, el consumo de alcohol y la fotoestimulación.

La actividad intercrítica consiste en breves descargas de polipuntas y complejos polipunta-onda tras despertares espontáneos o provocados. En general, la arquitectura del sueño está afectada, con disminución de la calidad del sueño y fragmentación de éste. La **epilepsia con crisis generalizadas tónico-clónicas** guarda muchas similitudes con el síndrome anterior en cuanto a la edad de inicio, los factores precipitantes de las crisis y su horario de presentación. El 90% de las crisis ocurre en las 2 h siguientes al despertar, sea cual sea la hora del día.

Las anomalías intercríticas abarcan diversas figuras paroxísticas, que por lo general consisten en descargas generalizadas de complejos punta-onda o polipunta-onda, arrítmicos, de pocos segundos de duración, con frecuencias de alrededor de 3 Hz/s y de 4-6 Hz/s en algunos casos. Esta actividad es facilitada por la hiperventilación y la fotoestimulación.

La **epilepsia mesial temporal**, considerada inicialmente una epilepsia del sueño, es en realidad de presentación difusa y recientemente se ha sugerido que puede considerarse una epilepsia del despertar.

La privación del sueño facilita la aparición de las crisis. Éstas ocurren fundamentalmente durante la vigilia, pero cuando ocurren durante el sueño van precedidas de un despertar, bien completo o bien sólo bioeléctrico y tienen mayor tendencia a generalizarse que las diurnas. Estas crisis afectan negativamente al sueño en mayor medida que las frontales, que tienden a generalizarse menos (4).

### **Impacto de la “privación” de sueño en la epilepsia**

Dos aspectos son importantes en este punto. Por un lado, el posible efecto inductor de crisis tiene interés práctico para el manejo del paciente y el control de sus crisis y por otro, el efecto inductor de anomalías bioeléctricas intercríticas que se usa en los protocolos de evaluación diagnóstica de la epilepsia.

Respecto de la facilitación de crisis es difícil separar la privación de sueño de otros factores concomitantes y persiste la controversia de su exacto impacto. En algunos trabajos se estima que la privación es un factor precipitante de crisis en un 28% de los pacientes con epilepsia generalizada idiopática y en un 27% de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. Recientemente, se ha publicado que no hay diferencias entre sujetos bien dormidos y sujetos privados de sueño, pero relativamente exentos de estrés en el caso de epilepsia

parcial (4).

Respecto del papel en la evaluación diagnóstica, la técnica de la privación de sueño se usa con gran profusión en los laboratorios de EEG. Parece haber un mayor consenso en cuanto al efecto activador de anomalías intercríticas, aunque no se conoce el mecanismo por el que ocurre y se especula con el papel que puede desempeñar el hecho en sí de dormirse durante el registro. Un trabajo reciente estima que hasta un 52% de los pacientes sin hallazgos en EEG de rutina muestra anomalías en el sueño NREM en los registros EEG privados de sueño. En una serie propia de 43 pacientes con sospecha clínica fundada y EEG de rutina normales, un 37% de los pacientes mostró actividad epileptiforme en sus EEG tras privación parcial de sueño, concretamente un 18,5% en estado de sueño NREM, un 7,4% en estado de vigilia y un 11,1% indistintamente en estado de sueño NREM y de vigilia, lo que orienta también hacia el papel activador de la propia privación, independientemente del sueño (1)(4).

### **Influencia de las crisis en la organización del sueño**

Los pacientes con crisis nocturnas sufrirían un impacto negativo en la arquitectura de su sueño como consecuencia de ellas, pero hay datos que avalan la idea de que también las crisis diurnas tienen un impacto negativo en la organización del sueño nocturno.

Las alteraciones son más prevalentes en epilepsias generalizadas que en parciales, son más frecuentes en pacientes con mayor número de crisis o refractarias al tratamiento y se constatan en pacientes de todas las edades. Son más graves en epilepsias difusas con afectación neurológica. En general, el impacto del síndrome epiléptico y de las crisis en el sueño se produce por 3 vías: elementos fásicos del sueño NREM (husos y complejos K), equilibrio y distribución porcentual de las distintas fases, y sincronización del ritmo sueño-vigilia.

Respecto de los elementos fásicos, hay una reducción de la presencia de husos y complejos K, que sería simétrica en las epilepsias generalizadas y estaría limitada al hemisferio cerebral en el que se originan las crisis en las epilepsias parciales. Sin embargo, se han publicado observaciones opuestas que señalan un incremento de husos y complejos K en el hemisferio donde se producen las crisis. Se ha referido también una relación entre la disminución de los husos y los complejos K y la frecuencia de crisis generalizadas tónico-clónicas, que sugiere la implicación de los circuitos tálamo-corticales en la epileptogénesis de las epilepsias idiopáticas.

En relación con el equilibrio y la distribución porcentual de las fases, se han reseñado datos que expresan una disminución de la cantidad de sueño, con aumento de la latencia de inicio y del número de despertares, una inestabilidad con incremento del número de cambios de fase y un predominio de fases de sueño superficial. Un fenómeno muy relevante es la reducción del sueño REM de hasta un 50% en pacientes con epilepsias primarias generalizadas y de hasta un 41% en pacientes con epilepsias con crisis parciales secundariamente generalizadas. Estas alteraciones son muy acusadas en casos de encefalopatías severas, como el síndrome de West o el Lennox-Gastaut, donde a veces es difícil evaluar las características bioeléctricas propias del sueño.

Respecto de las crisis parciales, no se encuentra diferencias en los porcentajes de las fases entre epilepsias del lóbulo frontal y del temporal, aunque en estas últimas hay un incremento de la vigilia intra sueño. En cuanto al sueño REM, en las epilepsias del lóbulo temporal se ha descrito una reducción importante de éste, que es más intensa en las noches que se producen crisis: la cantidad del sueño REM desciende hasta un 12% y un 7%, respectivamente. Se ha observado una reducción del sueño REM durante varias noches tras un episodio de estatus parcial en un paciente (8).

Dada la implicación del sueño REM en los procesos de aprendizaje y memoria, su reducción puede desempeñar un papel importante en las dificultades cognitivas que pueden presentar los pacientes con epilepsia. Asimismo, su reducción puede influir también en la alteración de los ritmos circadianos de la temperatura, la melatonina y el sueño. En este sentido, se ha descrito una disminución de la secreción de melatonina en pacientes con epilepsia y sueño deficiente y se ha observado que la administración de 5 mg de melatonina 1 h antes de acostarse ha mejorado la calidad del sueño y el control de las crisis, lo que se ha corroborado por otros trabajos (9).

### **Efecto de los Fármacos anti-epilépticos en el sueño**

Es difícil evaluar el impacto de los fármacos anti-epilépticos en el sueño debido a la influencia simultánea de las crisis y del propio síndrome epiléptico, e incluso si el efecto es positivo, queda la duda de si esta acción está mediada por la supresión de las crisis y el consiguiente efecto negativo de éstas en el sueño. Es difícil obviar este inconveniente y para ello las posibilidades oscilan desde registros en sujetos normales por cortos períodos hasta el registro en pacientes con monoterapia anticonvulsiva en el contexto de otras afecciones no epilépticas.

Respecto de los fármacos clásicos, que en general actúan sobre los canales de sodio y calcio dependientes del voltaje, hay constancia de que los barbitúricos, las benzodiazepinas y la fenitoína favorecen el inicio y el mantenimiento del sueño, pero a costa de incrementar el sueño NREM en sus fases I y II. Por el contrario, la etosuximida fragmenta el sueño y aumenta el número de despertares, a la vez que incrementa el sueño en fase I NREM y el sueño REM, reduciendo las fases III y IV NREM. La carbamazepina y el valproato tendrían poca influencia y estabilizarían el sueño, pero con la duda de la acción mediadora del control de las crisis. En un estudio realizado con pruebas de mantenimiento de la vigilancia, se documentó la presencia de

somnolencia con los fármacos carbamazepina, fenitoína, valproato y fenobarbital. Se ha descrito también una reducción del sueño REM por la acción de los fármacos fenobarbital, fenitoína y carbamazepina, aunque este último fármaco amortigua este efecto en el sueño REM con el uso crónico.

Hay mucha menos información sobre los nuevos fármacos antiepilépticos. Se ha publicado un incremento de sueño REM con lamotrigina, que no se ha confirmado en otro trabajo en el que se añadía lamotrigina a un tratamiento previo con carbamazepina o fenitoína, y se ha observado además un incremento de fase II NREM y reducción de las fases III-IV NREM. Respecto de la gabapentina y la tiagabina, se ha referido un incremento de sueño NREM profundo (4).

### **Comorbilidad Epilepsia/Trastornos del Sueño**

Los trastornos del sueño son relativamente frecuentes y su detección y tratamiento en pacientes con epilepsia pueden ser importantes para un correcto manejo de esa epilepsia. En niños, la fragmentación del sueño y la somnolencia se relacionan con un peor funcionamiento cognitivo, sobre todo en casos de ataques frecuentes. En general, podemos considerar una interacción entre ambos procesos: por un lado, la epilepsia y su tratamiento con fármacos pueden tener un impacto negativo en el sueño y producir somnolencia o insomnio, y también influir negativamente en algunos síndromes como el de la apnea del sueño; en sentido contrario, el tratamiento de los trastornos del sueño presentes en el paciente con epilepsia puede ayudar a mejorar el control de las crisis y el grado de alerta diurna.

La **somnolencia diurna** es un síntoma que refiere hasta un 30% de los pacientes epilépticos y que habitualmente se atribuye a la acción de los fármacos anti-epilépticos, como un efecto secundario no deseado, y así se describe en muchos de los fármacos comercializados en España. Sin embargo, hay que considerar varias posibles causas:

- Existencia ignorada de crisis nocturnas, que pueden reducir la cantidad de sueño REM y NREM profundo e incrementar el sueño superficial, produciendo una menor eficiencia del sueño y, consecuentemente, un impacto negativo en el grado de alerta diurna.
- Incremento de las dosis de los fármacos anticonvulsivos; en este punto, la presencia de somnolencia diurna es más frecuente en casos de politerapia que en los de monoterapia.
- Presencia de abundante actividad paroxística intercrítica durante el sueño que puede fragmentarlo, sobre todo si las descargas se acompañan de alertamiento (*arousal*). Este tipo de descargas son menos frecuentes en las epilepsias del lóbulo temporal y se observan en las fases III-IV NREM, mientras que son más frecuentes en epilepsias generalizadas acompañando a los fenómenos fásicos del sueño NREM, como los complejos K en fases II y III.
- Coexistencia con trastornos del sueño: la presencia de un **síndrome de apnea-hipopnea del sueño** (SAOS) o de un **síndrome de piernas inquietas** tiene mayor valor predictivo de puntuación alta en la escala de Epworth que el resto de los factores, como el número y el tipo de medicación antiepiléptica, la frecuencia de las crisis, el síndrome epiléptico o la presencia de crisis relacionadas con el sueño. Respecto del SAOS, se especula con el papel que la hipoxia puede desempeñar en el umbral de las crisis, tanto en adultos como en niños. La hipoxia influiría más en el caso de crisis tónico-clónicas secundariamente generalizadas, y menos en el caso de crisis parciales, que persistirían a pesar de corregir el SAOS.

La presencia de **insomnio** en los pacientes epilépticos es mucho menos frecuente que la hipersomnolencia y puede estar favorecida por los siguientes factores:

- Frecuentes alertamientos producidos por crisis nocturnas o por descargas epileptiformes intercríticas.
- Retirada de fármacos anticonvulsivos o, al contrario, por influencia de algunos fár-

macos anticonvulsivos como el felbamato o la lamotrigina.

#### **Trastornos del humor o por ansiedad.**

Esta patología puede influenciar la cantidad de sueño en las 24 hrs, tanto con hipersomnolencia como insomnio.

**Higiene inadecuada** del sueño o presencia de trastornos, como el síndrome de piernas inquietas o el de movimientos periódicos de extremidades.

#### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE EPILEPSIA

Las **parasomnias** a menudo, el relato de las alteraciones conductuales durante el sueño es confuso y requiere monitorizaciones polisomnográficas muy minuciosas para distinguir su naturaleza. Trastornos del despertar desde el sueño NREM, otras parasomnias del sueño REM, trastornos psiquiátricos (pánico, disociativo, conversión) y crisis comiciales.

Por lo tanto, ante una alteración del sueño en un paciente con epilepsia debemos considerar 3 posibilidades: el efecto de la epilepsia en el sueño, el impacto de la medicación y la coexistencia con algún trastorno del sueño.

#### MANEJO Y EXÁMENES

Se debe pues realizar una cuidadosa evaluación que comprende una **historia clínica** específica del sueño, que incluya el relato de la persona con la que duerme el paciente, la valoración del grado de impacto en el paciente, el conocimiento del patrón de sueño-vigilia mediante un **diario del sueño**, el impacto del tratamiento farmacológico y la valoración de la comorbilidad. La práctica de la **polisomnografía con vídeo** sincronizado puede ser imperativa en muchos casos o la **video EEG** y en casos de excesiva somnolencia diurna puede ser pertinente la práctica de medidas de evaluación objetiva, como la **prueba de múltiple latencia del sueño** o la **de mantenimiento de la vigilia**.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Santín J., Godoy J. Epilepsia, sueño y trastornos del sueño. En Medicina del Sueño. David P, Blanco M., Pedemonte M., Velluti R., Tufik S. Editores. Editorial Mediaterráneo. Santiago de Chile. 2008. Pg: 237-241
2. Mayor L., Burneo J. Epilepsia y sueño. Rev de Neuropsiquiatría 2002;65:142-154.
3. Viteri C. Epilepsia y Sueño. An Sist Sanit Navar 2007; 30(Supl. 1):107-112.
4. A Benetó Pascual , A Santa Cruz , S Soler Algarra, M Cambra, A Salas Redondo, E Gómez Ciurana, P Rubio Sánchez. Vigilia-Sueño 2007;19(1):15-24.
5. Chokroverty S., Montagna P. Sueño y Epilepsia. En Chokroverty S. Medicina de los trastornos del sueño: aspectos básicos, consideraciones técnicas y aplicaciones clínicas. Tercera Edición. Barcelona. Saunders Elsevier. 2011.pp: 499-529.
6. Kotagal P., Yardi N. The relationship between Sleep and Epilepsy. Semin Pediatr Neurol. 2008;15(2):42-49.
7. Bruni O., Novelli L., Miano S., Parrino L., Terzano M.G., Ferri R. Cyclic alternating pattern: A window into pediatric sleep. Sleep Medicine 2010;11:628-636.
8. Bazil CW, Anderson CT. Sleep structure following status epilepticus. Sleep Med. 2001;2:447-9.
9. Jones C, Huyton M, Hindley D. Melatonin and epilepsy. Arch Dis Child. 2005;90:1203.



## LASSE: Escuela de Verano Latinoamericana de Epilepsia, una iniciativa regional de primera línea.

LASSE: Latinamerican Epilepsy Summer School. A top regional initiative.

**Keryma Acevedo<sup>1</sup>, José T. Mesa<sup>2</sup>, Claudia Riffo<sup>3</sup>**

Los últimos 15 años han sido testigos del proceso de crecimiento y maduración de la epileptología latinoamericana. Aunque diversos países contaban con destacados especialistas en el área de la neurología, a lo largo de los últimos años hemos observado un interesante desarrollo, que, aunque tiene diversos niveles en cada país, ha logrado ampliarse progresivamente en diferentes áreas. El año 2000 se realizó en Santiago de Chile el primer Congreso Latinoamericano de Epilepsia, reunión regional de alto nivel y que convoca la asistencia de más de 700 especialistas de nuestro continente. Organizado cada 2 años, en agosto del año 2016, en Cancún, tendrá su IX versión. El crecimiento organizado de los capítulos de epilepsia nacionales, a la par con el resto del continente debe venir asociado a un proceso organizacional adecuado, lo que en buena parte se ha realizado bajo el alero de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) y del International Bureau of Epilepsy (IBE), permitiendo la constitución de capítulos locales. La importancia de esta segmentación reside en las diferencias locales tanto en la epidemiología como en los recursos físicos y humanos en epilepsia. Esto permite un desarrollo profesional y técnico en diversos niveles y enfocado a metas prácticas y concordantes con la realidad de cada país. Evidentemente la ca-

pacitación de médicos a nivel de atención primaria es fundamental, pero también lo es la disponibilidad de especialistas calificados y entrenados que puedan reevaluar adecuadamente los casos que requieran derivación a centros de mayor complejidad. Como parte de este proceso, el año 2007, se constituyó ALADE (Academia Latinoamericana de Epilepsia), en estrecho contacto con la Comisión de Educación de ILAE y el IBE Latinoamericano, con la finalidad de proveer y promover educación e investigación de excelencia, calidad, eficiencia, con una aproximación humanitaria para profesionales médicos y no médicos de Latinoamérica, de modo de mejorar el cuidado de las personas con epilepsia de nuestro continente. Ellos han desarrollado diversos proyectos de formación para profesionales latinoamericanos, utilizando diferentes metodologías, que incluyen la organización de Cursos y Módulos Educativos en los Congresos Regionales de Epilepsia, creación de una Sub Comisión de Cirugía, patrocinando Becas de Formación de Cirugía de Epilepsia en destacados centros del continente, así como de Neurofisiología. Sin embargo, una de las iniciativas más destacables es sin duda LASSE: la Escuela de Verano Latinoamericana de Epilepsia.

1 Neuróloga Pediátrica. Profesor Asistente Pediatría, P. Universidad Católica de Chile.

2 Neurólogo Pediátrico, Hospital Clínico de Magallanes, Punta Arenas, Chile.

3 Neuróloga Pediátrica. P. Universidad Católica de Chile – Hospital L. Calvo Mackenna - Liga Chilena Contra la Epilepsia.

## Contribución

Lasse es un curso presencial que se dicta en Guarulhos, en las afueras de *San Pablo* (o *Sao Paulo*), Brasil. Fue creado en el año 2007 y es dirigido hasta el día de hoy por el Dr Esper Cavalheiro, secundado por Fulvio Scorza. El Dr Cavalheiro es un médico brasileño, Profesor Titular de Neurología y Neurocirugía de la Escuela de Medicina de la Universidad de San Pablo. El Dr Cavalheiro ha tenido destacada participación en la Academia de Ciencias de San Pablo, ILAE, Programas de Formación de Graduados de UNIFESP y ha desarrollado su investigación en neurociencias, incluyendo la epilepsia, publicando decenas de artículos y capítulos de libros. Creemos que pese a estos méritos, no exageramos al decir que en buena parte Esper es el alma de Lasse, que quizás se ha transformado en un hijo querido, con el que está comprometido con todo su corazón. Este estrecho lazo incluye no solo los aspectos organizacionales de agenda, programa, invitados, gestión de fondos y relaciones públicas, sino también la entrega generosa y cálida propia de los latinos: recepción con una sonrisa, preocupación por el bienestar de los “lasseanos”, la férrea imposición de hablar en español o portugués durante el curso para así incentivar nuestra identidad regional y alma de la infaltable fiesta de clausura al son de la samba carioca y las caipiriñas.

Este curso tiene un formato similar al del Curso de San Servolo, dictado anualmente en Venecia, y que reúne a un grupo de becados o estudiantes con interés en la epilepsia, quienes asisten en forma presencial a un seminario tutorial dictado por connotados especialistas mundiales. Lasse es dictado para un grupo pequeño de asistentes para promover lazos en la comunicación y aprendizaje. Se realizan lecturas, presentación de casos y discusión de los temas por un período de aproximadamente 12 días. Se desarrolla en un complejo hotelero cerrado, localizado en la periferia de la ciudad, el que cuenta con salas de clases, seminarios, biblioteca, comedores, espacios de recreación y habitaciones com-

partidas: nada es al azar y el compañero de habitación fue escogido por el equipo de Lasse de una región distante, a veces con idioma diferente con el fin de estrechar lazos y hacer amistades, promoviendo la tolerancia y plasticidad con los idiomas. Adicionalmente, Guarulhos cumple otro objetivo estratégico: permite mantener a los asistentes “concentrados” en un lugar: no hay escapatoria posible. Rodeados de abundante vegetación (y favelas), escasa locomoción colectiva y alejados del intenso ritmo de la gran metrópoli, logra mantener un espacio dedicado al estudio. Un aspecto interesante del curso es que reúne varias ramas científicas con interés común en la epilepsia: no solo asisten médicos-epileptólogos, neurólogos, neurocirujanos, psiquiatras, salubristas-, sino que también es posible encontrar a biólogos que trabajan en modelos animales en epilepsia, psicólogos, neuropsicólogos, ingenieros, químicos, físicos y periodistas. El diseño del curso está orientado a un público que se cuestione los temas, que pueda realizar una pregunta de investigación, creando el espacio para intentar responderla a través de la generación de un trabajo de grupo, que utilizando el método científico, presenta propuestas de proyectos de investigación, que combinan de una forma interesante distintos puntos de vista de un tema, potenciando y aprovechando las habilidades de cada integrante, de modo de que a través del trabajo colectivo por un fin común, presenta al finalizar el curso una propuesta lista para ser desarrollada.

La presencia de los profesores o tutores, quienes alojan en el mismo recinto, permite una cercana interacción con ellos, posibilitando el aprendizaje permanente a lo largo del día. Los docentes no solo aportan su conocimiento, sino que además guían, hacen sugerencias y moderan el trabajo de grupo. En la tabla 1 se mencionan algunos de los tutores participantes, destacando los chilenos Carlos Acevedo, Manuel Campos, Marcelo Devilat y Loreto Ríos.

**Tabla 1.** Tutores en LASSE (muchos han asistido a varios LASSE)

## 2007

Fernando Cendes  
 Naomar Almeida  
 Carlos Acevedo  
 Americo Sakamoto  
 Elza Márcia Yakubian  
 Regina Fernandes  
 Eliana Garzon  
 Tonicarlo Velasco  
 Vera Terra  
 Esper Cavalheiro  
 Luiz Eugênio Mello  
 Norberto Garcia  
 Maria da G Naffahi  
 Débora Amado  
 Rafael Gutierrez  
 Joao Pereira Leite  
 Marina Bentivoglio  
 Alexandre Valotta  
 Henrique Carrete Jr.  
 Edson Amaro Jr.  
 Rodrigo Bressan  
 Fernando Lopes  
 Roberto Spreafico  
 Iscia Cendes  
 Alejandro Scaramelli  
 Laura Guilhoto  
 Solomon Moshé  
 Carmen Galego M  
 Marco Tulio Medina  
 Peter Wolf  
 Maria Luiza Manresa  
 Henry Stokes  
 Marcelo Devilat  
 Manuel Campos  
 Candida Pires  
 Jaime Frandiño  
 Ney Azambuja  
 Hélio Machado  
 Ricardo Centeno

## 2008

Naomar Monteiro  
 Mario Fales  
 Maria Chiara  
 Patricia Campos  
 Giuliano Avanzini

Salvado Gonzalez Pal  
 Regina P. Markus  
 Teresa Della Costa  
 Emilio Perucca  
 Torbjon Tomson  
 Alberto Ñazarowski  
 Arturo Carpio  
 Jaderson Costa  
 Carlos Guerreriro  
 A Delgado Escueta  
 Silvia Kochen  
 Csaba Juhász  
 Mario Alonso Venegas  
 Gary Mathern  
 Ricardo Centeno  
 Ney Azambuja  
 Harry Chugani

## 2009

Magda Nunes  
 Marilisa Guerreiro  
 Daniela Uziel  
 Oliver Dulac  
 Tatsuya Tanaka  
 Carlos Cepeda  
 Perrine Plouin  
 Debora Amado Scerni  
 P Satischandra  
 Roberto Caraballo  
 Natalio Fejerman  
 Jean Gorezstein  
 Celso Granato  
 Oswaldo Keith  
 Rosalia Mendez  
 Maria E.Calcagnotto  
 Beatriz Montero  
 Rafael Gutierrez  
 Luciana Inuzuna  
 Fulvio Scorza  
 Marcos T Mercadente  
 Mirna Portuguese  
 Marly de Albuquerque  
 Ana Paula Hamad

## 2010

Veriano Alexandre  
 Evando Mirra  
 Diego Golombek  
 Marcos R. Costa  
 Mario Falves

## Contribución

Andreas Draguhn  
Y. Ben Ari  
F. Lopes da Silva  
J. Engel Jr.  
Roger Traub  
Hans Luders  
Peter Halasz  
Steven Schachter  
A Herzog  
Alicia Bogacz  
Jaime Carrizosa  
Pete Engel  
Mario Alonso  
Rubio Donnadiou  
Kristen Kristensson  
Patricia Braga  
Luisa Rocha

### 2011

Katia Lin  
Carlos Silvado  
Asla Pitkanen  
Christian Bien  
Marco da Curtis  
Raman Sankar  
Astrid Nehling  
Ingmar Blümcke  
Laura Tassi  
Michael Duchowny  
Francois Dubeau  
Ruben Kuzniecky  
Phillippe Ryvlin  
Joao Malva  
Norberto Garcia  
Helen Cross  
Gregory Cascino

### 2012

Katia Lin  
Carlos Silvado  
Asla Pitkanen  
Christian Bien  
Marco da Curtis  
Raman Sankar  
Astrid Nehling  
Ingmar Blümcke  
Francois Dubeau  
Ruben Kuzniecky  
Phillippe Ryvlin  
Joao Malva

Norberto Garcia  
Helen Cross  
Gregory Cascino  
Peter Wolf  
María Chiara  
Manuel Campos  
Vera Cristina  
Veriano Alexandre  
Fernado Lopes  
Marina Bentivoglio  
Laura Tassi  
Michael Duchowny  
Fernando Cendes  
Roberto Spreafico  
Luisa Rocha  
Arturo Carpio  
Iscia Lopes  
Marilisa Guerreiro  
Luiz Mello  
Helio Rubens

### 2013

Luis Octavio Caboclo  
Leda Maria Longo  
Annamaria Vezzani  
Luciano de Paola  
Mauricio Lima Barreto  
Pierre-Marie Preux  
Augusto Penalva  
Hector Garcia  
Ruben Carlos Araujo  
Jean Gorinchteyn  
Angelina Kakooza  
C. T. Tan  
Arthur Guerra Andrade  
Jaime Fandiño  
Victor Nuzzenzweig  
Charles Newton  
Daniel Drexler  
Samuel Wiebe  
Roberta Cysneiros  
Teresa Morales  
Ricardo M. Arida

### 2014

Loreto Rios  
Catarina Oliveira  
Joana Palha  
Sergiusz Jozwiak  
Rodrigo Cunha

Helen Scharfman  
 Fernando Kok  
 Kette Valente  
 Carlo A. Tassinari  
 Jesus Machado Salas  
 Bernd Pohlmann  
 Guilca Contreras  
 Guiseppe Bertini  
 Bruce Hermann  
 Andres Kanner  
 Cigden Ozkara  
 Lilia Morale Chacon

## 2015

Alon Friedman  
 Wolfram Kunz  
 Yuri Zilberter  
 Uwe Heineman  
 Jeffrey Loeb  
 Merab Kokaia  
 Eugen Trinka  
 Antonio Lucio Texeira  
 Pamela Thompson  
 Marco Mula  
 Gregory Holmes  
 Ley Sander  
 Kimford Meador  
 Imad Najm  
 Roland Coras

En Febrero del año 2016 LASSE tendrá su décima versión, con un promedio de asistencia de 52 alumnos por curso. El financiamiento proviene de diversas industrias

farmacéuticas y compañías brasileñas, por lo cual suele tener una mayor proporción de asistentes de ese país, sin embargo, la posibilidad de optar a becas de financiamiento (pasajes, curso y estadía) permiten la postulación y asistencia de médicos de toda Latinoamérica, incluido Chile. Desde 2015, la Liga Chilena contra la Epilepsia, ofrece el concurso de dos becas para LASSE. La persistencia en el tiempo de esta exitosa Escuela, que hoy cuenta con más de 600 egresados ha ido creando una red de contactos entre generaciones, ya que muchos ex alumnos se vuelven a encontrar en congresos o charlas relacionadas a la epilepsia manteniendo el espíritu "Lasseano".

Año a año los temas centrales de LASSE cambian, centrandó el foco de interés en diversos aspectos. Este año el tema será "Epilepsia en Latinoamérica: Frente al futuro" Estructurado para ir desde las ciencias básicas a su aplicación clínica, desde la inflamación a la epileptogénesis o el cuadro clínico en los distintos grupos etarios, se analizan conceptos de gran interés, que han abarcado desde los cambios en definiciones o clasificaciones, terapias farmacológicas y progresos en las distintas naciones. Este año el programa incluye incluso una clase sobre cómo escribir un artículo de científico. Para mayor información sobre LASSE, los temas, asistentes y financiamiento pueden acceder al sitio web: <http://www.lasse.med.br/espanhol/>. En la tabla 2

**Tabla 2.** Contenidos de LASSE

|                          |   |
|--------------------------|---|
| <b>LASSE I – 2007</b>    | Aspectos translacionales  |
| <b>LASSE II – 2008</b>   | Aumentando el conocimiento y disminuyendo el déficit de tratamiento |
| <b>LASSE III – 2009</b>  | Epileptogénesis en el cerebro en desarrollo                         |
| <b>LASSE IV – 2010</b>   | Epilepsia y tiempo  |
| <b>LASSE V – 2011</b>    | Epilepsia, comportamiento y cognición                               |
| <b>LASSE VI – 2012</b>   | Epilepsia sintomática   |
| <b>LASSE VII – 2013</b>  | Convulsiones y Epilepsias en los Trópicos                           |
| <b>LASSE VIII – 2014</b> | Epilepsia en enfermedades neurodegenerativas y envejecimiento       |
| <b>LASSE IX – 2015</b>   | Epilepsias: Comorbilidades y <u>complicaciones</u>                  |
| <b>LASSE X – 2016</b>    | Epilepsia en Latinoamérica: frente al futuro                        |

## Contribución

se mencionan los distintos temas principales abordados en cada año que se ha realizado el curso.

En paralelo al fortalecimiento de LASSE y de las organizaciones de epilepsia regionales, el año 2011, con la asistencia de los Ministros de salud del continente, se aprobó en la Asamblea General de la Organización Panamericana de la Salud, el Plan Estratégico de Acción de Epilepsia para Latinoamérica. Esta instancia establece que la epilepsia constituye prioridad sanitaria para los gobiernos latinoamericanos, los que se comprometieron a impulsar el manejo integral de esta patología en cada uno de sus países, de acuerdo a la realidad de cada uno de ellos. En nuestro país se ha concretado a través de la reevaluación del Plan Nacional de Epilepsia, con modificación de las canastas de prestaciones y desarrollo de nuevos centros de derivación nacional. Por

ello, frente a los desafíos y oportunidades que se presentan en la epileptología nacional y latinoamericana, invitamos a quienes están interesados en esta patología tan prevalente, a aprovechar las diferentes instancias formativas que están disponibles, en los que LASSE tiene un rol central.

### BIBLIOGRAFÍA:

1. [www.lasse.med.br](http://www.lasse.med.br)
2. [www.ilae.org/](http://www.ilae.org/)
3. [www.ibe-epilepsy.org/](http://www.ibe-epilepsy.org/)
4. [www.ilae.org/Visitors/Publications/AnnualReport2006/LatinAmerican.cfm](http://www.ilae.org/Visitors/Publications/AnnualReport2006/LatinAmerican.cfm)
5. Escuela de Verano de Epilepsia en San Servolo, Venecia: una experiencia inolvidable. Mesa JT, Acevedo K. Rev Chil Psiquiatr Neurol Infanc Adolesc 2015;26(1): 65-69.
6. [www.ligaepilepsia.cl/info-medicos/plan-estrategico-de-accion-de-epilepsia](http://www.ligaepilepsia.cl/info-medicos/plan-estrategico-de-accion-de-epilepsia)



LASSE. 2012. Grupo de alumnos y profesores. San Pablo. Brasil.



LASSE 2012. Dr. Esper Cavalheiro. Director. San Pablo. Brasil.

# Profesor Jean Francois Aicardi (1926 - 2015)

*Pedro Menéndez G.<sup>1</sup>, Tomás Mesa L.<sup>2</sup>*

El profesor Aicardi recalcó haber sido uno de los primeros neurólogos infantiles formado a partir de la pediatría. Nos decía en sus clases que él mismo tuvo que detallar el plan de estudios para forjar su especialidad. Es que, sin duda, Jean Francois Aicardi será reconocido como uno de los más grandes neurólogos infantiles de la era moderna. Particularmente porque su formación clínica y su capacidad de observar pacientes y proyectar, lo llevaron a describir y comprender las afecciones neurológicas de la infancia de manera singular. Desde luego, describió y pasó a definir dos cuadros distintos de gran significado posterior en la neurogenética: el Síndrome de Aicardi y el Síndrome de Aicardi-Goutières.

Para quienes tuvimos la suerte de conocerlo en la clínica docente en París, no nos cabe duda que su fama proviene de su formación en medicina infantil primero, aplicando las bases de la pediatría y de la genética, pero también por la pujanza que tuvo al publicar sus observaciones. De gran capacidad para la redacción, Aicardi supo sintetizar y hacer trascender sus enunciados, del mismo modo en que se volcó a la publicación de textos de estudio, que vinieron a suplir un vacío enorme. Los libros de Aicardi han tenido fama por sus descripciones. Partiendo de la obser-



vación de casos, extrapolando el carácter genético de los cuadros, cruzando datos y rebatiendo opiniones en contrario. Sus textos primeros, *Enfermedades del Sistema Nervioso en la Niñez y Epilepsia en Niños*, alcanzaron varias ediciones. Traducidos a varios idiomas, han servido de base para la formación de neurólogos infantiles en todas partes. Fue uno de los primeros clínicos franceses que publicó sus estudios en inglés, quebrando el conocido celo galo. Fue editor fundador y editor en jefe de la revista *Epileptic Disorders*, la primera en incluir videos de pacientes y hoy una re-

---

1. Neuropediatra. Clínica Santa María. Santiago de Chile.

2. Neuropediatra. Liga Chilena contra la Epilepsia. Pontificia Universidad Católica de Chile.



vista especialmente docente de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE). Se hizo fama en Europa por su capacidad de formar especialistas, mostrando su bondad y paciencia, siendo incalculable el número de neurólogos formados bajo su alero, incluyendo a las promociones más jóvenes, en los Estados Unidos, en Inglaterra, Australia y en Latino América. A nuestro país vino la última vez al Curso Internacional de la Liga Chilena (LICHE) del 2003 y dictó varias conferencias. En esa ocasión fue nombrado socio honorario de LICHE.

El trabajo que lo llevó a adentrarse en los cuadros neurogenéticos, lo realizó principalmente en los dos centros parisinos en los que trabajó: el Hôpital Enfants Malades y el Hôpital Saint Vincent de Paul, en París. Durante los últimos años, ejerció puestos en Miami, como Profesor Visitante, en el Institute of Child Health y en el Ormond Street Hospital de Londres, como Neurólogo Consultor. Isabelle Rapin, en su reporte "The International Child Neurology Association: the first 25 years"<sup>(1)</sup> escribió que el doctor Aicardi fue "uno de los más peripatéticos neurólogos infantiles que pueda haber conocido el mundo, gracias, en parte, a su dominio efectivo de múltiples lenguas y al hecho que su retiro del Hôpital des Enfants Malades le dio la libertad de poder servir como profesor visitante en muchos sitios, así como para desplazarse por todos los continentes, para dar conferencias, conducir proyectos de investigación y seguir colaborando con sus discípulos". En los últimos años el Dr. Philippe Evrad, lo invitó a trabajar como consultor en el hospital Robert Debrés de París, demostrando su gran capacidad y docencia en la semiología neurológica.

Jean François Aicardi nació el 8 de noviembre de 1926 en Rambouillet, a 50 km de París, siendo el séptimo de nueve hijos. Asistió al Liceo Hoches, en Versailles "siendo un alumno promedio, sin áreas particulares de interés. Sin embargo, empezó a presentar durante la adolescencia una creciente motivación por la biología que lo llevó luego a estudiar medicina"<sup>(2)</sup>. Alcan-

zó el título de médico en la Universidad de París, con la tesis "Los trastornos convulsivos del primer año de vida".

Estudió la especialidad inspirado en el profesor Raymond Garcin y luego lo hizo en Neurología Pediátrica bajo la tutela del Profesor Stéphane Thieffry. Una vez recibido, estudió en Estados Unidos, desarrollando una amistad con el Profesor Cesare Lombroso, con quien desarrolló estudios neuropediátricos de importancia. Al retornar al Enfants-Malades, formó el primer centro francés de Neuropediatría, junto al doctor Thieffry, una unidad que se distinguió por su productividad y que pronto abarcó al Hospital Saint-Vincent de Paul (2).

Al poco tiempo Aicardi pasó a ser investigador en INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) lo que le permitió realizar notables proyectos de investigación y publicar internacionalmente sus trabajos. Ejerció el cargo de Maître de Recherche entre 1969-1991 y de director de Investigación de INSERM los años 1986-1991.

### TRABAJOS RELEVANTES

La contribución más conocida de Aicardi reside en los dos síndromes que después llevarían su nombre: El Síndrome de Aicardi, consiste en un cuadro con espasmos infantiles, defectos oculares, particularmente una retinopatía de tipo lacunar, agenesia del cuerpo caloso, que compromete casi exclusivamente a niñas (excepto en los casos descritos con Klinefelter). El Síndrome de Aicardi-Goutières (AGS), en tanto, fue descrito posteriormente junto a Françoise Goutières, con quien publicó más de 60 estudios entre 1966 y 2007, y describe una encefalopatía infantil, que ha probado tener extraordinario interés (3). De los siete genes involucrados, cuatro están envueltos en vías que convergen al interferon tipo 1, relacionado con la inmunidad connatal. Esto hace que el síndrome Aicardi-Goutières se parezca tanto a infecciones virales (incluyendo el VIH) como

## Obituario-Homenaje

también a trastornos autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico. La mayor parte de los recién nacidos portadores del cuadro no presentan clínica neurológica al nacer. Sin embargo, alrededor del 20% nacen con una combinación de signos que incluyen hepato-esplenomegalia, niveles elevados de enzimas hepáticas, trombocitopenia y posteriormente desarrollan respuestas neurológicas anormales. Aunque estos signos y síntomas se asocian comúnmente con la respuesta del sistema inmune a las infecciones virales congénitas, en este cuadro no se demuestra ninguna infección presente. Es la razón por la que se ha denominado el “síndrome mimético de la infección congénita” (4).

Durante el primer año de vida, la mayor parte de los niños con el síndrome experimentan una disfunción encefalopática severa, durante la cual los niños se vuelven irritables e inapetentes. Pueden desarrollar fiebre intermitente (pirexias estériles) y desarrollar luego convulsiones. Se acompañan de detención y regresión del desarrollo.

Más recientemente, el Síndrome de Rett fue otra de las condiciones neurológicas confinadas a las niñas en que Aicardi hizo una contribución mayor. El síndrome de Rett fue redescubierto en los años 80 en varios países. Pero fue Ben Hagberg, junto a Jean Aicardi y a Karin Dias quienes realmente lo pusieron en el mapa. Luego vendría el famoso simposio de Baltimore, en 1985, durante el que se comprobaron las

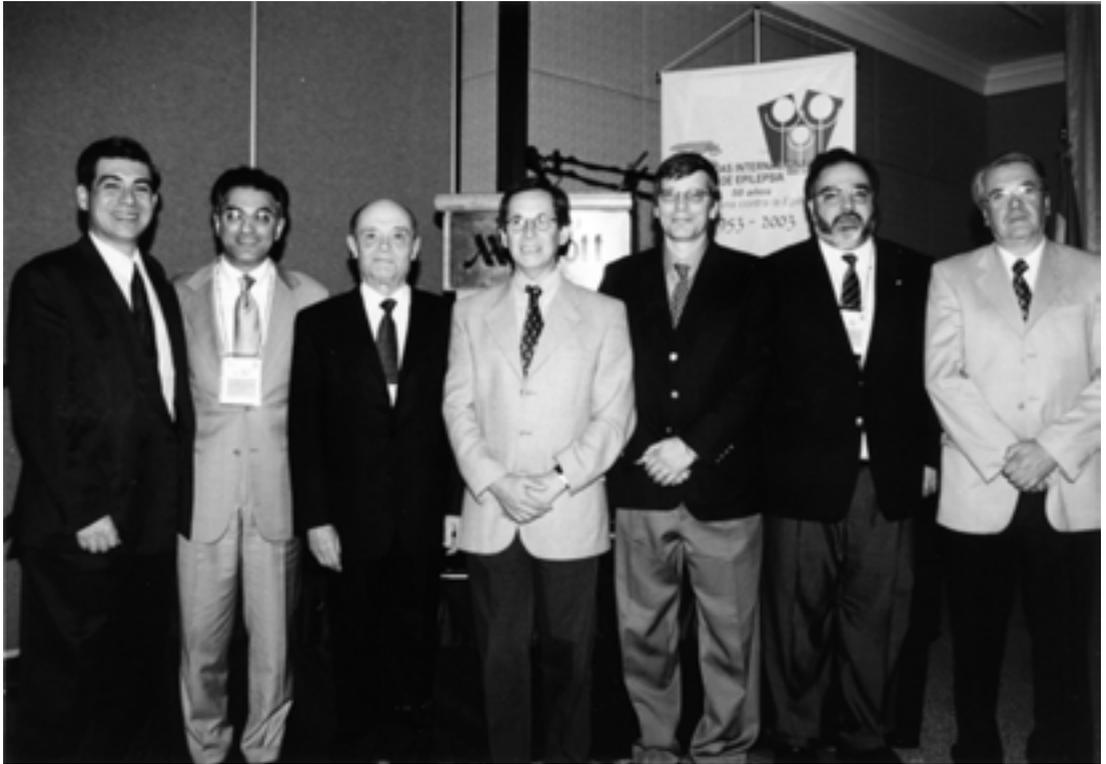
bases genéticas definitivas y la comprensión neurogenética.

Sus honores académicos fueron numerosos, entre ellos el Hower Award de la Child Neurology Society in 1986. Aicardi fue un hombre de ciencia brillante, una eminencia de la neurología. Alguien de su estatura que supo ser tan modesto.

Jean Francois se casó con Jeanne al comienzo de su carrera y vivieron juntos en un departamento del Boulevard Beaumarchais. El profesor Aicardi falleció el 8 de agosto de 2015 a los 88 años, dejando una historia de dedicación y rigor científico encomiables.

### BIBLIOGRAFÍA

1. <http://icnappedia.org/explore/articles/the-icna/entry/2007/07/08/icna-first-25-years-isabelle-rapin>
2. Aicardi J. Jean: Aicardi, my circuitous path to becoming a French child neurologist and Epileptologist. *J Child Neurol* 2012; 28(3): 409-415.
3. Aicardi J, Goutières F. A progressive familial encephalopathy in infancy with calcifications of the basal ganglia and chronic cerebrospinal fluid lymphocytosis. *Ann Neurol* 1984;15(1):49-54.
4. Crow YJ et al. Characterization of human disease phenotypes associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR, and IFIH1. *Am J Med Genet A* 2015; 167A (2): 296-312.



Terceras Jornadas Internacionales de Epilepsia año 2003. Drs. M.Campos, S. Nothar, J. Acardi, T. Mesa, A. De Marinis, J. Bulacio, J. Förster.

### CONGRESOS

- Reunión Anual de las Ligas Chilenas contra la Epilepsia (ANLICHE).  
15-17/Abril/2016.  
La Serena. Chile.  
Informaciones: [www.ligaepilepsia.cl](http://www.ligaepilepsia.cl)
- 6º Congreso Mundial de TDAH: de la niñez a la adultez  
20-23 de Abril, 2016.  
Vancouver, Canada  
<http://www.adhd-congress.org/>
- III Congreso de la Sociedad Chilena de Neurorradiología: *Diagnóstica y Terapéutica*.  
A realizarse el 25, 26 y 27 de Abril de 2016 en el Hotel Intercontinental de Santiago. Informaciones: [www.scnr.cl](http://www.scnr.cl)
- 71º Congreso Anual de la Sociedad de Psiquiatría Biológica (SOBP)  
12-14 de Mayo, 2016  
Atlanta, Georgia, USA  
<http://www.sobp.org>
- 169º Congreso Anual de la Sociedad Estadounidense de Psiquiatría (APA).  
14-18 de Mayo, 2016. Atlanta. USA.  
<http://annualmeeting.psychiatry.org/>
- 21º Conferencia Internacional de la Asociación de Psicología y Psiquiatría para Adultos y Niños (APPA)  
17-20 de Mayo, 2016  
Atenas, Grecia  
<http://www.appac.gr/>
- Jornadas anuales de la Sociedad de Epileptología de Chile. (SOCHIEPI).  
3 al 4 de Junio 2016.  
Informaciones: [www.epilepsiadechile.cl](http://www.epilepsiadechile.cl)
- 18º Conferencia Anual de la Sociedad Internacional de Trastornos Bipolares  
8º Conferencia Bianual de la Sociedad Internacional de Trastornos Afectivos  
13-16 de Julio, 2016  
Amsterdam, Holanda  
<http://www.isbd.org/conferences/annual-conference>
- IX Congreso Latino-Americano de Epilepsia. Cancún. México.  
20 al 23 de Agosto 2016  
[www.epilepsycongress.org](http://www.epilepsycongress.org)
- XII Congreso Europeo de Epilepsia. Praga. República Checa.  
11 al 15 de Septiembre 2016  
[www.epilepsyprague2016.org](http://www.epilepsyprague2016.org)
- 56 Congreso Chileno de Pediatría  
5 al 8 de Octubre 2016.  
Viña del Mar. Chile  
[www.sochipe.cl](http://www.sochipe.cl)
- XXXIV Congreso de la Sociedad de Psiquiatría y Neurología de la Infancia y Adolescencia (SOPNIA).  
15-17 de Noviembre, 2016.  
Puerto Varas, Chile.  
<http://www.sopnia.com>
- American Epilepsy Society. 70th Annual Meeting  
2 al 6 de Diciembre 2016.  
Houston. Texas. USA.  
[www.aesnet.org](http://www.aesnet.org)
- III Congreso Africano de Epilepsia.  
Dakar. Senegal.  
12 al 14 de Mayo 2017  
[Dakar@epilepsycongress.org](mailto:Dakar@epilepsycongress.org)
- 32 Congreso Internacional de Epilepsia.  
2-6 de Septiembre, 2017.  
Barcelona. España.  
[www.epilepsybarcelona2017.org](http://www.epilepsybarcelona2017.org)

### REUNIONES MENSUALES

#### **Grupo Chileno Trastornos del Desarrollo, GTD.**

Se reúnen el último sábado de cada mes a las 9:00 hrs., en el auditorio de la Liga Chilena Contra la Epilepsia, Erasmo Escala 2220 (entre Cumming y Matucana) metro república.

Presidenta: Ps. Andrea Moyano

#### **Grupo de Enfermedades Neuromusculares y Trastornos Motores de la Infancia y Adolescencia.**

Se reúnen el último miércoles de cada mes a las 13:15 hrs.

Hospital Luis Calvo Mackenna, Auditorio Aníbal Ariztía

Coordinador: Dr. Ricardo Erazo

#### **Grupo Trastornos del Sueño en Pediatría**

Se reúnen el segundo miércoles cada dos meses a las 12:30 hrs. en MGM. Los Leones

1366, Providencia, Santiago

Coordinador: Dr. Tomás Mesa

#### **Grupo Adolescencia y Adicciones**

Se reúnen el último miércoles de cada mes, a las 21:00 hrs. en las dependencias del Hotel Regal Pacific.

Coordinador: Dr. Alejandro Maturana

#### **Grupo Enfermedades Desmielinizantes**

Se reúnen el segundo jueves de cada mes, a las 19:30 hrs. en el Auditorio de Clínica Alemana

Coordinadora: Dra. Andrea Schlatter

#### **Grupo de Epilepsia Infanto-Juvenil**

Se reúne el último viernes, cada dos meses, a las 12:30 hrs. en sede Puerta del Sol, Liga Chilena contra la Epilepsia, Puerta del Sol 36, Local 101, Las Condes.

Coordinadora: Dra. Keryma Acevedo.

## SITIOS DE INTERÉS A TRAVÉS DE PÁGINA WEB

### Sociedades

Sociedad de Psiquiatría y Neurología de la Infancia y Adolescencia  
[www.sopnia.com](http://www.sopnia.com)

Sociedad Chilena de Pediatría  
[www.sochipe.cl](http://www.sochipe.cl)

Sociedad Chilena de Psicología Clínica  
[www.sociedadchilenadepsicologiaclinica.cl](http://www.sociedadchilenadepsicologiaclinica.cl)

Sociedad Chilena de Psiquiatría, Neurología y Neurocirugía  
[www.sonepsyn.cl](http://www.sonepsyn.cl)

Sociedad Chilena de Salud Mental  
[www.schilesaludmental.cl](http://www.schilesaludmental.cl)

Escuela de Postgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile  
[www.postgradomedicina.uchile.cl](http://www.postgradomedicina.uchile.cl)

Sociedad Chilena de Trastornos Bipolares  
[www.sochitab.cl](http://www.sochitab.cl)

Academia Americana de Psiquiatría del Niño y del Adolescente  
[www.aacap.org](http://www.aacap.org)

Academia Americana de Neurología (sección Pediátrica)  
<http://www.aan.com/go/about/sections/child>

Sociedad Europea de Psiquiatría del Niño y del Adolescente  
[www.escap-net.org](http://www.escap-net.org)

Sociedad Europea de Neurología Pediátrica  
[www.epns.info](http://www.epns.info)

### Revistas

Revista Chilena de Psiquiatría y Neurología de la Infancia y la Adolescencia:  
[www.sopnia.com/boletin.php](http://www.sopnia.com/boletin.php)

Revista Chilena de Neuropsiquiatría:  
[www.sonepsyn.cl/index.php?id=365](http://www.sonepsyn.cl/index.php?id=365)  
[www.scielo.cl/scielo.php?pid=0717-9227-&script=sci\\_serial](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=0717-9227-&script=sci_serial)

Revista Pediatría Electrónica:  
[www.revistapediatria.cl](http://www.revistapediatria.cl)

Child and Adolescent Psychiatry (inglés):  
[www.jaacap.com](http://www.jaacap.com)

Child and Adolescent Clinics of North America  
(inglés): [www.childpsych.theclinics.com](http://www.childpsych.theclinics.com)

European Child & Adolescent Psychiatry (inglés): [www.springerlink.com/content/101490/](http://www.springerlink.com/content/101490/)

Development and Psychopathology (inglés):  
<http://journals.cambridge.org/action/displayJournal?jid=DPP>

Seminars in Pediatric Neurology (inglés):  
<http://www.sciencedirect.com/science/journal/10719091>

Pediatric Neurology (inglés):  
[www.elsevier.com/locate/pepneu](http://www.elsevier.com/locate/pepneu)

Epilepsia (inglés): [www.epilepsia.com](http://www.epilepsia.com)

Revista Europea de Epilepsia (inglés):  
[www.seizure-journal.com](http://www.seizure-journal.com)

### Sitios recomendados en Psiquiatría

Parámetros prácticos [www.aacap.org/page.ww?section=Practice+Parameters&name=Practice+Parameters](http://www.aacap.org/page/ww?section=Practice+Parameters&name=Practice+Parameters)

Conflictos de interés (inglés):  
[www.aacap.org/cs/root/physicians\\_and\\_allied\\_professionals/guidelines\\_on\\_conflict\\_of\\_interest\\_for\\_child\\_and\\_adolescent\\_psy-chiatrists](http://www.aacap.org/cs/root/physicians_and_allied_professionals/guidelines_on_conflict_of_interest_for_child_and_adolescent_psy-chiatrists)

Autismo (inglés):  
[www.autismresearchcentre.com](http://www.autismresearchcentre.com)

Suicidalidad (inglés): [www.afsp.org](http://www.afsp.org)

Déficit atencional:  
[www.tdahlatinoamerica.org](http://www.tdahlatinoamerica.org)  
 (inglés) [www.chadd.org](http://www.chadd.org)

**Sitios recomendados en Neurología**

Neurología Infantil Hospital Roberto del Río:  
[www.neuropedhrrio.org](http://www.neuropedhrrio.org)

**Otros sitios recomendados para residentes:**

Temas y clases de Neurología:  
<http://sites.google.com/a/neuropedhrrio.org/docencia-pregrado-medicina/>

Artículos seleccionados del BMJ:[www.bmj.com/cgi/collection/child\\_and\\_adolescent\\_psy psychiatry](http://www.bmj.com/cgi/collection/child_and_adolescent_psy psychiatry)

**Sitios recomendados para pacientes:**

Recursos generales (inglés): [www.aacap.org/cs/root/facts\\_for\\_families/](http://www.aacap.org/cs/root/facts_for_families/)

informacion\_para\_la\_familia [www.aacap.org/cs/resource.centers](http://www.aacap.org/cs/resource.centers)

Trastorno afectivo bipolar (inglés):  
<http://www.bpkids.org/learn/resources>  
 Epilepsia  
 Liga Chilena contra la Epilepsia.  
[www.ligaepilepsia.cl](http://www.ligaepilepsia.cl)

Salud Mental  
 Programa Habilidades para la Vida: [http://www.junaeb.cl/prontus\\_junaeb/site/artic/20100112/pags/20100112114344.html](http://www.junaeb.cl/prontus_junaeb/site/artic/20100112/pags/20100112114344.html)

Chile Crece Contigo: [www.crececontigo.cl](http://www.crececontigo.cl)

CONACE: [www.conace.cl](http://www.conace.cl)

Octavo estudio nacional de consumo de drogas en población general de Chile 2008:  
[http://www.conace.cl/portal/index.php?option=com\\_content&view=article&id=384:descarga-el-octavo-estudio-nacional-de-consumo-de-drogas-en-poblacion-general-de-chile-2008&catid=74:noticias&Itemid=559](http://www.conace.cl/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=384:descarga-el-octavo-estudio-nacional-de-consumo-de-drogas-en-poblacion-general-de-chile-2008&catid=74:noticias&Itemid=559)

OMS  
 Atlas de recursos en Salud Mental del Niño y del Adolescente: [http://www.who.int/mental\\_health/resources/Child\\_ado\\_atlas.pdf](http://www.who.int/mental_health/resources/Child_ado_atlas.pdf)

## (Actualizado en Octubre de 2009)

Estas instrucciones han sido preparadas considerando el estilo y naturaleza de la Revista y los "Requisitos Uniformes para los Manuscritos sometidos a Revista Biomédicas" establecidos por el International Committee of Medical Journal Editors, actualizado, en noviembre de 2003 en el sitio web [www.icmje.org](http://www.icmje.org).

Se favorecerá la educación continua de los profesionales de la SOPNIA, mediante trabajos originales, revisiones bibliográficas y casos clínicos comentados.

Se enviará el trabajo en su versión completa, incluidas tablas y figuras, dirigidas a Dr. Tomás Mesa Latorre, Editor de la Revista Chilena de Psiquiatría y Neurología de la Infancia y Adolescencia, a los e-mails: [sopnia@tie.cl](mailto:sopnia@tie.cl). Se incluirá identificación del autor principal, incluyendo dirección, teléfonos, fax, dirección de correo electrónico. El trabajo se enviará, a doble espacio, con letra arial 12. Para facilitar el proceso editorial, todas las páginas serán numeradas consecutivamente, comenzando por la página de título en el ángulo superior derecho.

El envío del trabajo se considerará evidencia de que ni el artículo ni sus partes, tablas o gráficos están registrados, publicados o enviados a revisión a otra publicación. En caso contrario se adjuntará información de publicaciones previas, explícitamente citada, o permisos cuando el caso lo amerite. Todos los trabajos originales serán sometidos a revisión por pares. Los trabajos rechazados no serán devueltos al autor.

## ESTILO

Los trabajos deben escribirse en castellano correcto, sin usar modismos locales o términos en otros idiomas a menos que sea absolutamente necesario. Las abreviaturas deben ser explicadas en cuanto aparezcan en el texto, ya sea dentro del mismo, o al

pie de tablas o gráficos. El sistema internacional de medidas debe utilizarse en todos los trabajos.

El texto se redactará siguiendo la estructura usual sugerida para artículos científicos, denominada "MIRAD" (introducción, método, resultados y discusión). En artículos de otros tipos, como casos clínicos, revisiones, editoriales y contribuciones podrán utilizarse otros formatos.

## 1. Página de título

El título debe ser breve e informativo. Se listará a continuación a todos los autores con su nombre, apellido paterno, principal grado académico, grado profesional y lugar de trabajo.

Las autorías se limitarán a los participantes directos en el trabajo. La asistencia técnica se reconocerá en nota al pie. En párrafo separado se mencionará dónde se realizó el trabajo y su financiamiento, cuando corresponda. Se agregará aquí si se trata de un trabajo de ingreso a SOPNIA. Se agregará un pie de página con nombre completo, dirección y correo electrónico del autor a quién se dirigirá la correspondencia.

## 2. Resumen

En hoja siguiente se redactará resumen en español e inglés, de aproximadamente 150 palabras cada uno, que incluya objetos del trabajo, procedimientos básicos, resultados principales y conclusiones.

## 3. Palabras Claves

Los autores proveerán de 5 palabras claves o frases cortas que capturen los tópicos principales del artículo. Para ello se sugiere utilizar el listado de términos médicos (MeSH) del Index Medicus.

## 4. Trabajos Originales

Extensión del texto y elementos de apoyo:



hasta 3.000 palabras, 40 referencias y 5 tablas o figuras.

Contarán con la siguiente estructura:

### **a. Introducción**

Se aportará el contexto del estudio, se plantearán y fundamentarán las preguntas que motiven el estudio, los objetivos y las hipótesis propuestas. Los objetivos principales y secundarios serán claramente precisados. Se incluirá en esta sección sólo aquellas referencias estrictamente pertinentes.

### **b. Método**

Se incluirá exclusivamente información disponible al momento en que el estudio o protocolo fue escrito. Toda información obtenida durante el estudio pertenece a la sección Resultados.

#### *Selección y Descripción de Participantes*

Se describirá claramente los criterios de selección de pacientes, controles o animales experimentales incluyendo criterios de elegibilidad y de exclusión y una descripción de la población en que se toma la muestra. Se incluirá explicaciones claras acerca de cómo y por qué el estudio fue formulado de un modo particular.

#### *Información técnica*

Se identificará métodos, equipos y procedimientos utilizados, con el detalle suficiente como para permitir a otros investigadores reproducir los resultados. Se entregará referencias y /o breves descripciones cuando se trate de métodos bien establecidos, o descripciones detalladas cuando se trate de métodos nuevos o modificados. Se identificará con precisión todas las drogas o químicos utilizados, incluyendo nombre genérico, dosis y vía de administración.

### **c. Estadísticas**

Se describirá los métodos estadísticos con suficiente detalle como para permitir al lector informado el acceso a la información original y la verificación de los resultados reportados.

Se cuantificará los hallazgos presentándolos con indicadores de error de medida. Se

hará referencia a trabajos estándares para el diseño y métodos estadísticos. Cuando sea el caso, se especificará el software computacional utilizado.

### **d. Resultados**

Se presentará los resultados en una secuencia lógica con los correspondientes textos, tablas e ilustraciones, privilegiando los hallazgos principales. Se evitará repetir en el texto la información proveída en forma de tablas o ilustraciones, sólo se enfatizará los datos más importantes. Los resultados numéricos no sólo se darán en la forma de derivados (p.e. porcentajes) sino también como números absolutos, especificando el método estadístico utilizado para analizarlos. Las tablas y figuras se restringirán a aquellas necesarias para apoyar el trabajo, evitando duplicar datos en gráficos y tablas. Se evitará el uso no técnico de términos tales como: "al azar", "normal", "significativo", "correlación" y "muestra".

### **e. Discusión**

Siguiendo la secuencia de los resultados se discutirán en función del conocimiento vigente se enfatizará los aspectos nuevos e importantes del estudio y las conclusiones que de ellos se derivan relacionándolos con los objetivos iniciales. No se repetirá en detalle la información que ya ha sido expuesta en las secciones de introducción o resultados. Es recomendable iniciar la discusión con una descripción sumaria de los principales hallazgos para luego explorar los posibles mecanismos o explicaciones para ellos. A continuación se comparará y contrastará los resultados con aquellos de otros estudios relevantes, estableciendo las limitaciones del estudio, explorando las implicaciones de los hallazgos para futuros estudios y para la práctica clínica. Se vinculará las conclusiones con los objetivos del estudio, evitando realizar afirmaciones o plantear conclusiones no debidamente respaldadas por la información que se presenta. En particular se sugiere no hacer mención a ventajas económicas y de costos a menos que el manuscrito incluya información y análisis apropiado para ello.

## Instrucciones a los Autores

### *f. Referencias bibliográficas*

Siempre que sea posible, se privilegiará las referencias a trabajos originales por sobre las revisiones. Se optará por número pequeño de referencias a trabajos originales que se consideren claves. Deberá evitarse el uso de abstracts como referencias. Cuando se haga referencia a artículos no publicados, deberán designarse como “en prensa”, “en revisión” o “en preparación” y deberán tener autorización para ser citados. Se evitará citar “comunicaciones personales” a menos que se trate de información esencial no disponible en forma pública.

### *Estilo y formato de referencias*

Las referencias se numerarán consecutivamente, según su orden de aparición en el texto. Las referencias se identificarán con números árabes entre paréntesis. Los títulos de las revistas deberán abreviarse de acuerdo al estilo usado en el Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov>)

### *Artículo de revista científica*

Enumerar hasta los primeros seis autores seguidos por et al., título del artículo en su idioma original, el nombre de la revista. Usando las abreviaturas del index medicus abbreviations, separados por comas, el año separado por coma, volumen poner dos puntos: y las páginas comprendidas separadas por guión: Ejemplo Salvo L, Rioseco P, Salvo S: Ideación suicida e intento suicida en adolescentes de enseñanza media. Rev. Chil. Neuro-Psiquiat.1998,36:28-34.

### *Más de 6 autores*

Ejemplo: Barreau M, Ángel L, García P, González C, Hunneus A, Martín A M, et al. Evaluación de una unidad de Atención Integral del adolescente en una clínica privada. Boletín SOPNIA. 2003,14(2):25-32. Cuando se cita el capítulo de un libro. Apellido e inicial de los autores, mencione los autores con igual criterio que para las revistas. El título en idioma original, luego el nombre del libro, los editores, el país, el año de publicación, página inicial y final. Ejemplo: Pinto F. Diagnóstico clínico del síndrome de Déficit Atencional (SDA). Síndrome de Déficit Atencional: López I,

Troncoso L, Förster J, Mesa T. Editores. Editorial Universitaria; Santiago, Chile, 1998:96-106.

Para otro tipo de publicaciones, aténgase a los ejemplos dados en los “Requisitos Uniformes para los Manuscritos sometidos a Revistas Biomédicas”.

### *g. Tablas*

Las tablas reúnen información concisa y la despliegan en forma eficiente. La inclusión de información en tablas, contribuye a reducir la longitud del texto. Las tablas se presentarán en formato word a doble espacio, cada una en hoja separada y se numerarán consecutivamente según su orden de aparición. Se preferirá no usar líneas divisoras internas. Cada columna tendrá un corto encabezado. Las explicaciones y abreviaciones se incluirán en pies de página. Para los pies de página se usarán los siguientes símbolos en secuencia: \*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡ Se identificará medidas estadísticas de variación (desviaciones estándar o errores estándar de medida).

### *h. Ilustraciones*

Las figuras serán dibujadas o fotografiadas en forma profesional. No deben estar incluidas en el texto. También podrán remitirse en forma de impresiones digitales con calidad fotográfica. En el caso de radiografías, TAC u otras neuroimágenes, así como fotos de especímenes de patología, se enviará impresiones fotográficas a color o blanco y negro de 127 x 173 mm. Las figuras deberán ser, en lo posible, autoexplicatorias, es decir, contener título y explicación detallada, (barras de amplificación, flechas, escalas, nombres, y escalas en los ejes de las gráficas, etc.). Las figuras serán numeradas consecutivamente de acuerdo a su orden de aparición en el texto. Si una figura ha sido publicada previamente, se incluirá un agradecimiento y se remitirá un permiso escrito de la fuente original, independientemente de su pertenencia al propio autor.

### *i. Abreviaciones y Símbolos*

Se usará abreviaciones estándar, evitando

su uso en el título. En todos los casos, se explicará el término completo y su correspondiente abreviación precediendo su primer uso en el texto.

## 5. Revisión de Temas

Extensión del tema y elementos de apoyo: hasta 3.500 palabras, 80 referencias y 5 tablas o figuras.

Revisión bibliográfica actualizada de temas de interés, según las instrucciones ya descritas.

## 6. Casos Clínicos

Extensión del texto y elementos de apoyo: hasta 2.000 palabras, 10 referencias y 3 tablas o figuras.

De interés práctico, con una revisión del tema y comentarios al respecto, en lo demás, esquema semejante al anterior.

## 7. Contribuciones

Extensión del texto y elementos de apoyo: hasta 2.000 palabras.

Pueden incluir experiencias de trabajo, temas en relación a nuestras especialidades como aspectos éticos, gestión asistencial, salud pública, aspectos legales, epidemiológicos y sociológicos u otros que se consideren de interés.

## 8. Cartas al Director

Extensión del texto y elementos de apoyo: hasta 1.500 palabras incluyendo hasta 6 referencias y una tabla o figura.

Espacio abierto, en que los socios pueden plantear inquietudes, opiniones e ideas.

## 9. Archivos electrónicos

Se aceptan archivos electrónicos en Microsoft Word. Deben anexarse los archivos de las figuras en JPEG (300 DPI). Cada figura debe tener su pie correspondiente.

## 10. Publicaciones duplicadas

Podrán publicarse artículos publicados en otras revistas con el consentimiento de los autores y de los editores de estas otras revistas. Las publicaciones duplicadas, en el mismo u otro idioma, especialmente en otros países se justifican y son beneficiosas ya que así pueden llegar a un mayor número de lectores si se cumplen las condiciones que se detallan a continuación:

Aprobación de los editores de ambas revistas.

En algunos casos puede ser suficiente una versión abreviada.

La segunda versión debe reflejar con veracidad los datos e interpretaciones de la primera versión.

Un pie de página de la segunda versión debe informar que el artículo ha sido publicado totalmente o parcialmente y debe citar la primera referencia Ej.: Este artículo está basado en un estudio primero reportado en (Título de la revista y referencia).

11. En relación al cumplimiento de la Ley de deberes y derechos de los pacientes, vigente a contar de octubre de 2012: toda investigación Clínica prospectiva intervencional y casos clínicos, debe realizarse con CONSENTIMIENTO INFORMADO, requisito que deberá quedar expresado en el método.

### **Senda del Apego**

La obra, que hemos titulado “Senda del Apego”, fue planificada y ejecutada pensando que debía ser un mensaje que ayudara a comprender el significado del apego, a través de las diferentes etapas de nuestras vidas.

Para esto, quisimos emplear un lenguaje con símbolos, que son mensajes visuales fáciles de manejar, representaciones que se reconocen en nuestro entorno y en relación con la infraestructura abstracta a dichas representaciones, y que poseen efectos intencionales.

En relación a la semántica de la obra, le hemos dado un especial énfasis a la simbología del color.

Por tal razón, el violeta, que es el color predominante en la obra, representa la sublimación de todo aquello que es espiritual y hermoso, trasmutando, purificando y limpiando. Es tan potente que puede impulsar a sacrificarse por un gran ideal, proporcionando mucho poder.

El verde, que nos ha servido para atmosfear, es el rayo del equilibrio de dar y recibir, y aleja de las dificultades.

El naranja, presente en el niño, representa la actividad, la alegría, los placeres compartidos y libera frustraciones y miedos.

El amarillo que viste al joven, favorece la claridad mental, los procesos lógicos y el razonamiento.

El marrón, predominante en la parte inferior de la obra, lo asociamos con aquellas cosas sólidas, con aquellos instrumentos del individuo que le son seguros y permanentes, aquello que le ayuda a ser práctico, sustentándose en viejos modelos, pero estando siempre abierto a nuevas ideas.

La sintaxis de la obra configura mediante las representaciones que nos conducen el recorrido visual: la madre, el niño y los adultos. Que además de indicarnos el orden cronológico de la vida, nos introduce a las relaciones con las infraestructuras abstractas de los efectos intencionales: de la maternidad, el cariño los lazos afectivos que nos une y nos atan con un nudo que trasciende en el tiempo.

Autoras de la Obra:

Dra. Paola Franco San Cristóbal

Dra. Carmen Franco San Cristóbal

Lic. en Arte. Carmen San Cristóbal V.