



INCLUYE  
VERSIÓN  
DIGITAL

CON MATERIAL  
COMPLEMENTARIO

Caraballo • Campistol • González Rabelino

# Neuropediatría

*Fundamentos prácticos*



EDITORIAL MEDICA  
**panamericana**

## CAPÍTULO

## 1 HISTORIA CLÍNICA EN NEUROPEDIATRÍA

JAUME CAMPISTOL

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neurológicas constituyen una parte significativa del conjunto de las enfermedades pediátricas.



Un 20% de las consultas en la edad infantil se deben a problemas neurológicos; esto implica procesos muy comunes –como retraso del desarrollo, convulsiones, cefaleas– o de escasa prevalencia –como una enfermedad neurodegenerativa o metabólica–.

No es fácil orientar un problema en medicina y, en pediatría, esto es aún más complejo, pero cuando se refiere a una patología del sistema nervioso del niño, la situación se complica aún más, si cabe. Es por ello por lo que la orientación frente a cualquier paciente con un problema neurológico debe ser muy completa, sin olvidar ningún detalle que podría ser clave. Se precisa tiempo (para completar todos los datos relevantes de la historia), conocimientos (para obtener el máximo de información de la exploración) y experiencia (para analizar todos los datos obtenidos, poder llegar a un diagnóstico preciso y ofrecer una orientación terapéutica adecuada).<sup>1</sup>



Los pasos por seguir comprenden una buena anamnesis, un completo examen neurológico y, finalmente, el empleo razonado y orientado de los exámenes complementarios.<sup>2</sup>

Cuando cualquiera de estos pilares falla, cambia totalmente el enfoque del problema y se puede perder un tiempo precioso, además de caer en una praxis incorrecta. La profusión actual de tecnología, que permite la identificación temprana mediante marcadores biológicos, puede determinar, por una parte, un abuso en la utilización de estas pruebas que parecen ser atajos al diagnóstico, en detrimento de la valoración clínica que sigue siendo el hilo conductor para el resultado final del binomio diagnóstico/tratamiento.



Un gran número de enfermedades detectadas en etapas más tardías de la vida del niño tienen un origen prenatal; un 25% de los embarazos pueden presentar alteraciones del SNC, lo que explicaría la existencia de noxas prenatales muchas veces no identificadas, que

causan encefalopatías graves y un alto porcentaje de muertes fetales.

Estas situaciones han motivado el estudio del sistema neurológico del feto mediante técnicas complementarias que mejoran las imágenes y permiten conocer la conducta y el estado de bienestar fetal (véase **cap. 20, Diagnóstico prenatal de las lesiones estructurales**). Es por ello por lo que se debe insistir nuevamente en la importancia de recoger en la historia clínica toda suerte de detalles, entre otros, de la historia prenatal, los cuales pueden tener una gran trascendencia para orientar el diagnóstico.<sup>3-5</sup>

En este capítulo nos limitaremos a enfatizar el valor que tiene una buena historia clínica para el facultativo que atiende a niños con problemas neurológicos.<sup>6</sup> En el siguiente capítulo revisaremos el examen neurológico, que constituye una parte complementaria y muy importante de lo que debe conocer el neuropediatra.

## LA ENTREVISTA

La entrevista es una parte muy importante del abordaje de un niño con un problema neurológico.



La historia clínica determinará la conducta por seguir, condicionará el examen físico, los exámenes complementarios que se solicitarán y será de gran ayuda para el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico. El objetivo principal final es obtener la mayor cantidad de información posible sobre el sistema nervioso del paciente.<sup>1</sup>

Se debe escuchar atentamente al paciente o, en su defecto, a sus familiares más directos y aplicar el máximo interés y motivación por el problema que los preocupa. Es importante que ambos progenitores estén presentes en la entrevista para obtener el máximo de información. Cuando el niño está a cargo de cuidadores, o de los abuelos, estos deben aportar activamente toda la información durante la entrevista.<sup>1,5-7</sup>

El médico debe participar de forma dinámica en la búsqueda del diagnóstico a lo largo de la entrevista, durante la revisión de los registros médicos y otras investigaciones relevantes. El enfoque sistemático del historial médico es obligatorio, y el neuropediatra debe estar también alerta a

datos importantes que pueden resultar esenciales para el proceso de diagnóstico. La historia clínica no es simplemente una sesión pasiva de recopilación de datos para su posterior clasificación.



Los datos deben sintetizarse y procesarse activamente a medida que se van recogiendo, para luego poder utilizarlos para alterar la dirección y la profundidad de cada variable en el proceso del interrogatorio.

No se trata de ir anotando en las casillas sí o no, más bien se debe dirigir el interrogatorio hacia la sospecha diagnóstica, para intentar descartar otros procesos similares y, a su vez, generar mentalmente un diagnóstico diferencial lo más amplio posible.<sup>2</sup>

La historia clínica completa y detallada es la parte más importante de la evaluación neurológica porque el examen neurológico siempre se basa en los datos de la historia clínica.

Una buena estrategia es considerar que la historia del paciente es indicativa de un trastorno neurológico subyacente hasta que se demuestre lo contrario.<sup>4,6,8</sup>



Una historia clínica mal elaborada o incompleta puede omitir detalles muy importantes que podrían condicionar negativamente los pasos posteriores.

Por ejemplo, un niño de 3 años consulta por retraso, microcefalia y déficit motor (hemiparesia). Durante el interrogatorio se omite un dato básico de la historia y, finalmente, se confirma un accidente (ataque) cerebrovascular (ACV). Con los datos obtenidos se inician exámenes complementarios (metabólicos, estudio de trombofilia, cardíacos, genéticos y de neuroimagen) para averiguar el origen del ACV, cuyos resultados son negativos. No se puede ofrecer, entonces, un diagnóstico etiológico, pronóstico ni consejo genético. Pero, si al momento de la anamnesis, se hubiera preguntado y recogido el dato de que la madre consumió cocaína durante el embarazo, todo habría sido diferente y no se habrían realizado muchos de los exámenes complementarios efectuados para conocer el origen del problema, se podría haber enfocado mejor el pronóstico y, especialmente, se podría haber ofrecido un consejo genético.<sup>2,4</sup>

En la entrevista inicial es importante dirigir y almacenar todos los datos trascendentes y, a su vez, obviar los hechos tangenciales o de poco interés. No obstante, hay que estar alerta porque, durante el interrogatorio, pueden aparecer datos clave que inicialmente podrían tener poca significación y dar un giro inesperado al problema. Es también importante no perder de vista al niño durante la entrevista: sus movimientos, su comportamiento, el contacto, la empatía con sus progenitores, su proceder y el nivel de angustia o la tranquilidad con que los familiares afrontan el problema. En niños colaboradores también es muy importante preguntar por los datos de la anamnesis que solo pueden proporcionar ellos mismos y que podrían ser de gran interés para el diagnóstico final.<sup>6</sup>



Debemos tomarnos nuestro tiempo en la historia clínica y, en especial, hacerlo en un ambiente tranquilo para intentar obtener el máximo de información y poder continuar con el proceso de diagnóstico.<sup>1,6</sup>

En alguna ocasión podría ser necesario que alguien se haga cargo del niño mientras dura el interrogatorio pues, de otro modo, en algunos niños muy inquietos o con trastorno del espectro autista (TEA) podría resultar complicado obtener todos los datos de la historia y finalmente esta no lograría aportar todos los datos necesarios.<sup>9</sup>

Antes de comenzar con la historia clínica, es recomendable conocer el motivo de consulta. Así, el interrogatorio –siempre completo– estará más enfocado en el problema que motiva la consulta, obviamente, sin olvidar otros datos de interés. El enfoque frente a un niño de 10 años que consulta por cefaleas de 6 meses de evolución no es el mismo que el de otro niño de 3 años que inicia convulsiones refractarias y deterioro cognitivo, o el de un adolescente de 13 años que acude por un trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

La entrevista para la confección de la historia clínica de un niño con un problema neurológico comprende seis apartados que siempre se deben abordar (**cuadro 1-1**).

## Antecedentes familiares

La elaboración de un árbol genealógico resulta imprescindible cuando se sospecha un proceso genéticamente determinado (véase **cap. 8, Genoma humano y estudios genéticos**) y tiene menos interés frente a un niño adoptado. En esta última situación, es importante intentar conocer la mayor cantidad de datos fidedignos de la historia familiar y personal, aunque en ocasiones los datos que aporta la familia adoptiva son confusos y carecen de rigor.<sup>1,2,4</sup>

También será necesario consignar la edad de los progenitores, la existencia de consanguinidad y de enfermedades o problemas relacionados, en mayor o menor medida, con la patología que nos ocupa. La historia materna es también importante, se deben analizar aquellas enfermedades de la madre que pudieran repercutir en el feto, medicaciones que recibe habitualmente, antecedentes de infertilidad, número de abortos previos o posteriores y si se emplearon técnicas de reproducción asistida, con el máximo de detalle posible, ya que estos podrían ser datos importantes para tener en cuenta (**cuadro 1-2**).

**CUADRO 1-1. HISTORIA CLÍNICA EN NEUROPEDIATRÍA**

Antecedentes familiares
Antecedentes obstétricos
Antecedentes perinatólogicos
Historia del desarrollo
Enfermedades o problemas que ha padecido
Enfermedad actual o motivo de la consulta

**CUADRO 1-2. ANTECEDENTES PRENATALES: DATOS DE INTERÉS**

Consanguinidad
Familiares con problemas similares
Edad materna y paterna
FIV, otros datos de interés
Abortos
Problemas maternos durante la gestación
Traumatismos, infecciones y exposición a radiaciones
Medicaciones y drogas de abuso
Ecografías y otras técnicas de imagen
Triple cribado ( <i>screening</i> )
Prueba prenatal no invasiva, ADN libre fetal (trisomías 21, 18, 13 y aneuploidias en X, Y)
Biopsia de vellosidades coriónicas/amniocentesis (resultados e indicaciones)
Movimientos fetales
Crecimiento fetal, antropometría fetal
Líquido amniótico
Otros problemas durante la gestación

**Antecedentes obstétricos**

Es necesario también conocer todos los datos referidos al embarazo que pudieran tener especial relevancia en relación con el feto, como traumatismos, hemorragias, infecciones, diabetes gestacional, trastornos tiroideos, retraso del crecimiento, macrosomía, oligohidramnios, amenaza de aborto o de parto prematuro y los movimientos fetales. Se debe interrogar por la ingesta de sustancias tóxicas durante la gestación, con especial énfasis en alcohol, tabaco, drogas u otros fármacos tóxicos o teratogénicos. También será necesario conocer los resultados de las exploraciones obstétricas, de las ecografías fetales, si se realizaron otras exploraciones más complejas (ecografía de alta resolución, resonancia magnética fetal), serologías y, finalmente, si se practicó biopsia de vellosidades coriónicas, amniocentesis (con las determinaciones efectuadas) o una prueba prenatal no invasiva (que detecta solamente algunas anomalías cromosómicas, microdeleciones y aneuploidias) y el motivo por el que se practicaron esas exploraciones (véase **cuadro 1-2**).

**Antecedentes perinatológicos**

Los datos del parto deben ser recogidos y analizados con mucho detalle, pues se sabe que es un período crítico y cualquier contratiempo puede tener consecuencias muy negativas para el futuro del niño.

Deben recopilarse datos de los registros cardiotocográficos, el líquido amniótico, la presencia de hipertensión materna, corioamniotitis, infecciones, estado de la placenta, tipo de parto, maniobras de reanimación energéticas, prue-

ba de Apgar, datos antropométricos al nacer, con especial énfasis en el perímetro craneal, las complicaciones inmediatas, el llanto débil, la hipoglucemia neonatal, la acidosis metabólica, la aspiración meconial, las dificultades para la succión y la deglución, el desarrollo de ictericia y las conductas adoptadas, los episodios de apnea o cianosis, o la presencia de movimientos anormales, para ser analizados minuciosamente (véase **cuadro 1-2**). En ocasiones, estos datos pueden aportar información importante que podría resultar intrascendente para la familia.<sup>1-3</sup>



No es menos cierto que, con frecuencia, ocurre la situación inversa, es decir, se atribuye toda la sintomatología neurológica del niño a un pequeño problema ocurrido en el parto que, en realidad, fue insignificante y en absoluto el causante del cuadro clínico neurológico.

Los recién nacidos que en poco tiempo descansan con la madre o en pocos días están en su hogar difícilmente hayan sufrido un problema durante el parto causante del cuadro clínico neurológico. Lógicamente, los niños que han permanecido en cuidados intensivos neonatales durante un largo período, intubados, con alguna infección, apneas u otras complicaciones tienen muchas posibilidades de padecer algún tipo de daño cerebral y manifestaciones neurológicas posteriores. Interesa, pues, conocer bien todos estos datos, además del examen pediátrico neonatal, el tipo de alimentación y si hubo problemas con la alimentación en los primeros días de vida o de cualquier otro tipo. Es importante confirmar que en 48-72 horas el niño ya estaba en casa con la madre, excepto en los niños nacidos por cesárea, ya que ese tiempo se prolonga 24-48 horas más. Cuando permanecen más tiempo en el hospital por un problema materno, este dato puede tener menos valor.



Siempre se debe averiguar el resultado del cribado metabólico neonatal y las patologías que este descarta, las cuales varían en cada país.

Esto se debe tener en cuenta muy especialmente en niños adoptados o procedentes de países donde está poco implantado el *screening* (cribado) metabólico neonatal (véase **cap. 16, Errores congénitos del metabolismo de presentación neonatal y cribado neonatal**). Si no se ha practicado, siempre es importante hacerlo. Se ha publicado su inutilidad si no se realiza durante el período neonatal, pero esto es falso. De ser positivo, aunque tarde, siempre puede mejorar parcialmente el desarrollo del niño, evitar mayores complicaciones y numerosos exámenes complementarios en busca de la causa del retraso.

Tampoco se debe olvidar el cribado para el déficit de audición, que permite detectar tempranamente hipoacusias, que deben ser seguidas muy de cerca para valorar el origen y la conveniencia de iniciar una rehabilitación logopédica, colocar audífonos o plantear la necesidad de implantes cocleares. Cuando existen dudas, y otra vez en niños

adoptados, se debe insistir en esta exploración porque podría ser la causa de los problemas del desarrollo.<sup>3,4,10,11</sup>

## Historia del desarrollo



Especialmente en niños pequeños, hay que investigar el desarrollo global, el nivel actual de desarrollo y valorar su progresión (véase **cap. 3, Evaluación del desarrollo psicomotor**).<sup>11</sup>

En niños mayores es también importante conocer cuándo se adquirieron los hitos del desarrollo más significativos, si hubo desaceleraciones, si la progresión fue constante, si el nivel académico actual se corresponde con la edad o si se realizó alguna prueba de desarrollo o cognitivo. Se deben aportar las pruebas practicadas y, además, averiguar si el paciente fue sometido a un programa de atención temprana, soporte psicopedagógico o terapéutico u otras medicaciones y cuáles fueron las respuestas.

Es importante también analizar si el grado de conexión con el medioambiente es adecuado o si está perturbado por una serie de rasgos anómalos que definen la existencia de un comportamiento autista, negativista desafiante, agresivo, ansioso, hiperactivo o excesivamente pasivo. Cada vez se identifica un mayor número de fenotipos conductuales en niños con retraso o trastornos del espectro autista, los cuales permiten orientar al médico hacia una determinada patología (síndrome de Rett, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Williams, síndrome de Prader-Willi, síndrome del cromosoma X frágil, síndrome de Angelman, síndrome alcohólico fetal, entre otros). Lógicamente, después se deberá confirmar el diagnóstico con las técnicas adecuadas.<sup>3,4,7</sup>

## Enfermedades o trastornos preexistentes

Es importante conocer las enfermedades previas o concomitantes con las manifestaciones neurológicas, las intervenciones quirúrgicas o los tratamientos previos que pudieran tener cierta relación con el motivo de consulta. También deben investigarse los procesos considerados ajenos a la enfermedad, aunque quizás tendrán menor relevancia; no obstante, nunca se deben menospreciar. Asimismo, deben averiguarse las medicaciones que el paciente ha recibido y el motivo de su indicación, conocer bien el calendario de vacunación y dónde vive, por ejemplo, si en el campo o la ciudad, en una zona endémica, en una casa en malas condiciones o si convive con animales, si practica deporte de manera regular, entre otros datos significativos. Es importante preguntar también por el ritmo de sueño, los hábitos alimentarios y los datos antropométricos evolutivos.<sup>2</sup>

## Enfermedad actual o motivo de consulta

El propio niño o, en su defecto, su familia o sus cuidadores deberán relatar con la máxima precisión lo que le ocurre al niño, desde cuándo y a qué lo atribuyen. Son muchos

y amplios los grupos de patologías que afectan el sistema nervioso del niño y que se deben abordar (**cuadro 1-3**).



Al analizar el motivo de consulta, hay 6 preguntas obligatorias que deben formularse al inicio y que deben constar siempre en la historia clínica:

1. ¿A qué edad se inició el problema?
2. El cuadro, ¿es agudo o de instauración lenta?
  - ¿Existe algún factor precipitante?
  - ¿Cursa con manifestaciones focales o es generalizado?
  - ¿Es progresivo o estático?
6. ¿Se acompaña de algún síntoma no neurológico?

La descripción del síntoma hecha por el propio paciente o la familia directa debe ser citada textualmente, siempre que esto sea posible. El médico clínico debería describir literalmente el motivo de consulta referido por el propio paciente y no sustituirlo por terminología médica. Es posible que el niño no pueda proporcionar información detallada

**CUADRO 1-3. PRINCIPALES GRUPOS DE PATOLOGÍAS EN NEUROPEDIATRÍA**

Cefaleas
Enfermedades degenerativas
Déficits neurosensoriales
Discapacidad intelectual
Epilepsia
Enfermedades genéticas-congénitas
Enfermedades hipóxico-isquémicas
Enfermedades infecciosas
Enfermedades inflamatorias-autoinmunitarias
Malformaciones
Enfermedades metabólicas: hereditarias, adquiridas
Enfermedades neuromusculares
Neoplasias
Parálisis cerebral
Retraso del desarrollo
Trastornos del aprendizaje
Trastornos de la conducta
Trastornos del movimiento
Enfermedades traumáticas
Intoxicaciones
Enfermedades vasculares
Enfermedades paroxísticas no epilépticas

y es entonces cuando hay que interrogar a los familiares más directos.<sup>1-5</sup>

Las características asociadas con el motivo de la consulta forman parte de la enfermedad actual. El interrogatorio debe constituir una interacción continua entre el paciente y el médico, dirigida a formular el diagnóstico y a plantear, a su vez, el diagnóstico diferencial. Esta parte del proceso de comunicación requiere habilidad y perseverancia. Es muy difícil obtener una historia neurológica completa; sin embargo, lo que hace que esta sea más informativa y relevante puede ser la información aparentemente trivial que puede haber pasado desapercibida para el paciente o los familiares. Durante la adquisición de la historia clínica, se debe intentar obtener toda esta información mediante un interrogatorio bien dirigido y específico. El motivo de consulta principal debe desencadenar el proceso de diagnóstico diferencial en el pensamiento del neuropediatra.



Mientras interroga, el profesional se irá planteando mentalmente la lista de las patologías que podrían justificar el motivo de consulta principal, de acuerdo, lógicamente, con la edad del paciente.

Además, en este apartado se deberán valorar muchos aspectos, desde los factores precipitantes, si se trata de un cuadro paroxístico, la gravedad de la sintomatología, la naturaleza evolutiva del cuadro y el grado discapacidad que genera el problema.

La combinación de las principales manifestaciones o problemas del paciente puede resultar más específica y reduce el espectro del diagnóstico, quizás más que si se utiliza, de entrada, una terminología puramente científica.

El médico debe hacer todo lo posible por interrogar al niño de manera directa. Incluso un niño en edad preescolar puede proporcionar mucha información valiosa.<sup>1,6</sup> A veces, los adultos que participan en la consulta pueden no ser tan objetivos o precisos como el propio paciente y, en ocasiones, llegan con el afán de explicar y prácticamente no dejan hablar al niño, que es quien padece los síntomas. Sin embargo, también se deben escuchar las observaciones y preocupaciones de la familia y darles toda la consideración y credibilidad. No nos cansaremos de repetir que la historia clínica debe ser lo más completa posible y que no debemos ignorar en ella comentarios que puedan parecer algo inusuales o muy tangenciales, ya que en ocasiones estos pueden tener valor.



Por más claro que nos parezca el diagnóstico, no hay que precipitarse y es necesario valorar todas las opciones, escuchar bien al paciente y plantear siempre el diagnóstico diferencial.

Un dato que impresiona tangencial, como una disminución en el rendimiento escolar o un estancamiento en la talla en un niño con cefaleas, podría tener valor y obligar a

efectuar un amplio diagnóstico diferencial y una exploración clínica completa.

También es importante obtener una cuidadosa anamnesis sobre las señales de alerta, como un pequeño retraso motor, alteraciones del ritmo del sueño, ausencia de lenguaje, convulsiones, marchas patológicas, asimetrías, cefaleas, dolores, anomalías sensitivas, trastornos del control de esfínteres, modificación de la conducta, dificultades en el aprendizaje, regresión de funciones o del aprendizaje escolar.<sup>7,10</sup> Es importante analizar cuidadosamente los pasos que se han dado, si se practicaron exámenes de laboratorio en el servicio de urgencias u otras pruebas de laboratorio, neuroimágenes, registro EEG o examen de LCR.

La mayoría de los problemas neurológicos son complejos y con frecuencia crónicos. Además, la evaluación por parte del neuropediatra a menudo viene precedida por la participación de otros profesionales de la salud. Es importante consignar aquí si el paciente acude por vez primera a una consulta de neurología o si se trata de una segunda o tercera opinión.<sup>3,4,7,10</sup> Lógicamente en estos casos se aportarán muchas y variadas pruebas que, aunque parezcan irrelevantes, debemos revisar, analizar y tomarnos el tiempo necesario para procesar toda la información. Todos los detalles son importantes y se deben tener en cuenta. Por ejemplo, una discreta elevación del amonio, de la CPK o de la T<sub>3</sub>, a los que no se dio mucho valor y pueden aportar una pista importante hacia una patología del ciclo de la urea, una enfermedad neuromuscular o un defecto del transportador específico de las hormonas tiroideas T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub>. Es posible encontrar anomalías específicas en las pruebas de laboratorio de un paciente que consulta por un problema neurológico y que se pueden correlacionar con una patología gastroenterológica (p. ej., celiaquía), reumatológica (lupus) o inmunológica (déficit de IgA), entre otras.

Las neuroimágenes, en ocasiones informadas como normales, deben ser revisadas, pues podrían mostrar una pequeña anomalía de la fosa posterior compatible con un signo del diente molar que había pasado desapercibido, o una RM espectroscópica que demuestra un pico muy bajo de creatina cerebral y que no había sido informado o valorado. En estos casos, la imagen nos orienta directamente hacia un síndrome de Joubert o hacia un defecto de la creatina cerebral, que habrá que confirmar.

En los trastornos paroxísticos se debe interrogar sobre la existencia de pródomos, la forma de presentación, el período poscrítico, si alguien más presenció el episodio y en qué circunstancias sucedió. Es muy útil contar con un registro de los cuadros paroxísticos en video o a través de un equipo de telefonía móvil, junto con la información lo más detallada posible.

También se deben analizar los fármacos que se prescribieron, la razón de su indicación y la respuesta a ellos. Mediante la anamnesis se debería conseguir una imagen del problema neurológico que oriente hacia una posible hipótesis diagnóstica, de modo de poder valorar y procesar de manera más adecuada los datos del examen clínico y la necesidad de pruebas complementarias.<sup>2</sup>



Cuando se llega al examen neurológico sin una idea clara preconcebida de lo que puede aquejar al paciente, es muy probable que no sea posible llegar a una conclusión definitiva. Con una buena historia clínica se podrá aprovechar mucho más el examen neurológico.

Un problema que puede surgir al finalizar la historia clínica es no tener ninguna hipótesis diagnóstica y, lógicamente, ningún diagnóstico diferencial. En este caso, y antes de avanzar, nos debemos plantear la necesidad de rehacer la historia y dirigirla con nuevos datos, valorar un examen neurológico más exhaustivo, si cabe, y reorientar después las opciones diagnósticas.

## RESUMEN CONCEPTUAL

Las enfermedades neurológicas de la infancia constituyen un reto profesional para el neuropediatra o el pediatra que atiende al niño. La historia clínica detallada y el examen neurológico son los pilares para enfocar el problema del paciente y llegar a un diagnóstico. El proceso diagnóstico se debe iniciar siempre con una cuidadosa anamnesis familiar y personal, que nos aportará datos de gran valor con el fin de orientar el paso siguiente, que es el examen físico, y por último finalizar con los exámenes complementarios necesarios de manera de intentar llegar al diagnóstico.

Frente a un problema neurológico, nunca deben faltar en una historia clínica los antecedentes familiares,

obstétricos y perinatológicos, la historia del desarrollo, las enfermedades o problemas preexistentes y, finalmente, la enfermedad actual o el motivo de consulta, que deben ser lo más detallados posible.

La historia clínica es una parte muy importante del abordaje de un niño con un problema neurológico. Determinará la conducta por seguir, condicionará el examen físico, los exámenes complementarios que se solicitarán y será de gran ayuda para el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico.

En todo este capítulo se enfatiza la importancia de una buena historia clínica para iniciar el proceso de diagnóstico en neuropediatría.

## CAPÍTULO

# 2 EXAMEN NEUROLÓGICO

JAUME CAMPISTOL

## INTRODUCCIÓN



El examen neurológico pretende determinar el estado funcional del sistema nervioso, confirmar la normalidad del examen, o bien intentar localizar la patología en la sustancia gris, la sustancia blanca, el cerebelo, los ganglios basales, la médula espinal o el sistema nervioso periférico, o si se trata de una afección difusa.<sup>1</sup>

El objetivo final de un examen neurológico elemental, pero sistemático, consiste en buscar la anomalía semiológica que oriente al diagnóstico de un proceso concreto y, si es necesario, su confirmación con los exámenes complementarios oportunos.

Tal como se analizó en el capítulo anterior, mediante la historia clínica se debería obtener una imagen real del problema neurológico que oriente hacia una posible hipótesis

diagnóstica y así poder valorar de una manera más adecuada todos los datos que ofrece el examen clínico.<sup>2</sup>



Cuando se llega al examen neurológico sin una idea clara preconcebida de lo que puede aquejar al paciente, es muy probable que no se arribe a una conclusión definitiva.

El examen neurológico es distinto en las diferentes edades. No es lo mismo explorar a un recién nacido pretérmino, a un lactante, a un niño o a un adolescente. Se debe tener presente que el examen neurológico del niño es muy distinto al del adulto, cuya riqueza semiológica es muy superior. El valor localizador de la semiología es mucho menor en el niño, y más aún en el recién nacido pretérmino.<sup>1,3</sup>



En primer lugar, el neuropediatra debe conocer, los parámetros normales del examen neurológico, las

variantes de la normalidad y el desarrollo del niño antes de determinar y dar valor a las anomalías que se puedan identificar.

En este capítulo no se tratarán el examen neurológico del feto y el recién nacido ni el desarrollo del lactante, ya que se revisarán en otros capítulos (véanse **caps. 3, Evaluación del desarrollo psicomotor** y **11, Tóxicos y embarazo**) porque constituyen elementos muy importantes que debe conocer el neuropediatra cuando lleva a cabo un examen en estas edades tempranas de la vida.

Hasta los 2 años, la valoración semiológica del niño se apoya, en gran medida, en la observación de la maduración y los hitos del desarrollo, pero al mismo tiempo se irán perfilando otros datos semiológicos que permitirán identificar las principales entidades neurológicas más comunes en la práctica diaria. Las grandes etapas de la maduración cognitiva y social, en especial hasta la edad escolar, y el perfeccionamiento del área motora en sus aspectos más finos son elementos muy importantes para considerar dentro de la metodología clínica y suponen, entre otros aspectos, el conocimiento de la maduración global del niño. En niños menores de 2 años es muy importante valorar el desarrollo psicomotor, conocer las señales de alerta y las variantes de la normalidad de los hitos del desarrollo (véase **cap. 3, Evaluación del desarrollo psicomotor**).



Además, el examen general pediátrico es indispensable, ya que algunos aspectos morfológicos pueden, en ocasiones, conducir al diagnóstico de un trastorno sindrómico.

Por ejemplo, la simple medición del perímetro craneal identifica un dato antropométrico de primer orden, dada la estrecha relación entre continente y contenido craneal (véase **cap. 25, Variaciones del perímetro cefálico**).<sup>14</sup> La detección de anomalías cutáneas (**fig. 2-1**) o de una visceromegalia —ya sea cardíaca, hepática o esplénica— es de primordial interés en el enfoque de procesos evolutivos más sistémicos (p. ej., síndromes neurocutáneos o enfermedades por depósito de sustancias). Los trastornos sensitivos y las anomalías asociadas constituyen también elementos semiológicos de gran valor en el planteo diagnóstico.

Antes de entrar en el análisis detallado del examen neurológico, es importante señalar que se debe disponer de tiempo para su realización y, a su vez, lograr un ambiente relajado durante la exploración para intentar obtener la mayor complicidad posible por parte de los padres y la colaboración del paciente, evitando forzar la situación o el llanto del niño, que limitará mucho la exploración. Disponer de algún muñeco o pelota para jugar e interactuar con el niño puede ser de gran utilidad.<sup>15</sup> Las exploraciones que requieran mayor manipulación o instrumental (reflejos, sensibilidad, examen del fondo de ojo, etc.) deberían dejarse para el final de la consulta. Mientras se los observa de manera discreta, los niños pequeños pueden permanecer en el suelo jugando y los mayores pueden dibujar en un



**Fig. 2-1.** Manchas acrómicas en forma de hoja de fresno en un paciente de 12 meses con complejo de esclerosis tuberosa. Véase también esta figura en **Láminas en color** al final del libro.

papel; también se podrá valorar el estado de alerta y la coherencia de las respuestas y el lenguaje mediante preguntas sencillas. Con esta simple observación es posible valorar su capacidad de audición, comprensión y respuesta, contacto, comportamiento, impulsividad, atención, concentración, si es capaz de permanecer sentado un tiempo, la respuesta a los requerimientos de los padres, además de la actitud de los padres hacia el niño y viceversa.<sup>12,6</sup>

Al mismo tiempo, se podrán valorar asimetrías, movimientos anormales, expresión y motilidad facial, entre otros (**fig. 2-2**). Todos estos datos observacionales tienen gran valor y pueden aportar mucha información para esclarecer el problema neurológico que es motivo de la consulta. La observación simple, pero atenta, es una parte muy importante del examen neurológico y siempre se la debe aplicar.

## EXAMEN NEUROLÓGICO



Se recomienda seguir siempre un mismo orden en el examen neurológico del niño (**cuadro 2-1**).<sup>7</sup>

Se deberá comenzar por la inspección externa del niño, que debe estar desnudo, si es pequeño, o bien permanecer solo con mínima ropa interior, si es mayor, a fin de determinar si existen dismorfias asociadas a determinados procesos neurológicos (discapacidad intelectual, trastorno del espectro autista [TEA], epilepsia, cefaleas o deterioro neurológico). Es muy importante también descartar la presencia de estigmas cutáneos (manchas acrómicas, pigmentadas, telangiectasias, nevos o angiomas) relacionados con síndromes neurocutáneos (véase **cap. 43, Epilepsia y síndromes epilépticos**) (**figs. 2-1, 2-3 y 2-4**).<sup>8</sup> La morfología facial determina el aspecto general de la cara y la mímica, la existencia de hipertelorismo, la configuración de los ojos, de los pabellones auriculares, de la nariz, y, en especial, de la base, la implantación del cabello y la forma de las cejas o de la mandíbula. Las estructuras labioglosopalatinas, entre las que se incluyen las encías y los dientes, pueden ofrecer datos importantes que orientarán a la búsqueda de determinados síndromes asociados a discapacidad intelectual y cromosopatías (deleciones, trisomías). No se debe pasar por alto la búsqueda de otras anomalías en el tórax,



**Fig. 2-2.** Facies miopática con debilidad facial y boca en acento circonflejo en un paciente de 12 años con distrofia miotónica de Steinert.

el abdomen, los genitales o los miembros que se asocian a síndromes neurológicos. La presencia de organomegalias puede orientar a una enfermedad lisosomal, entre otras. Se debe descartar, además, la presencia de anomalías car-



**Fig. 2-3.** Telangiectasias cutáneas en el pliegue del codo y la mano de un paciente de 14 años con ataxia-telangiectasia. Véase también esta figura en **Láminas en color** al final del libro.

díacas, respiratorias, renales, digestivas o multisistémicas asociadas a las manifestaciones neurológicas.

### Inspección del cráneo



La medición del perímetro craneal permite identificar tanto la macrocefalia ( $> 2$  desviaciones estándar [DE]) como la microcefalia ( $< 2$  DE).

Se debe conocer la curva de crecimiento del perímetro craneal para realizar la correlación con los demás datos antropométricos y el perímetro craneal de los progenitores. Existen períodos de aceleraciones y desaceleraciones transitorias del crecimiento del perímetro craneal. La macrocefalia puede indicar un problema neurológico y debe ser analizada en detalle, pero también puede tratarse de una variante de la normalidad. La microcefalia, por su parte, puede reflejar una craneosinostosis o un hipocrecimiento cerebral, y se deberá distinguir si se trata de una entidad congénita o adquirida (**fig. 2-5**). En la inspección del cráneo también se debe analizar el cabello, su disposición, la implantación y las anomalías propias que pueden asociarse a diferentes patologías neurológicas, como la enfermedad de Menkes (**fig. 2-6**), el síndrome de Waardenburg, la deficiencia de biotina, la aciduria arginosuccínica, el síndrome de Pollit, la neuropatía

#### CUADRO 2-1. ORDEN DEL EXAMEN NEUROLÓGICO

Examen general pediátrico
Signos vitales
Antropometría: peso, talla, perímetro craneal
Actividad espontánea en reposo
Actividad provocada
Desplazamientos y marcha libre
Examen dismorfológico
Examen de la piel y el cabello
Configuración del cráneo
Sistema motor
Signos cerebelosos
Examen de la columna
Examen de sensibilidad
Examen de los nervios craneales
Examen visual y auditivo
Examen del fondo de ojo
Evaluación del desarrollo, cognitiva y del lenguaje
Fenotipo conductual



**Fig. 2-4.** Angioma facial rojo vinoso que compromete, entre otros, el segundo ramo del V par izquierdo. Véase también esta figura en **Láminas en color** al final del libro.

tía de células axonales gigantes, el síndrome de Brachmann de Lange, cromosopatías, etcétera.

### Configuración del cráneo

Puede variar de un individuo a otro y no necesariamente constituir una patología. Sin embargo, debe descartarse cualquier forma de craneosinostosis. En caso de duda, la radiografía simple de cráneo, la ecografía, la TC tridimensional o con multidetector serán de ayuda. Son muy comunes las deformidades craneales posturales de los primeros meses de vida (plagiocefalia), las cuales suelen carecer de significado patológico y, por lo general, se corrigen con cambios posturales (véase **cap. 25, Variaciones del tamaño cerebral**). Con frecuencia se manifiestan en lactantes que duermen siempre en la misma posición y en aquellos que tienen macrocefalia, hipotónicos, poco estimulados o con tortícolis congénita.<sup>1,9</sup>

La inspección de las fontanelas tiene menor valor; sin embargo, su palpación permite conocer indirectamente si existe un aumento de la presión intracraneal (PIC) y, mediante la auscultación, es posible descartar la presencia de malformaciones vasculares de alto flujo. Suelen cerrarse pronto, excepto la bregmática, que lo hace entre los 14 y los 24 meses. En niños con macrocefalia, hipotiroidismo no tratado, algunas enfermedades metabólicas (peroxisomales) y en algunos síndromes neurológicos (síndrome de



**Fig. 2-5.** Microcefalia como primer signo de presentación de un problema neurológico.

microdeleción 1p36, síndrome de Down, disóstosis cleidocraneal) el cierre es más tardío. En niños con microcefalia congénita o adquirida o craneosinostosis, el cierre suele ser mucho más temprano. Es importante, pues, palpar todas las suturas y descartar el cierre temprano.<sup>1,3</sup>



**Fig. 2-6.** Alteraciones del cabello (plateado, ralo y quebradizo), con anomalías microscópicas propias, en un paciente de 5 meses con enfermedad de Menkes. Véase también esta figura en **Láminas en color** al final del libro.

SECCIÓN

# 2

---

## EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

---

SECCIÓN

2

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

**Coordinador:** *Jaume Campistol*

4 **Análisis bioquímicos** – 33

*Aida Ormazabal Herrero y Marcos Madruga-Garrido*

5 **Análisis del líquido cefalorraquídeo** – 41

*Eduardo López-Laso y Rafael Artuch*

6 **Neuroimágenes** – 49

*Jordi Muchart López*

7 **Estudios neurofisiológicos** – 76

*Itziar Alonso Colmenero y José David Siado Mosquera*

8 **Genoma humano y análisis genético** – 94

*Francesc Palau y Janet Hoenicka*

9 **Estudios neuropatológicos** – 112

*Fabiana J. Lubieniecki*

# 4 ANÁLISIS BIOQUÍMICOS

AIDA ORMAZABAL HERRERO Y MARCOS MADRUGA-GARRIDO

## INTRODUCCIÓN



La realización de análisis bioquímicos en la evaluación de los pacientes pediátricos con sospecha de algún trastorno o enfermedad de origen neurológico constituye un proceso de enorme importancia y responsabilidad en el abordaje diagnóstico de esos pacientes.

Por un lado, estos análisis pueden aproximar de forma muy certera el origen de los síntomas del paciente, que con frecuencia es genético, y orientar nuevos estudios que lo confirmen. Por otro lado, exigen una importante responsabilidad por parte de todos los profesionales que intervienen en la indicación, toma de muestras, transporte, almacenamiento y análisis de la prueba bioquímica, pues cualquier error en alguno de estos procesos puede conducir a confusión o retraso en la orientación diagnóstica de los pacientes.

Es frecuente que muchas de las pruebas bioquímicas realizadas a los pacientes sean normales o con alteraciones inespecíficas que no permiten una interpretación precisa de los hallazgos (p. ej., descenso de la cifra de hemoglobina).



Sin embargo, el hallazgo de determinadas alteraciones en algunas de las pruebas bioquímicas (p. ej., guanidinoacetato en orina o ceruloplasmina en sangre) puede ser altamente orientativo de algunas enfermedades (p. ej., déficit de creatina cerebral o enfermedad de Wilson), y se consideran "hallazgos guía" que habitualmente tendrán que ser confirmados con estudios enzimáticos o genéticos.

A pesar de la importancia de estos hallazgos, la búsqueda de alteraciones bioquímicas no dejará de ser una tarea complementaria que no podrá sustituir nunca la obtención de una anamnesis detallada y la realización una exploración física exhaustiva, que serán las que determinen realmente la indicación de las pruebas bioquímicas. Ante el hallazgo de determinados síntomas y signos, el pediatra o el neuropediatra deberá establecer un juicio clínico sobre la base del establecerá un diagnóstico diferencial que determinará la realización de pruebas bioquímicas específicas.



Es importante elegir adecuadamente no solo el análisis bioquímico que se solicitará, sino el tipo de muestra (sangre, plasma, suero, orina, LCR, etc.) en la que se deberá realizar, ya que existen alteraciones bioquímicas que pueden pasar desapercibidas si no se elige

correctamente esa muestra (p. ej., en la enfermedad de Hartnup, el análisis de aminoácidos en orina es altamente informativo, pero no así en plasma).

Dentro del proceso de análisis es importante tener en cuenta la fase preanalítica (solicitud del análisis, condiciones clínicas o de ayuno en las que se encuentra el paciente, extracción o recolección de la muestra, condiciones especiales para la toma de la muestra, manipulación, almacenamiento y transporte), ya que eso determinará la interpretación o fiabilidad del resultado. Son muchas las magnitudes que se verán afectadas si no se cumplen ciertas condiciones preanalíticas concretas (p. ej., una vez extraída una muestra para analizar el nivel de amonio, se recomienda introducirla en hielo y centrifugarla antes de los 15 minutos).



Es muy importante realizar los estudios bioquímicos antes de iniciar cualquier tipo de intervención o medicación (incluso fluidoterapia). También debe hacerse lo antes posible, ya que algunas anomalías, como la acidosis, son transitorias y en algunos errores innatos del metabolismo (EIM), cuando los estudios bioquímicos se realizan en un estadio avanzado, las anomalías no son específicas, como ocurre en las hiperamoniemias secundarias. Igualmente se debe procurar extraer todas las muestras en un mismo momento.

En el presente capítulo no se pretende recoger ni mencionar todas las pruebas bioquímicas en sangre u orina de todos los trastornos o enfermedades neuropediátricas (que se detallarán en los respectivos capítulos), sino orientar los tipos de pruebas que se deben solicitar según el grupo de enfermedades.

A pesar de tratarse de un capítulo de "Bioquímica" en neuropediatría, no hemos podido dejar de mencionar algunos biomarcadores (hematológicos o microbiológicos) que consideramos indispensables en la orientación analítica de pacientes con patología neurológica (coagulación, frotis de sangre periférica, PCR).

## ESTUDIOS BIOQUÍMICOS EN SANGRE

### Estudios bioquímicos inespecíficos

Se refiere al conjunto de estudios que pueden estar alterados en muchos tipos de patologías, con frecuencia

sistémicas, pero que en un determinado contexto ayudan en la orientación clínica del trastorno neurológico que presenta el paciente. Este grupo de análisis puede solicitarse en cualquier laboratorio de análisis clínicos y el resultado se tendrá de forma rápida.

- **Gasometría.** Se realiza para la determinación del equilibrio ácido-base, habitualmente en procesos metabólicos (acidosis láctica, acidosis metabólica en hipoxia neonatal, etc.), así como para la determinación específica de niveles de gases (p. ej.,  $p\text{CO}_2$ ) preferentemente en trastornos respiratorios. La determinación de gases debe realizarse con la mayor brevedad posible y en ningún caso debe efectuarse más de 30 minutos después de la extracción. Se debe extraer sangre arterial.<sup>1,2</sup>
- **Hemograma.** La determinación de las tres series (blanca, roja y plaquetas) complementa el estudio de biomarcadores específicos, y se encuentra característicamente alterada en varias patologías (p. ej., anemia de Pearson en procesos mitocondriales, trombocitopenia en enfermedades lisosomales y anemia megaloblástica en el metabolismo de la cobalamina).<sup>1,2</sup>
- **Iones y glucemia.** Aunque son inespecíficos, el estudio de iones o glucemia puede ser muy orientativo de la etiología del proceso neurológico del paciente. Así, un paciente con hipopotasemia puede orientar a un cuadro de parálisis periódica, o una hipoglucemia en un paciente con hipocetosis puede orientar a un trastorno de la betaoxidación de ácidos grasos.<sup>1,2</sup>
- **Creatinfosfocinasa o creatincinasa (CPK o CK).** Es un marcador inespecífico de daño muscular. Suele encontrarse muy elevado en procesos miopáticos específicos, como las distrofias musculares. No obstante, también se ha visto elevado en procesos inflamatorios (p. ej., polimiositis), metabólicos (p. ej., enfermedad de Pompe) y neurogénicos (p. ej., atrofia muscular espinal).<sup>3</sup> Hay que tener en cuenta que algunas situaciones pueden llevar a confusión, pues pueden provocar una elevación transitoria de la CPK. Así, una actividad física intensa, un traumatismo o la práctica de un electromiograma (EMG) pueden producir esta alteración transitoria de la CPK. De igual modo, el recién nacido suele tener la CPK elevada los primeros días siguientes al parto.
- **Perfil renal (creatinina, urea, ácido úrico).** Al margen de ser indicadores de la función renal, un hallazgo alterado del ácido úrico puede orientar a defectos en el metabolismo de las purinas.<sup>1,4</sup>
- **Perfil hepático (AST, ALT, GGT, bilirrubina).** Es indispensable en los procesos que acompañan la alteración de la función hepática. Se debe prestar especial atención a la elevación de la AST y la ALT en los procesos musculares de tipo distrófico (como en la distrofia muscular de Duchenne) y que, en ocasiones, llevan a una orientación de origen hepático, errores y retrasos en el diagnóstico.<sup>1</sup>
- **Estudios hormonales.** Las alteraciones hormonales relacionadas con las glándulas tiroideas, paratiroides o suprarrenales pueden ser causa de enfermedades con afectación neurológica y su determinación ayudará a la orientación clínica de estas patologías.<sup>1,2</sup>

- **Estudios de coagulación.** Suelen ser de gran importancia en el contexto de enfermedades o procesos vasculares del sistema nervioso (p. ej., alteraciones de factores de coagulación en los defectos congénitos de la glucosilación [CDG]).<sup>2</sup>

Otras determinaciones bioquímicas que se usan de forma habitual incluyen: **lactato deshidrogenasa** o LDH como marcador inespecífico de daño tisular; **ferritina sérica**, que además de indicar el nivel de los depósitos de hierro puede servir de reactante de fase aguda que indica un proceso inflamatorio agudo; **velocidad de sedimentación globular** o VSG y **proteína C reactiva** o PCR son los otros reactantes de fase aguda más empleados.<sup>1,2</sup>

## Estudios bioquímicos específicos

Se refiere al conjunto de estudios bioquímicos que son específicos de algún tipo de trastorno neuropediátrico y que pueden servir de guía para el diagnóstico etiológico final del proceso.

Debido a que algunos de estos análisis pueden no estar disponibles en todos los laboratorios, normalmente es necesario enviar las muestras a laboratorios de referencia por lo que el resultado puede demorarse. En estos casos, será indispensable conocer las condiciones preanalíticas, de almacenaje y envío de las muestras recomendadas por los laboratorios de referencia.

## Enfermedades del metabolismo intermediario

- **Lactato, piruvato.** La hiperlactacidemia puede ir asociada a acidosis (acidosis láctica) en diferentes procesos no neurológicos, como hipoxia, sepsis, paro cardiorrespiratorio, linfoma, diabetes mal controlada, pero también se asocia con errores innatos del metabolismo de los hidratos de carbono, como defectos de glucosa-6-fosfatasa, fructosa-1,6-difosfatasa, piruvato carboxilasa y piruvato deshidrogenasa, y es biomarcador de defectos del metabolismo energético mitocondrial. La relación lactato/piruvato es estable, a excepción de los defectos de la piruvato carboxilasa y los trastornos de la cadena respiratoria mitocondrial. La concentración de lactato está directamente relacionada con la disponibilidad de oxígeno, por lo cual se podría ver falsamente elevada si la extracción de la muestra ha sido dificultosa (p. ej., llanto del paciente o compresión del brazo). Es recomendable la extracción de sangre arterial. La muestra debe enviarse al laboratorio refrigerada en hielo hasta el momento del análisis.<sup>2,4</sup>
- **Amonio.** Es un producto altamente tóxico del metabolismo nitrogenado. Su determinación debe realizarse con carácter urgente para el diagnóstico y el seguimiento de patologías relacionadas con daño hepático grave, encefalopatía aguda, alteraciones de la conducta o la conciencia de un paciente, así como para el diagnóstico y el seguimiento de determinados EIM (p. ej., defectos del ciclo de la urea, acidemias orgánicas). Los valores de amonio pueden estar falsamente aumentados por diferentes procesos preanalíticos (hemólisis,

falta de refrigeración de la muestra una vez recolectada y un elevado tiempo de espera entre la extracción y el análisis), por lo que es fundamental un correcto manejo de la muestra por parte del laboratorio.<sup>1,24</sup> Asimismo, pueden aumentar de forma secundaria debido a tratamientos farmacológicos (valproato) o de manera transitoria en los recién nacidos.

- **Ácido úrico.** Es el producto final del catabolismo de las purinas. Su concentración puede ser alta o baja en función del defecto enzimático. Su determinación se complementa con el análisis de purinas y pirimidinas en orina.<sup>4,6</sup>
- **Carnitina y acilcarnitinas.** La carnitina es necesaria para el transporte de los ácidos grasos a través de la membrana mitocondrial para su oxidación. Se encontrarán niveles bajos en defectos primarios o secundarios a otras causas (nutricional, fallo hepático, malabsorción, etc.). Las acilcarnitinas son ésteres tóxicos de carnitina producidos durante el transporte y el metabolismo de los ácidos grasos y se producen niveles elevados en los defectos de la betaoxidación. Los programas de cribado neonatal ampliado se basan en la determinación de acilcarnitinas en sangre seca.<sup>4,6</sup>
- **Cuerpos cetónicos.** Se cuantificarán acetoacetato y beta-hidroxibutirato. Es importante su cuantificación en los estados de hipoglucemia, ya que permitirá diferenciar entre hipoglucemias cetósicas (formas benignas del lactante o en las glucogenosis [GSD, *glycogen-storage-diseases*]) y no cetósicas (defectos de la betaoxidación).<sup>24</sup>
- **Ácidos grasos libres (NEFA).** Su determinación tiene escasa utilidad clínica. Los valores se ven afectados por diversos factores, tanto fisiológicos (hormonas, embarazo, ayuno, ejercicio, tabaco) como externos (p. ej., el estrés derivado de la extracción de la muestra puede aumentar los niveles).<sup>2</sup>
- **Aminoácidos.** Se analiza un perfil con más de 20 aminoácidos que resulta muy informativo para el diagnóstico y el seguimiento de diferentes EIM (defectos del ciclo de la urea y otras aminoacidopatías). También se utilizan para el control del estado nutricional del paciente. En el **cuadro 4-1** se detallan las alteraciones de los principales aminoácidos asociados a enfermedades.<sup>4,6</sup>
- **Porfirinas.** Pueden acumularse alfa-aminolevulínico y porfobilinógeno, que son los causantes del daño neurológico.<sup>2</sup>

### Enfermedades del metabolismo de moléculas complejas

- **Oxisteroles.** Son productos provenientes de la oxidación del colesterol. Se analiza un perfil de oxisteroles que se encuentra alterado en la enfermedad de Niemann-Pick de tipo C con aumento de colestano-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -triol y 7-cetocolesterol, y disminución del 24-hidroxicolesterol.<sup>4,6,7</sup>
- **Quitotrioxidasa.** La actividad de esta enzima suele estar aumentada en diversas enfermedades lisosoma-

les, entre ellas la enfermedad de Gaucher, la enfermedad de Niemann-Pick de tipo A, B y C, la enfermedad de Morquio, la enfermedad de Sly, la leucodistrofia metacromática y la gangliosidosis GM2.<sup>4,6,7</sup>

- **Ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML).** Se encuentran alterados en las enfermedades peroxisomales. Para un estudio completo de la biogénesis y función del peroxisoma es necesario completar el estudio con el análisis de ácido fitánico, ácido pristánico y plasmalógenos. En el **cuadro 4-2** se detallan las principales alteraciones bioquímicas.<sup>4,6</sup>
- **Ácidos fitánico y pristánico.** El ácido fitánico es un ácido graso saturado que, a través de la alfaoxidación en los peroxisomas, da lugar al metabolito ácido pristánico. Están elevados en las enfermedades peroxisomales (véase **cuadro 4-2**).<sup>4,6</sup>
- **Plasmalógenos.** Son fosfolípidos que se encuentran descendidos en determinadas enfermedades peroxisomales (véase **cuadro 4-2**).<sup>4,6</sup>
- **Ácido pipercolico.** Se puede cuantificar de forma aislada o dentro del perfil de aminoácidos. Es un biomarcador que se encuentra elevado en el déficit de antiqutina (preferiblemente en el LCR, aunque también en el plasma y la orina) y en las enfermedades peroxisomales. La excreción urinaria es mayor en el recién nacido, por lo que es preferible su determinación en orina en estas edades y en sangre en el niño mayor.<sup>4,6,8</sup>
- **Alfa-amino-adípico semialdehído deshidrogenasa (AASA).** Se encuentra aumentado en el déficit de antiqutina tanto en el plasma como en el LCR y la orina.
- **Colesterol.** Aunque su alteración suele ser inespecífica, puede encontrarse alterado de forma característica en algunas enfermedades, como la ataxia con apraxia oculomotora de tipo 1.9.
- **Esteroles o metabolitos del colesterol (7-dehidrocolesterol y  $\beta$ -colestanol).** El  $\beta$ -colestanol es un producto intermedio en la síntesis de ácidos biliares a partir del colesterol y se encuentra elevado en la xantomatosis cerebrotendinosa. Se emplea como biomarcador, aunque no sirve de marcador pronóstico.<sup>10</sup> El 7-dehidro-colesterol es un metabolito de la vía de síntesis del colesterol y se encuentra alterado en el síndrome de Smith-Lemli-Opitz.<sup>4,6</sup>
- **Alfa-glucosidasa.** La actividad enzimática de la  $\alpha$ -glucosidasa se realiza ante la sospecha de enfermedad de Pompe (enfermedad lisosomal con alteración del perfil de oligosacáridos en orina). Esta actividad enzimática es una de las que aún se evalúa en la actualidad como primera aproximación bioquímica, ya que se han implementado métodos en sangre seca que facilitan la recolección de la muestra y complementan el estudio en orina.<sup>7</sup>
- **Frotis de sangre periférica.** La observación morfológica de los distintos tipos de células sanguíneas es altamente informativa en determinadas enfermedades de depósito (linfocitos vacuolados en mucopolisacaridosis, gangliosidosis, mucopolisacaridosis, enfermedad de Salla, enfermedad de Pompe) o en enfermedades relacionadas con neuroacantocitosis (acantocitos en la coreoacantocitosis, en el síndrome

**CUADRO 4-1.** PRINCIPALES DEFECTOS PRIMARIOS DEL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS Y SUS CORRESPONDIENTES ALTERACIONES BIOQUÍMICAS

	OTC	CPS	NAGS	Citrulinemia	Ac. argininsuccínico	Arginemia	LIP	Fenilcetonuria	Tirosinemia	Jarabe de arce (MSUD)	Cinasa AA ramificados	Déficit de serina	NKHG	Hartnup	Cof. Mollib + SsOX	Homocistinuria (CBS)	Antiquitina
Gln	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑									↑↑			
Cit	↓	↓	↓	↑↑	↑												
Orn							↑↑										
Arg	↓	↓	↓	↓	↓	↑↑	↑↑										
ASA					↑↑												
Ala														↑↑			
Gly													↑↑				
Ser												↓		↑↑			
Tyr									↑↑					↑↑			
Phe								↑↑						↑↑			
Val										↑↑	↓			↑↑			
Ile										↑↑	↓			↑↑			
Leu										↑↑	↓			↑↑			
Alle										↑↑							
Lys							↑↑										
Pip																	↑↑
Cys							↑↑										
Met																↑↑	
S-cys															↑↑		
Trp														↑↑			
Hcys																↑↑	

Gln: glutamina; Cit: citrulina; Orn: ornitina; Arg: arginina; ASA: ácido argininsuccínico; Ala: alanina; Gly: glicina; Ser: serina; Tyr: tirosina; Phe: fenilalanina; Val: valina; Ile: isoleucina; Leu: leucina; Alle: alloisoleucina; Lys: lisina; Pip: ácido pipercolico; Cys: cistina; Gly-pro: glicil-prolina; S-cys: sulfocisteína; Trp: triptófano; Hcys: homocisteína; Met: metionina.

OTC: deficiencia de ornitina transcarbamilasa; CPS: deficiencia de carbamil fosfato sintetasa; NAGS: deficiencia de N-acetilglutamato sintasa; LIP: lisinuria con intolerancia a proteínas; NKHG: hiperglicinemia no cetósica; Homocistinuria clásica por deficiencia de CBS cistationina beta-sintasa.

de McLeod o en la neurodegeneración asociada a la pantetonato-cinasa, [PKAN]). Este estudio debe realizarse en laboratorios de hematología.<sup>7</sup>

### Enfermedades por deficiencia de vitaminas u oligoelementos

Se han descrito efectos carenciales de determinados compuestos (vitaminas y oligoelementos) que pueden de-

berse a un defecto metabólico primario o a alteraciones secundarias (p. ej., dietas restringidas, procesos de malabsorción, inmadurez, etc.).

- Vitamina E. Una deficiencia de esta vitamina se observa en la ataxia por déficit de vitamina E (defecto primario del transportador de vitamina E), pero se puede encontrar de forma secundaria en pacientes de pretérmino, neonatos de bajo peso, fibrosis quística, enfermedad de Crohn, hepatopatía o insuficiencia pancreática.<sup>12</sup>

**CUADRO 4-2.** PRINCIPALES DEFECTOS PRIMARIOS DE LAS ENFERMEDADES PEROXISOMALES Y SUS CORRESPONDIENTES ALTERACIONES BIOQUÍMICAS

	Def. biogénesis (síndrome de Zellweger, adrenoleucodistrofia neonatal, enf. de Refsum infantil)	Condrodisplasia punctata rizomiélica	Adrenoleucodistrofia ligada al X	Enfermedad de Refsum	Deficiencia de acil-CoA oxidasa
AGCML	↑	N	↑	N	N
Ácido fitánico	N-↑	N-↑	N	↑	↑
Ácido pristánico	N-↑	N-↓	N	↓	↑
Plasmalógenos	N-↓	↓	N	N	N
Ácidos biliares	N-↑	N	N	N	↑
N: Normal					

- Vitamina B<sub>1</sub> (tiamina). Es una vitamina hidrosoluble que actúa como cofactor del metabolismo energético. Se han descrito cuatro defectos genéticos asociados al transporte (SLC19A2, SLC19A3 y SLC25A19) y metabolismo (TPK1) de la tiamina. El análisis de la tiamina libre y sus isoformas (tiamina monofosfato y tiamina difosfato) se realiza en sangre total y es normal para algunos de estos defectos. Es necesario el estudio en LCR para llegar al diagnóstico.<sup>5</sup>
- Vitamina B<sub>6</sub> (piridoxina). Es una vitamina hidrosoluble cuya forma activa, piridoxal fosfato, es cofactor de múltiples enzimas (entre ellos, varios del metabolismo de la dopamina y serotonina). Existen cuatro defectos primarios asociados al metabolismo de la vitamina B<sub>6</sub>: hipofosfatasa congénita (gen ALPL), convulsiones dependientes de piridoxal-fosfato (gen PNPO), epilepsia dependiente de piridoxina o déficit de antiquitina (ALDH7A1) e hiperprolinemia de tipo II (gen ALDH4A1). Bioquímicamente presentan perfiles muy dispares, y en algunos casos el estudio de piridoxal-fosfato en plasma no es informativo, por lo que hace falta complementarlo con el análisis en LCR para poder llegar al diagnóstico (convulsiones dependientes de piridoxal-fosfato y déficit de antiquitina).<sup>46</sup>
- Biotina. Es una vitamina que interviene en el metabolismo de los hidratos de carbono, grasas, aminoácidos y purinas. La biotinidasa es la enzima encargada del reciclaje de biotina, y un defecto en ella provocará un cuadro clínico neurológico grave. La cuantificación de la actividad enzimática de la biotinidasa es una técnica sencilla que ha sido incluida dentro de los programas de cribado neonatal.<sup>5</sup>
- Vitamina B<sub>9</sub> (folato). Es esencial para la síntesis de purinas y timidina y para el metabolismo de ciertos aminoácidos (serina, glicina, metionina y homocisteína). Se han descrito deficiencias asociadas a defectos nutricionales, aumento de la demanda, malabsorción, fármacos, defectos de transporte, metabolismo intracelular y otros. Para el diagnóstico de determinados defectos, es necesaria la cuantificación en LCR de 5-metiltetrahidrofolato.<sup>5</sup>
- Vitamina B<sub>12</sub> (cobalamina). Es una vitamina hidrosoluble crucial en la síntesis de ADN, catabolismo de los aminoácidos azufrados y otras reacciones metabólicas. Tiene dos formas activas, metilcobalamina y 5'-adenosilcobalamina, que actúan como cofactores en muchas reacciones enzimáticas. Su deficiencia está asociada a defectos nutricionales, de absorción, transporte y metabolismo intracelular (cerca de 30 entidades descritas). El diagnóstico diferencial incluye el análisis de homocisteína, metionina y ácido metilmalónico.<sup>45</sup>
- Elementos traza y oligoelementos (cobre, cobalto, manganeso, flúor, hierro, selenio, yodo, níquel, cinc y molibdeno). Son elementos que están presentes en cantidades muy pequeñas, pero sin los cuales la vida no sería posible. Existen alteraciones asociadas a estados tanto carenciales como de acumulación de estos elementos, cuyo origen puede ser secundario (p. ej., dietas restringidas en proteínas) o primario (p. ej., aumento de manganeso en sangre en pacientes con mutaciones en el gen SLC30A10). La extracción de sangre debe realizarse en tubos especiales libres de metales para evitar la contaminación.<sup>11</sup>
- Ceruloplasmina. Es una α<sub>2</sub>-glucoproteína que se sintetiza principalmente en el hígado en forma de apoproteína. Se encuentra disminuida en la enfermedad de Wilson (se ha descrito algún paciente con valores normales) y en la enfermedad de Menkes, aunque también

puede estar deficiente si se asocia a malabsorción, síndromes nefróticos o hepatopatías graves.<sup>12</sup>

## Intoxicaciones

La determinación de tóxicos en sangre en la edad pediátrica se suele realizar con mayor frecuencia en las unidades de urgencias pediátricas. Una anamnesis detallada y un cuadro clínico sugestivo orientan a la determinación de tóxicos como causantes de la sintomatología del paciente, siendo la alteración del nivel de conciencia aguda uno de los principales síntomas de sospecha de intoxicación. Esta intoxicación puede tener un origen accidental, un origen iatrogénico, o bien se ha producido de forma deliberada por el propio paciente (con un objetivo autolítico o consumo recreativo) o un adulto, como ocurre en el síndrome de Munchausen.<sup>12</sup>

En ocasiones, la determinación en orina de los posibles tóxicos será más rápida y de elección ante la sospecha y posible abordaje terapéutico; pero en muchas ocasiones, dada la posible judicialización del caso de intoxicación, se recomienda conservar muestras del paciente en fase aguda. Igualmente, se podrán emplear otras muestras, como la determinación de alcohol en aire espirado o la determinación de cocaína en pelo para casos de uso prolongado.<sup>12</sup>

En caso de intoxicación iatrogénica (con frecuencia con benzodiazepinas o anticonvulsivos), la historia clínica facilitará el tipo de medicación que haya podido ingerir, y es importante identificar la hora de la posible ingesta para concretar si se encuentra en la fase pico o en la valle de la curva de concentración, siendo preferible la determinación en la fase de pico para las intoxicaciones, y en la fase valle para la monitorización de niveles en tratamiento regular del paciente.<sup>13</sup> Se recomienda, además, no emplear para la recolección un tubo que contenga anticoagulante, pues podría modificar la concentración del fármaco, especialmente en caso de anticonvulsivos.<sup>13</sup>

Por otro lado, dado que el tóxico puede provocar alteraciones metabólicas y cuadros clínicos susceptibles de tratamiento, se recomienda la determinación en el mismo momento de gasometría, bioquímica sanguínea con iones, glucosa, urea, creatinina, transaminasas, determinación de amonio, plomo y estudio de coagulación.<sup>14</sup>

## Enfermedades infecciosas

Las infecciones del SNC son una causa importante de morbilidad y mortalidad en la infancia.

La etiología infecciosa puede variar desde procesos virales, como citomegalovirus (CMV); bacterias, como *Streptococcus pneumoniae*; hongos, como *Candida albicans*; o parásitos, como *Plasmodium falciparum*.

Para la determinación etiológica tras la sospecha clínica, y en ocasiones la radiológica, son necesarias pruebas en sangre que incluyan cultivos, PCR (reacción en cadena de la polimerasa) o la determinación de anticuerpos específicos frente al germen.

En el caso del CMV congénito, la determinación de PCR para CMV en la sangre extraída para la prueba del talón

en el cribado del recién nacido puede ser de gran utilidad, especialmente en casos de sospecha luego de varios meses o años de vida.

Habitualmente, en casos de infección del SNC suelen tener mayor especificidad y sensibilidad las determinaciones realizadas directamente en muestras de LCR.

En casos de botulismo, se recomienda la detección de la toxina de *Clostridium botulinum* en muestras de heces, ya que la toxina se detecta en suero en un escaso porcentaje de casos.

## Enfermedades autoinmunes

El grupo de enfermedades autoinmunes con sintomatología neurológica es muy amplio. Son enfermedades que afectan a determinadas estructuras del SNC (incluso los vasos sanguíneos) o el SNP, pero, al ser enfermedades sistémicas, con frecuencia afectan a otros órganos, por lo que la bioquímica en sangre debe ir orientada no solo a marcadores serológicos específicos, sino también a la búsqueda de otros hallazgos como alteraciones de la serie roja, blanca o plaquetas, inmunoglobulinas, alteraciones hepáticas, renales, tiroideas, etc., y que con frecuencia acompañan la sintomatología neurológica.

Entre las determinaciones de anticuerpos más frecuentes están:

- Anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti-ADN y anticuerpos anti-Sm para el estudio de manifestaciones neurológicas del lupus eritematoso sistémico.
- Anticuerpos antifosfolípidicos (anticardiolipina y anticoagulante lúpico) para el lupus eritematoso sistémico y los síndromes antifosfolípidicos.
- ASLO (anticuerpo antiestreptolisina O) y anti-DNasaB para la corea de Sydenham como manifestación de fiebre reumática.
- Anticuerpos antitransglutaminasa tisular, antiendomiso y antipeptidos de gliadina desaminasa para el estudio de síntomas neurológicos de la enfermedad celíaca.
- Anticuerpos antineuronales específicos. La presencia de autoanticuerpos específicos frente a componentes de la neurona es específica de algunas encefalitis autoinmunitarias:
  - Anticuerpos antineuronales intracelulares (anti-HU, anti-Yo, anti-CRMP5, etc.) que causan cuadros como la encefalitis límbica, el síndrome de opsoclonus-mioclonus, la encefalomiелitis progresiva y la ataxia cerebelosa.
  - Anticuerpos antineuronales de superficie y receptores sinápticos frente a NMDAR, LGI1, CASPR2, GABAa, AMPAR, mGluR5, que causan encefalitis autoinmunitarias con características específicas de cada uno de los cuadros.
- Anticuerpos anti-MOG y anti-AQP4 para enfermedades desmielinizantes del SNC.
- Anticuerpos antigangliósidos para formas del síndrome de Guillain-Barré, como anti-GQ1b (síndrome de Miller Fisher) o anticuerpos contra GM1,

GM1b, GD1a, GalNAc-GD1a (neuropatía axonal motora aguda).

- Anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (TPO) para la encefalopatía de Hashimoto.
- Anticuerpos antirreceptor de acetilcolina o anticuerpos anti-MuSK para la miastenia grave (MG).

## Otras

Entre las determinaciones bioquímicas en sangre existen algunas otras que se deben resaltar por su importancia en la orientación diagnóstica del cuadro clínico del paciente:

- Alfa-fetoproteína (AFP). Es un biomarcador de algunas ataxias, como la ataxia-telangiectasia o la ataxia con apraxia oculomotora de tipo 2 (no la de tipo 1).<sup>9</sup>
- Transferrina deficiente en hidratos de carbono. Marcador de los defectos congénitos de la N-glucosilación de proteínas. El perfil de las distintas isoformas de la transferrina es altamente informativo en la mayoría de los pacientes con la N-glucosilación alterada, aunque se han descrito pacientes sin alteraciones bioquímicas. No obstante, puede alterarse de forma secundaria en otras patologías (galactosemia, intolerancia a la fructosa, sepsis, hepatopatía o inmadurez). Existen dos tipos de perfiles bioquímicos alterados, de tipo I (aumento de la di-sialotransferrina y a-sialotransferrina) y de tipo II. Hay más de 70 defectos genéticos asociados a este grupo de enfermedades, por lo que es necesario el estudio genético para llegar al diagnóstico definitivo.<sup>4,6</sup>
- Enolasa neuroespecífica. Es un marcador inespecífico de daño cerebral que suele encontrarse elevado en algunos procesos, como el neuroblastoma, y es orientativo en búsqueda etiológica del síndrome de opsoclonus-mioclonus.

Pruebas específicas para el estudio de factores de riesgo de accidentes (ataques) cerebrovasculares (ACV): factor V de Leiden, G20210 del factor II (gen de la protrombina), homocisteína, antitrombina, proteína C y proteína S, anticuerpos antifosfolipídicos o la actividad catalítica de la adenosina desaminasa 2 (ADA2), o bien estudio del gen ADA2.

- Galactosa 1-fosfato. El estudio de esta actividad enzimática para el diagnóstico de la galactosemia clásica se realiza en los eritrocitos, lo que implica un pretratamiento de la muestra que debe realizarse en el momento de la extracción.<sup>5</sup>

## ESTUDIOS BIOQUÍMICOS EN ORINA

### Estudios bioquímicos inespecíficos

- Cualidades físicas. Olor, color, claridad y densidad. A pesar de que las nuevas tecnologías y los análisis cuantitativos de biomarcadores han dejado en desuso la descripción de estas cualidades, no hay

que olvidar que pueden ser altamente informativas (p. ej., alcaptonuria, orina de color negro, o la enfermedad de orina con olor a jarabe de arce [MSUD]).<sup>1,2</sup>

- Tira reactiva. Proporciona una medida semicuantitativa rápida de las características de la orina (sangre, esterasa leucocitaria, nitritos, albúmina, pH, densidad y glucosa).<sup>1,2</sup>
- Examen microscópico. Ayuda a interpretar los hallazgos de la tira reactiva, lo que permite la visualización de células: hematíes, leucocitos, cristales, bacterias y cilindros, que pueden orientar a un diagnóstico clínico.<sup>1,2</sup>
- Ácido úrico. Es el producto final del catabolismo de las purinas. Puede estar aumentado o disminuido en los distintos defectos del metabolismo de purinas.<sup>2</sup>
- Cuerpos cetónicos. Se mide mediante una tira reactiva y de forma semicuantitativa la presencia de cuerpos cetónicos en la orina.<sup>1,2</sup>

### Estudios bioquímicos específicos

- Sulfitest. Es un método sencillo mediante tira reactiva para la detección de sulfitos en orina. Debe realizarse en orina fresca, ya que, cuando esta se congela, varias veces los sulfitos se degradan. Permite la orientación diagnóstica hacia un déficit de sulfito oxidasa o déficit de cofactor de molibdeno.<sup>6</sup>
- Cuerpos reductores. Es una sencilla técnica colorimétrica que detecta la presencia de azúcares reductores en orina. Es rápida y sencilla, y se utiliza para el diagnóstico de galactosemia, aunque se pueden encontrar falsos positivos debido a la presencia de otros azúcares en orina (diabetes mellitus). También hay que tener en cuenta a la hora de la recolección de la muestra si el paciente está con dieta libre de lactosa, ya que puede producir falsos negativos.<sup>6</sup>
- Ácidos orgánicos. El perfil de ácidos orgánicos en orina permite el diagnóstico de acidurias orgánicas, defectos de la betaoxidación y otras enfermedades del metabolismo intermediario. Es una técnica semicuantitativa a través de la cual se pueden identificar más de 250 compuestos, por lo que requiere la interpretación por parte de personal experto. La toma de la muestra es un punto clave, ya que hay determinadas alteraciones bioquímicas que solo se detectan en el momento de la descompensación clínica. Dependiendo del laboratorio de referencia, se puede requerir una muestra única de orina fresca, o bien una muestra de orina congelada de 12 horas.<sup>4,6</sup>
- Aminoácidos en orina. El perfil de más de 20 aminoácidos en orina complementa los resultados del plasma. Existen alteraciones que solo se ven en la orina, como cistinuria-lisinuria, lisinuria con intolerancia a proteínas y la enfermedad de Hartnup (véase cuadro 4-1).<sup>4,6</sup>
- Purinas y pirimidinas. Son alteraciones del metabolismo de los nucleótidos que dan lugar a un grupo complejo y heterogéneo de enfermedades tanto con manifestaciones clínicas como bioquímicas (cuadro 4-3).<sup>4,6</sup>

**CUADRO 4-3.** PRINCIPALES DEFECTOS PRIMARIOS DE LAS PIRIMIDINAS Y PURINAS, Y SUS CORRESPONDIENTES ALTERACIONES BIOQUÍMICAS

Pirimidinas	Aciduria orótica (UMPS)	Def. TP	Def. DPD	Def. DPH	Def. bUPasa
Orótico	↑↑↑				
Orotidina	↑↑				
Uracilo			↑↑	↑	
DihidroU				↑↑	↑
Timina			↑↑	↑	
DihidroT				↑↑	↑
Timidina		↑↑			
βUP					↑↑
βUIB					↑↑

DihidroU: dihidrouracilo; DihidroT: dihidrotimina; βUP: beta-ureido propiónico, βUIB: beta-ureido isobutírico.

Def. TP: deficiencia de timidina fosforilasa; Def. DPD: deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa; Def. DPH: deficiencia de dihidropirimidinas; Def. βUPasa: deficiencia de beta-ureido propionasa.

Purinas	Def. ADSL	Def. ATIC	Def. ADA1	Def. PNP	Def XOD/CoMo	Def. HPRT
Úrico				↓↓	↓↓	↑↑
Hipoxantina					↑	↑↑
Xantina					↑↑	↑↑
Adenosina			↑↑			
Inosina				↑↑		
Desoxiinosina				↑		
Guanosina				↑↑		
Desoxiguanosina				↑		
Adenina						
2,8-DHA						
S-Ado	↑↑	↑				
SAICAr	↑	↑				
AICAR		↑↑				

Def. ADSL: deficiencia de adenilsuccinato liasa; Def. ATIC: 5-amino-4-imidazolcarboxamida ribosiduria; Deficiencia de APRT: adenina fosforribosiltransferasa; Def ADA: deficiencia de adenosina desaminasa; Def. PNP: purina nucleósido fosforilasa; Def. XOD/CoMo: deficiencia de xantina oxidasa/cofactor de molibdeno; Def. HPRT: deficiencia de hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa.

- Acido siálico. Es un monosacárido cuya acumulación confirma la enfermedad de Salla.<sup>7</sup>
- Oligosacáridos. El análisis de un perfil de oligosacáridos permite el diagnóstico de diversas enfermedades de depósito lisosomal (alfa-fucosidosis, galactosialidosis, mannosidosis a y b, enfermedad de Schindler, sialidosis, gangliosidosis GM1, GSD).<sup>6,7</sup>
- Mucopolisacáridos. Se suele realizar un cribado de glucosaminoglucanos totales que aporta ele-

vada sensibilidad, pero baja especificidad. Una vez que se dispone de un resultado alterado, se realiza una tipificación de esos glucosaminoglucanos (técnica que está quedando en desuso con la incorporación de la secuenciación masiva a la práctica clínica).<sup>6,7</sup>

- Cobre. El aumento de la excreción de cobre es característico de la enfermedad de Wilson. En la enfermedad de Menkes su excreción se encontrará

disminuida. Es indispensable que el análisis se realice en orina de 24 horas.<sup>2</sup>

- Guanidinoacetato y relación creatina/creatinina. Se han descrito tres defectos genéticos de la síntesis y transporte de creatina (genes AGAT, GAMT y SL-C6A8). La cuantificación de la excreción de guanidinoacetato y la relación creatina/creatinina permite realizar el diagnóstico diferencial entre ellos. El cribado de estas enfermedades se realiza en orina, pero como pueden verse alterados por las proteínas de la dieta, puede cuantificarse el guanidinoacetato en plasma para la confirmación de los defectos de síntesis (deficiencia de arginina-glicina-amidinotransferasa [AGAT] y deficiencia de guanidinoacetato metiltransferasa [GAMT]).<sup>4,6</sup>
- Porphirinas. El estudio de porfirinas en orina incluye la determinación de porfobilinógeno, ácido delta-aminolevulínico, porfirinas totales y separación de isómeros. Para realizar el diagnóstico se recomienda el estudio simultáneo de orina, plasma y heces.<sup>2</sup>
- Ácido orótico. Se puede cuantificar de forma aislada o dentro del perfil de ácidos orgánicos. Se encuentra aumentado en la aciduria orótica primaria y en algu-

nos defectos del ciclo de la urea (deficiencia de ornitina transcarbamilasa [OTC], citrulinemia, acidemia argininsuccínica).<sup>4,6</sup>

- Pterinas. La cuantificación de pterinas en orina forma parte del diagnóstico diferencial de la fenilcetonuria (se incluye dentro del cribado neonatal), ya que existen cuatro defectos de la síntesis y reciclaje de la tetrahidrobiopterina (BH4) que cursan con hiperfenilalaninemia.<sup>4,6</sup>
- Catecolaminas: adrenalina (epinefrina), noradrenalina (norepinefrina), dopamina y metanefrinas (normetanefrina, metanefrinas fraccionadas y metanefrinas libres). Ante la sospecha de feocromocitoma, debe recogerse orina de 24 horas.<sup>2</sup>
- Tóxicos en orina. La determinación de tóxicos en orina suele ser habitual en los servicios de urgencias. Se realiza en muestras de orina fresca y para la búsqueda de tóxicos que se hayan consumido o ingerido en los días previos. Se suelen emplear kits para la determinación simultánea de varios tóxicos, con frecuencia benzodiazepinas, opiáceos, metadona, cocaína, anfetaminas, cannabis, barbitúricos y antidepresivos tricíclicos.<sup>2</sup>

## RESUMEN CONCEPTUAL

En el presente capítulo se repasaron las principales determinaciones bioquímicas de sangre y orina que se emplean en el estudio de las enfermedades o trastornos neuropediátricos. Se analizaron aquellas determinaciones no específicas de cualquier trastorno, pero que pueden orientar al diagnóstico final, y aquellas que son específicas o altamente sugestivas de

algún trastorno o enfermedad neuropediátrica determinada. Se revisaron las condiciones de recolección o conservación de las muestras de sangre y orina de aquellas determinaciones que, por su especificidad, lo requieren. Se incluyeron cuadros orientativos para el diagnóstico ante hallazgos de algunas de las determinaciones específicas.

## CAPÍTULO

# 5 ANÁLISIS DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

EDUARDO LÓPEZ-LASO Y RAFAEL ARTUCH

## INTRODUCCIÓN

En la pasada década, los avances tecnológicos han marcado el descubrimiento de nuevas enfermedades y, por tanto, de nuevos biomarcadores para su diagnóstico y posterior seguimiento. Dentro de la investigación desarrollada en biomarcadores (proteómica, metabolómica), es importante considerar no solo qué moléculas se quieren analizar, sino dónde serán analizadas. Esta reflexión, que parece obvia, alcanza todo su sentido cuando se estudia el

líquido cefalorraquídeo (LCR), ya que presenta una serie de peculiaridades anatómicas y fisiológicas que hacen que su análisis pueda aportar un valor esencial en el proceso de diagnóstico e investigación de un número creciente de enfermedades neurológicas.



El análisis del LCR tiene un papel importante en la evaluación clínica de pacientes afectados por enfermedades del sistema nervioso central (SNC) y sistema nervioso periférico (SNP) debido a que cada proceso

patológico puede conducir a la aparición de moléculas más o menos específicas de la enfermedad en el LCR, y esto puede ser más informativo que la presencia de biomarcadores en otros líquidos corporales, como la sangre o la orina.

Si bien las alteraciones en el LCR pueden encontrarse en muchos de los procesos patológicos del SNC, es necesario tener presente que será más frecuente que los procesos patogénicos del cerebro se reflejen en el LCR si se localizan próximos a su espacio y menos si están situados en áreas cerebrales más remotas.<sup>1</sup> En este capítulo se revisará la fisiología del LCR y los diferentes biomarcadores disponibles, y se describirán aspectos generales de las indicaciones clínicas de su estudio en el ámbito neuropediátrico y aspectos prácticos de laboratorio en relación con el manejo de la muestra, la interpretación de los resultados y las diferentes aproximaciones técnicas para un análisis adecuado.

## GENERACIÓN, FUNCIONES Y HOMEOSTASIS DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO. ASPECTOS ANATÓMICOS Y FISIOLÓGICOS

Para comprender mejor ciertos aspectos fisiológicos propios del LCR, es importante revisar primero los aspectos anatómicos tanto en la generación, circulación y eliminación como en su potencial relación con diferentes áreas cerebrales (fig. 5-1).

 El SNC está formado por estructuras que están separadas de la circulación sistémica por las barreras hematoencefálica (BHE) y hematorraquídea (BHR).

El LCR se genera principalmente en la BHR, mayormente en el plexo coroideo.<sup>1</sup> Se estima que el resto (aproximadamente un 20%) se genera a través del epitelio que recubre los espacios ventriculares y extracelulares del SNC. El espacio que contiene el LCR comprende los ventrículos intra-

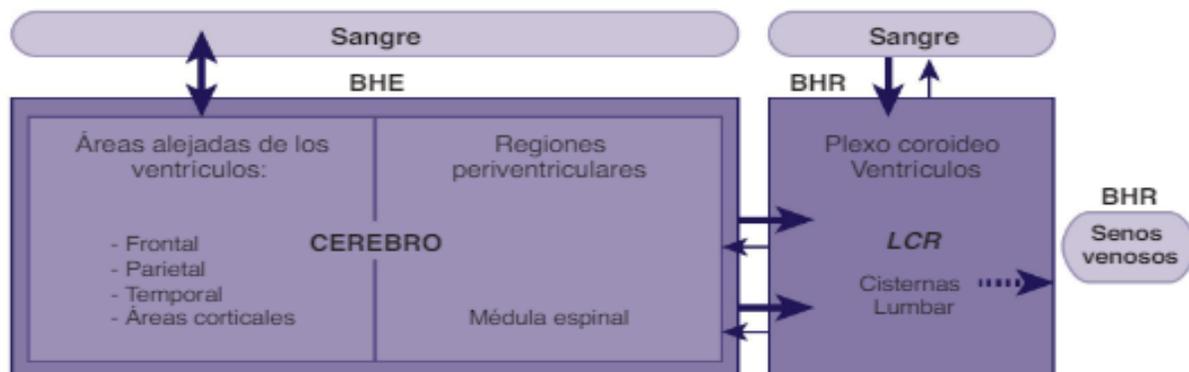
cerebrales, los espacios espinal y subaracnoideo y el canal raquídeo. El volumen total de LCR depende de la edad; se estima que en los adultos es de alrededor de 125 mL.<sup>1</sup>

Las BHE y BHR separan el SNC de la circulación sistémica y cumplen funciones especiales que no se revisarán de forma exhaustiva en este capítulo (hay excelentes revisiones que profundizan en estos aspectos<sup>1</sup>). Ambas barreras son esenciales para la protección y nutrición del SNC, por lo que no son impermeables, si bien la mayoría de las moléculas que las atraviesan en ambos sentidos lo hacen siguiendo estrictos sistemas de regulación y transporte. A la lista de transportadores específicos que regulan el paso de ciertas moléculas de tamaño pequeño, se añaden macromoléculas y células que también atraviesan ambas barreras. En cualquier caso, las BHE y BHR son diferentes desde el punto de vista anatómico y funcional, y permiten el intercambio de moléculas específicas entre el SNC y la circulación sistémica de forma bidireccional. Como se ha comentado anteriormente, la BHR es la responsable de la generación de la mayor parte de LCR, gracias a una estructura anatómica especial y a la presencia de determinadas proteínas, como las acuaporinas, que son esenciales en este proceso.

Respecto de los aspectos fisiológicos, el LCR protege al SNC de diferentes maneras, las cuales se han relacionado con la homeostasis metabólica, el aporte de nutrientes, la regulación de la presión intracraneal, o su función como sistema linfático cerebral, entre otras.<sup>1</sup> Algunas de estas funciones fisiológicas que se están investigando aportan nuevas evidencias de la función clave que pueden desempeñar algunos metabolitos en la regulación del metabolismo cerebral.

Una vez generado, el LCR circula en sentido rostrocaudal, desde los ventrículos a los espacios subaracnoideos, donde es eliminado por sistemas linfáticos y venosos. Se ha postulado que el LCR se renueva completamente entre 3-5 veces por día.<sup>1</sup>

 El paso de las moléculas a través de las BHE y BHR se produce a través de mecanismos altamente regulados y selectivos, e incluyen difusión pasiva, transporte facilitado y transporte activo dependiente de energía.



**Fig. 5-1.** Representación esquemática de los diferentes compartimentos del SNC en relación con la generación y comunicación con el LCR, principalmente, por medio de las BHE y BHR.

Como se ha comentado anteriormente, la acuaporina-4 tiene un papel crucial en la regulación del índice y la circulación del LCR, de la homeostasis del potasio y de la absorción del líquido intersticial.

Respecto del tipo de moléculas que pueden atravesar las BHE y BHR, se ha demostrado que las moléculas lipofílicas de tamaño pequeño (< 500 Kda) atravesarían por difusión pasiva con cierta facilidad, mientras que los lípidos de mayor tamaño presentarían mayores dificultades. Las moléculas hidrofílicas en general (glucosa y vitaminas, como el folato) necesitan transportadores específicos localizados en ambas barreras. No obstante, se ha demostrado también que las moléculas hidrofílicas de gran tamaño, e incluso células, pueden atravesar ambas barreras.<sup>1</sup> Por último, algunas moléculas muestran una alta selectividad por una de las dos barreras, como el folato, cuyo transportador específico FOLR1 se expresa mayoritariamente en el plexo coroideo y no en la BHE.

## BIOMARCADORES EN EL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

Como se ha comentado anteriormente, en este capítulo se revisarán aspectos prácticos y generales, tanto clínicos como de laboratorio, respecto del estudio de diferentes biomarcadores en el LCR. En el cuadro 5-1 se resumen las principales indicaciones clínicas para realizar una punción lumbar (PL) y estudiar el LCR, los principales biomarcadores que se pueden investigar y las enfermedades relacionadas.

### ¿Cuándo se debe plantear la realización de una punción lumbar para el estudio del líquido cefalorraquídeo?

El estudio del LCR debe considerarse ante diferentes situaciones clínicas:

- Posibilidad de un proceso infeccioso o inmunomediado que afecte al SNC o SNP. Por ejemplo: meningitis, encefalitis primarias, encefalomielitis diseminada aguda (EDA), síndrome de Guillain-Barré (SGB), esclerosis múltiple (EM), síndromes clínicos aislados y otras enfermedades desmielinizantes.
- Posibilidad de una enfermedad metabólica hereditaria que se manifieste con alteraciones en la bioquímica del LCR. Por ejemplo: enfermedades mitocondriales, deficiencia de transportador de glucosa GLUT-1, enfermedades de los aminoácidos, errores innatos del metabolismo de los neurotransmisores (NT) y de las pterinas, defectos del transporte de vitaminas y enfermedades que afectan a la sustancia blanca central o periférica.
- Sospecha de un síndrome de pseudotumor cerebral o de una hemorragia subaracnoidea, para la medición de la presión intracraneal (PIC) y para la realización de un estudio citoquímico del LCR.

- Posibilidad de una neoplasia del SNC: el estudio del LCR no es generalmente esencial, salvo para aquellos tumores que pueden presentar diseminación leptomeningea, en cuyo caso la citología es necesaria para la estadificación y ante la posibilidad de una enfermedad hematológica. El estudio de marcadores bioquímicos en el LCR se utiliza en la valoración de los tumores de células germinales (gonadotropina coriónica humana y alfa-fetoproteína [AFP]). La realización de una PL ante la sospecha clínica de una masa intracraneal debe realizarse siempre después de un estudio de neuroimagen craneal y teniendo en cuenta las posibles contraindicaciones de esta técnica. Entre otras contraindicaciones importantes de la PL se destacan: 1) la sospecha de neoplasia intrarraquídea o edema medular (situaciones que pueden originar un bloqueo subaracnoideo espinal); 2) la presencia de una coagulopatía grave, clínica o analítica (recuento plaquetario inferior a 40 000 o tiempo de protrombina inferior al 50% del control); 3) inestabilidad hemodinámica; 4) infección local en el área de punción; 5) lesión espinal.

### ¿Cómo se practica la punción lumbar?

La forma habitual de obtención de muestras de LCR es a través de una PL. Este procedimiento, que se considera invasivo, puede ocasionar molestias para el paciente en el 1 al 36% de los casos.<sup>2</sup> La complicación más común es la cefalea pospunción. Otras complicaciones menos frecuentes son las infecciones, los hematomas locales, el dolor y las molestias a nivel local. La cefalea pospunción suele comenzar en los primeros dos días siguientes a la PL, pero rara vez inmediatamente después. Es característico que empeore con la bipedestación y los movimientos de la cabeza, y su intensidad es moderada a grave. Se considera que esto se debe a una bajada de presión intracraneal ocasionada por la extracción de volumen y, en ocasiones, a la presencia de una fístula de LCR iatrogénica a nivel local. Son factores de riesgo para su desarrollo el empleo de agujas más grandes (superiores a 22 G) y biseladas (frente a las atraumáticas de tipo Quincke) y la extracción activa de LCR mediante jeringa, así como la realización de más de cuatro intentos de punción.<sup>3</sup> La profundidad de introducción de la aguja depende de la superficie corporal y puede estimarse con la siguiente fórmula: penetración de la aguja (cm) = 0,77 + (2,56 × superficie corporal en m<sup>2</sup>). En adultos se considera que la extracción de hasta 30 mL de LCR es bien tolerada y segura. La PL se realiza con el paciente colocado en decúbito lateral y localizando los espacios intervertebrales L3-L5. Puede ser preciso sedar al paciente no colaborador para evitar el llanto y la agitación, pues esto incrementa el riesgo de complicaciones y dificulta la medición de la presión intracraneal durante el procedimiento, algo de especial importancia si se está ante la sospecha de un síndrome de pseudotumor cerebral. Es recomendable que el paciente esté en ayunas durante al menos las 6 horas previas al procedimiento por la posibilidad de tener que actuar sobre su vía aérea. Deben obtenerse previamente suero y plasma para estudios bioquímicos

**CUADRO 5-1.** PRINCIPALES INDICACIONES CLÍNICAS PARA LA PRÁCTICA DE UNA PUNCIÓN LUMBAR, JUNTO CON LOS BIOMARCADORES POR ANALIZAR Y LAS ENFERMEDADES ASOCIADAS

Indicación clínica	Biomarcadores en el LCR	Enfermedades
Sospecha de enfermedad desmielinizante (diagnóstico)	Bandas oligoclonales e índice IgG	Esclerosis múltiple (95% de positividad de bandas IgG), neuromielitis óptica, síndrome clínico aislado (la presencia de bandas IgG implica mayor riesgo de evolución a esclerosis múltiple). Un índice IgG elevado (> 0,7) apoya el diagnóstico de esclerosis múltiple
Sospecha de neuromielitis óptica (diagnóstico)	Anticuerpos antiacuaporina-4 (AQP4) <sup>†</sup>	Neuromielitis óptica (AQP4-IgG presentes en el 75-90% de pacientes con neuromielitis óptica y prácticamente ausentes en la esclerosis múltiple)
Sospecha de infección del SNC	Citoquímica, tinción de Gram, cultivos, técnicas de detección de antígenos bacterianos (aglutinación látex), serologías, PCR, medición de presión de apertura	Infecciones víricas, bacterianas, por micobacterias, parásitos y hongos
Sospecha de SGB y otras formas de su espectro	Disociación albúmino-citológica, índice albúmina LCR/suero, anticuerpos antigangliósidos	SGB y sus variantes, SMF y ETB
Sospecha de tumor de células germinales	Beta-HCG y alfa-fetoproteína, citoquímica y citología	Tumores de células germinales
Tumores primarios de alto grado del SNC y leucemias	Citoquímica, citología y citometría de flujo (esta en cánceres hematológicos)	Tumores primarios de alto grado del SNC y leucemias
Sospecha de encefalitis autoinmunitaria (EMAD, encefalitis anti-NMDAR)	Anticuerpos anti-MOG, anticuerpos anti-NMDAR	EMAD, encefalitis anti-NMDAR
Sospecha de enfermedad metabólica de base genética (cuadro clínico de trastornos del movimiento, epilepsia, retraso psicomotor/discapacidad intelectual, encefalopatía), trastornos de la sustancia blanca	Glucosa, lactato, aminoácidos, aminas biógenas, GABA, pterinas, vitaminas (folato, piridoxina, tiamina), citoquímica	Defectos de transporte GLUT-1, mitocondriales, déficit de serina, hiperglicinemias, defectos del metabolismo de dopamina, serotonina y GABA, defectos de pterinas, defectos del metabolismo y transporte de folato, tiamina y piridoxina, interferonopatías

<sup>†</sup>También tienen valor como biomarcador en suero de neuromielitis óptica tanto en los ataques como en remisión. EMAD: encefalomiélitis aguda diseminada; ETB: encefalitis de tronco Bickerstaff; HCG: gonadotropina coriónica humana; NMDAR: receptor N-metil-D-aspartato; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; SGB: síndrome de Guillain-Barré o polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante aguda; SMF: síndrome de Miller-Fisher; SNC: sistema nervioso central.

simultáneos, como glucemia (se recomienda mantener 6 horas de ayuno y obtener la sangre 30 minutos antes de la PL para evitar la hiperglucemia debida al estrés), con el objetivo de determinar el cociente glucosa LCR/glucosa en sangre, y vitaminas para valorar el transporte de estas a través de la BHE, así como un hemograma para poder determinar índices celulares en caso de punción traumática. Debe tenerse presente que el LCR lumbar es más prevalente en las primeras fracciones de líquido obtenido, y según más muestra se obtenga, más LCR ventricular se obtendrá también; por lo tanto, disminuirán las proteínas derivadas de la sangre, como la albúmina, y se incrementarán las proteínas derivadas del cerebro a mayor volumen

de LCR lumbar obtenido. Estas diferencias cuantitativas de los metabolitos en función de las fracciones obtenidas tienen también importancia para el estudio del metabolismo de los NT, por lo que se requiere un protocolo específico. En el cuadro 5-2 se refleja el protocolo de obtención y manejo de la muestra de LCR que se aplica para el estudio de enfermedades metabólicas, pero que también puede ser útil para el resto de los estudios.<sup>4</sup>

Como práctica generalizada es recomendable centrifugar el LCR, aunque aparezca claro y sin interferencias, y congelarlo a -80 °C hasta posteriores estudios. Incluso, en caso de obtener un LCR hemático, esta práctica elimina la mayor parte de las interferencias por la contaminación.<sup>4</sup>

**CUADRO 5-2.** RECOMENDACIONES PRÁCTICAS PARA LA OBTENCIÓN, MANEJO Y CONSERVACIÓN DE LA MUESTRA DE LCR

	Estudios	Manejo/conservación
Tubo 1 (20/30 gotas)	Citoquímica (células, glucosa, lactato). Microbiología	Una vez terminados los estudios, centrifugar y congelar (-80 °C)
Tubo 2 (20 gotas)	Aminoácidos/otros estudios (autoanticuerpos, bandas oligoclonales, orexinas)	Centrifugar y congelar hasta el momento de los estudios (-80 °C)
Tubo 3 (20 gotas)	Neurotransmisores (monoaminas, GABA), pterinas y vitaminas	Centrifugar y congelar hasta el momento de los estudios (-80 °C)
Tubo 4 (20 gotas)	Biobanco para otros estudios diagnósticos y de investigación	Centrifugar y congelar hasta el momento de los estudios (-80 °C)

## INFECCIONES Y TRASTORNOS INMUNOMEDIADOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL



El diagnóstico inmediato y correcto de una infección del SNC permite iniciar tratamientos efectivos, ya que las demoras pueden conducir a secuelas neurológicas graves e incluso al fallecimiento.

En estos casos, el índice de sospecha debe ser alto y el umbral para realizar la PL, bajo; ante dos de los tres síntomas cardinales (cefalea, fiebre y rigidez de nuca) deberá valorarse hacer una PL para descartar meningitis, si no hay otra causa determinada. En caso de encefalitis, además de fiebre y cefalea, se encontrarán signos de disfunción cerebral (cambios de conducta, focalidad neurológica, alteración de conciencia, crisis epilépticas); en estos casos se recomienda un estudio de neuroimagen urgente antes de realizar la PL. La medición de la presión de apertura, los niveles de glucosa y proteínas, y la presencia y tipo de celularidad deben ser valorados. Además, se contemplará la necesidad de realizar estudios de tinciones, cultivos, técnicas moleculares, como PCR y serologías en LCR. Ante determinados cuadros clínicos, pueden ser necesarios estudios de micobacterias y hongos. En las primeras horas de la infección, el estudio citoquímico puede ser normal o solo mostrar alteraciones límites, especialmente en la encefalitis por herpes simple, por lo que se recomienda repetir la PL tras unas horas si la sospecha se mantiene. No es rara la normalidad de la citoquímica a lo largo del curso de las encefalitis por herpes simple y en las encefalitis por enterovirus. Si la punción es traumática, debe corregirse el recuento de proteínas en 0,1 mg/dL por cada 1000 eritrocitos/ $\mu$ L. La hipoglucorraquia es un hallazgo no infrecuente en las encefalitis víricas, por lo que debe determinarse el índice glucosa LCR/glucosa en suero; si este se sitúa por debajo de 0,4, es muy indicativo de infección de origen bacteriano. El aislamiento de virus por cultivo tiene bajo rendimiento y ha sido sustituido por la detección de ácido nucleico viral por la técnica de PCR, una técnica de alta sensibilidad y especificidad, cuyos resultados se obtienen en menos de 24 horas. Es posible encontrar bandas oli-

goclonales exclusivamente intratecales en las infecciones del SNC. En ocasiones, la detección de IgM intratecal puede ser de utilidad.



En la mayoría de los casos, es difícil discernir de entrada si una encefalitis es primaria (consecuencia de un daño viral directo) o autoinmunitaria (consecuencia de una respuesta inmunitaria del hospedador anómala), por lo que se recomienda obtener muestras para estudio de encefalitis autoinmunitarias, ante la sospecha de encefalitis (anticuerpos anti-MOG, anticuerpos anti-NMDAR).

Además, se sabe que la encefalitis por herpes simple de tipo 1 es uno de los desencadenantes más habituales de encefalitis anti-NMDAR,<sup>5</sup> por lo tanto, en todo paciente con encefalitis herpética se precisa el estudio de estos anticuerpos a lo largo de la enfermedad. Por otro lado, en la mayoría de los casos, estas encefalitis autoinmunitarias se presentan con síntomas psiquiátricos agudos en los estadios prodrómicos o iniciales, síntomas que se pueden encontrar también en las meningoencefalitis infecciosas. Por ello, deberá contemplarse este diagnóstico diferencial ante pacientes con psicosis agudas. En función de la sospecha clínica o de las características citoquímicas del LCR, se pueden practicar estudios adicionales que evidencien procesos inflamatorios en el SNC, como la determinación de bandas oligoclonales para el estudio de la esclerosis múltiple (EM), y la determinación de albúmina e IgG simultánea en LCR y suero ante la sospecha de enfermedades desmielinizantes y de encefalitis (cociente denominado índice IgG o índice de Link), que demuestran la producción local de proteínas en el SNC o su síntesis intratecal.

El cultivo del LCR es el método de referencia para el diagnóstico de la meningitis bacteriana (la positividad en el 70-85% de pacientes que no han recibido tratamiento antibiótico previo, se reduce a < 50%), aunque puede demorarse 48 horas la identificación del patógeno causal. La detección de bacterias también puede hacerse mediante PCR. La ausencia de pleocitosis se encuentra en el 5-10% de los casos de meningitis bacteriana<sup>6</sup> y es común la ausencia de hipoglucorraquia en estas infecciones. El

rango de proteínas suele estar entre 1 y 5 g/L, sin embargo, las proteínas pueden ser normales en hasta en el 10% de los casos de meningitis bacteriana. La medición de lactato en LCR ha demostrado ser de utilidad, un valor por encima de 4 mmol/L es incluso más específico para meningitis bacteriana que las alteraciones citoquímicas convencionales.<sup>7</sup> En las infecciones fúngicas del SNC, con frecuencia se encontrará hipoglucorraquia e hiperproteinorraquia con pleocitosis variable, aunque esta puede estar ausente en las infecciones por *Candida* asociadas a dispositivos neuroquirúrgicos. En algunas infecciones por parásitos (malaria, toxoplasmosis), el examen microscópico directo del LCR (sin tinción) puede ser de utilidad. La eosinofilia es común, pero inespecífica (aparece predominantemente en infecciones por helmintos). Se utilizan estudios serológicos en LCR y suero para el diagnóstico, aunque tienen limitaciones y están siendo sustituidos por la detección de ADN del parásito por PCR, aunque esta no diferencia entre la presencia del organismo vivo o muerto. La meningitis tuberculosa muestra un patrón inespecífico en el LCR, con aumento de presión, pleocitosis linfocitaria, hipoglucorraquia e hiperproteinorraquia. Las pruebas confirmatorias de esta infección, que se demoran, incluyen la tinción del LCR (ácida-rápida, sensibilidad del 50%), cultivo del LCR en medio de Lowenstein-Jensen (el resultado demora semanas) y PCR (muy alta especificidad, pero con sensibilidad del 30-50%).

## OTRAS ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS

La polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante aguda (SGB) presenta una alteración inmunológica clásica en el LCR; la disociación albúmino-citológica (elevación de proteínas con celularidad normal) se encuentra en el 80% de los casos durante la segunda semana de enfermedad. Esta puede encontrarse en otras formas del espectro SGB, como en las formas axonales motoras o sensitivo-motoras, y en el espectro anti-GQ1b del síndrome de Miller-Fisher (SMF) y de la encefalitis de tronco Bickerstaff (ETB). El aumento de proteínas en LCR del SGB se acompaña de una elevación del índice de albúmina LCR/suero. En las fases más tempranas de la enfermedad, la hiperproteinorraquia está presente en el 50% de los casos, pero se produce un incremento continuo durante las primeras tres semanas (hasta 1,5 g/L). Un 10% de los pacientes con SGB muestran una pleocitosis que no supera las 50 células.<sup>8</sup> Alrededor de la mitad de los pacientes con SGB muestran anticuerpos en LCR contra la proteína básica de la mielina y también pueden encontrarse anticuerpos contra cerebrósidos (< 50% de los casos), cardiolipina (50%) y gangliósidos (GM1 48%, GM2, GM3, GD1a, GD1b, y GD1b). El SMF y la ETB muestran solapamientos clínicos y serológicos.<sup>9</sup> La pleocitosis es más común en la ETB, sin embargo, la disociación albúmino-citológica es menos frecuente en esta entidad (46% en la segunda semana frente a 76% en el mismo momento de la SMF). Un aumento de proteínas en el LCR apoya el diagnóstico de polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica.

## TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL



En pacientes con tumores del SNC (primarios o metastásicos), el estudio de LCR puede aportar información sobre la patología a través del estudio de las células o de moléculas.

En tumores primarios de alto grado del SNC (meduloblastomas, otros tumores embrionarios, ependimomas, gliomas de alto grado) y leucemias, se realiza el estudio citológico del LCR como estadificación de la enfermedad. En los tumores primarios del SNC, el estudio de LCR se realiza a los 15 días posteriores a la intervención para la resección de la lesión (si no se ha obtenido previo a la manipulación del tumor durante la intervención). En ependimomas se ha descrito una pobre correlación entre enfermedad metastásica y positividad en la citología de LCR (por baja sensibilidad de esta en comparación con el estudio de RM con gadolinio)<sup>10</sup> y también en el meduloblastoma y otros tumores embrionarios. Por otro lado, en las enfermedades hematológicas, como linfomas, síndrome hemofagocítico e histiocitosis de células de Langerhans, si hay clínica neurológica suele ser preciso realizar el estudio de LCR para el diagnóstico y la toma de decisiones respecto del tratamiento. En los cánceres hematológicos, la citometría de flujo ha mostrado una sensibilidad superior al análisis citológico morfológico en la detección de células cancerosas en el LCR, aunque se considera que ambos métodos son complementarios.

## ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS

Desde un punto de vista clínico, las indicaciones para la práctica de una PL en pacientes con sospecha de EMH son muy variadas, pero, en cualquier caso, es una línea de investigación siempre posterior a los análisis metabólicos convencionales en líquidos biológicos fácilmente accesibles, como sangre y orina.<sup>4</sup>



Dentro de los trastornos neurológicos en los que está indicada una PL, se encuentran algunas epilepsias, trastornos del movimiento o alteraciones de la sustancia blanca cerebral, siguiendo 3 supuestos principales: 1) no se ha llegado al diagnóstico a través del estudio de otras muestras más accesibles u otras técnicas; 2) interesa valorar el grado de defecto bioquímico asociado a la enfermedad; 3) monitorización del tratamiento, como en el caso de algunos de los errores congénitos del metabolismo de los neurotransmisores.

La base racional del estudio del LCR se sustenta en que, en ciertas rutas metabólicas que son muy activas en el SNC (p. ej., la síntesis de dopamina y serotonina),

el estudio de biomarcadores en sangre y orina arroja resultados negativos. El segundo supuesto importante es que los defectos del transporte de moléculas a través de las BHE y BHR solo se pueden valorar si se calcula la relación entre los metabolitos en sangre y el LCR (glucosa, folato, piridoxina, tiamina). Es especialmente destacable el análisis de la glucosa en LCR, ya que, en nuestra experiencia, el defecto del transporte de glucosa (GLUT-1) es una de las enfermedades neurometabólicas más frecuentes que se puede diagnosticar fácilmente mediante este análisis sencillo, y que tiene además un tratamiento relativamente favorable como es la aplicación de la dieta cetógena. El análisis de aminoácidos también permite diagnosticar déficit de serina, hiperglicinemias y enfermedades mitocondriales de expresión neurológica. El estudio de las monoaminas y cofactores relacionados permite también identificar de forma rápida más de 15 defectos metabólicos diferentes, muchos de ellos susceptibles de tratamiento.<sup>4</sup> Es interesante destacar que el análisis de la neopterina, más allá de su interés como cofactor necesario para la síntesis de dopamina y serotonina, es un excelente biomarcador de trastornos inmunomediados del SNC, entre los que se incluyen las enfermedades autoinmunitarias, inflamatorias, infecciosas e incluso tumorales.<sup>11</sup>

## EPILEPSIAS

Algunas epilepsias tienen su origen en enfermedades metabólicas hereditarias, en algunas de las cuales el estudio de LCR tiene un papel destacado, como se ha expuesto en el apartado anterior (defecto del transportador de glucosa GLUT-1, hiperglicinemia no cetósica, enfermedades mitocondriales). Además, el estudio del LCR puede ser imprescindible para descartar la meningoencefalitis como etiología de un debut de epilepsia en situaciones agudas con crisis frecuentes o prolongadas, especialmente ante un contexto de fiebre u otros signos de infección, o si se acompaña de déficits neurológicos. Por otro lado, la propia actividad crítica puede generar cambios en el LCR, lo que complica el diagnóstico diferencial: es posible encontrar una discreta pleocitosis transitoria ocasionalmente tras las crisis (en las primeras 72 horas), aunque hay consenso en que su presencia en niños debe obligar a buscar su etiología, incluso en casos de estado de mal epiléptico.<sup>12</sup> Estudios recientes han demostrado una disrupción de las BHE y BHR en un porcentaje considerable de pacientes durante las primeras dos semanas siguientes a las crisis epilépticas, en especial en casos de estado de mal epiléptico, lo que hace especular que podría jugar un papel importante en la epileptogénesis. Los niveles de lactato en LCR se elevan con frecuencia en los primeros 3 días siguientes a las crisis epilépticas, especialmente si estas son prolongadas. En casos de estado de mal epiléptico (se incluyen los no convulsivos) es más frecuente la aparición de cambios en el LCR. La proteína tau en el LCR es marcador de destrucción neuronal y axonal; en niños se ha demostrado su papel para el diagnóstico de encefalopatías progresivas y epilepsia.<sup>13</sup>

## CEFALEAS

El diagnóstico de las cefaleas primarias es clínico, los estudios de citoquímica del LCR en estas cefaleas son generalmente normales y no es necesaria la punción lumbar para su diagnóstico.



Solo cuando se sospechan cefaleas secundarias a situaciones clínicas, como una hemorragia subaracnoidea (HSA) o una meningitis, se precisa el estudio del LCR.

En la HSA, la principal dificultad estriba en diferenciar si la presencia de sangre en el LCR es de origen intratecal o traumática por la propia PL, una complicación que aparece en hasta el 20% de los procedimientos. Para ello, es de ayuda la medición de la presión intracraneal (elevada en más del 50% de las HSA), la denominada prueba de los tres tubos (que muestra un aclaramiento del LCR progresivo en las punciones traumáticas) y el recuento de hematíes (generalmente inferior a 500-2000/ $\mu$ L en punciones traumáticas). La presencia de xantocromía (coloración amarillo-rojiza) en el sobrenadante del LCR que aparece en la HSA de más de 12 horas de evolución también es un marcador útil, aunque es más precisa la determinación de bilirrubina en el LCR, que ha demostrado ser el metabolito más específico para este diagnóstico diferencial,<sup>14</sup> pues solo se produce in vivo por los macrófagos. También es de ayuda la citología del LCR que podrá demostrar la presencia de determinados tipos de macrófagos (eritrófagos o siderófagos, cuya presencia tiene baja sensibilidad en las fases iniciales, pero alta especificidad para HSA). Ante la sospecha de hipertensión intracraneal producida por el síndrome de pseudotumor cerebral (cefalea acompañada de papiledema o diplopía, con neuroimagen normal) es imprescindible la PL para medir la presión intracraneal y el estudio citoquímico para su diagnóstico diferencial (normal en esta entidad).

## MARCADORES DE NEURODEGENERACIÓN

Los biomarcadores para estudiar fenómenos neurodegenerativos se aplican fundamentalmente en el campo de la neurología de adultos en enfermedades como la de Alzheimer. No obstante, la neurodegeneración es un proceso que se puede iniciar en fases tempranas de la vida, y muchas enfermedades neurogenéticas que se manifiestan en pediatría llevan asociados fenómenos de neurodegeneración. Si bien el estudio de estas moléculas en el LCR no es una práctica habitual en neuropediatría, las citaremos aquí por su posible aplicación futura y remitiremos al lector a una excelente revisión.<sup>1</sup> Se pueden analizar de forma muy fiable diferentes péptidos beta-amiloides (A $\beta$ 42, A $\beta$ 40, A $\beta$ 38), péptidos Tau, p-Thr18, o el neurofilamento de cadena ligera (NFL), entre los más destacados.

## PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS Y DESARROLLOS FUTUROS

En la última década se ha vivido un progreso espectacular en cuanto al desarrollo de tecnologías de laboratorio de alto rendimiento (técnicas ómicas). La secuenciación de nueva generación ha alcanzado un desarrollo pleno y hoy en día se aplica de forma casi rutinaria en muchos centros hospitalarios. Otras técnicas ómicas también empiezan a estar disponibles para un estudio profundo de líquidos biológicos y modelos celulares.

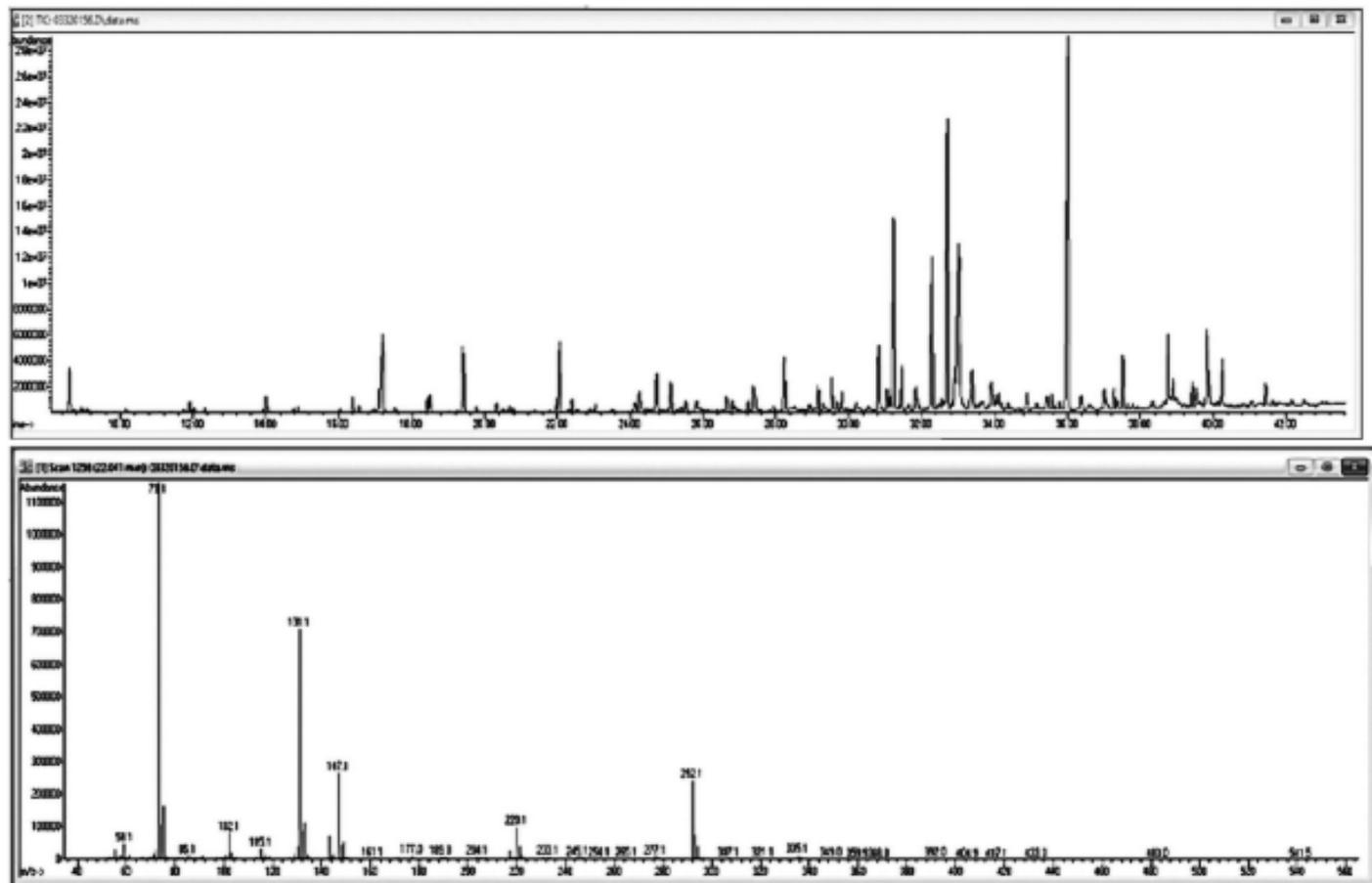


En lo que respecta al LCR, se pueden hacer análisis metabolómicos masivos que cuantifican miles de moléculas en un solo acto, aunque esta técnica aún está restringida a centros altamente especializados.<sup>15</sup>

Otra aproximación más extendida es el análisis metabolómico dirigido, que puede explorar determinados

tipos de moléculas con una alta sensibilidad analítica y rendimientos diagnósticos excelentes (fig. 5-2). Con solo tres procedimientos, es posible estudiar de forma profunda el metabolismo de aminoácidos, ácidos orgánicos y neurotransmisores. También es posible analizar un perfil completo de vitaminas en el LCR, ya que se ha identificado un número creciente de enfermedades metabólicas que afectan al transporte y metabolismo del folato, tiamina, riboflavina y piridoxina. Respecto del estudio de proteínas, las técnicas proteómicas no dirigidas aún no tienen capacidad diagnóstica, aunque tienen un potencial enorme en investigación para la identificación de nuevos biomarcadores. También se ha experimentado un progreso importante en el desarrollo de matrices para el análisis de citoquinas, virus o bacterias que permiten explorar las causas de los trastornos inmunobiológicos.

Es más que probable que en pocos años se pueda disponer, de forma más o menos universal, de estos sistemas complejos de análisis, al menos en los laboratorios de hospitales pediátricos de referencia.



**Fig. 5-2.** Perfil metabolómico dirigido de una muestra de LCR. En el panel superior se pueden apreciar los diferentes componentes de la muestra y en el inferior, la identificación de uno de los compuestos del cromatograma por espectrometría de masas. La técnica consiste en ionizar (fragmentar) las moléculas en sus patrones característicos, que son identificados y cuantificados por medio de librerías de espectros.

## RESUMEN CONCEPTUAL

En la pasada década, los avances tecnológicos han permitido un desarrollo muy notable del conocimiento sobre biomarcadores diagnósticos y de seguimiento en diferentes grupos de enfermedades, entre las que se incluyen los trastornos neuropediátricos. En este capítulo se han revisado algunos aspectos anatómicos y fisiológicos del LCR y los diferentes biomarcadores disponibles, y se han descrito aspectos generales de las indicaciones clínicas del estudio de LCR en el ámbito neuropediátrico y aspectos prácticos de laboratorio en relación con el manejo de la muestra, interpretación de resultados y las diferentes aproximaciones técnicas para un análisis ade-

cuado. El número de enfermedades cuyo estudio pasa en algún momento por el análisis del LCR es cada vez más numeroso. Nos hemos centrado en los siguientes grupos nosológicos: infecciones y trastornos inmuno-mediados del sistema nervioso central; otras enfermedades autoinmunitarias; tumores del sistema nervioso central; enfermedades metabólicas hereditarias; epilepsias; cefaleas; y marcadores de neurodegeneración. Un análisis racional de los diferentes biomarcadores disponibles puede contribuir a un diagnóstico rápido de enfermedades graves que, además, son potencialmente tratables si se detectan de forma temprana.

## CAPÍTULO

# 6 NEUROIMÁGENES

JORDI MUCHART LÓPEZ

## INTRODUCCIÓN

Con frecuencia, los estudios de neuroimágenes son una parte imprescindible para la valoración de los pacientes pediátricos con alteraciones neurológicas a cualquier edad, desde el período fetal hasta el adolescente o el adulto joven. Permiten la valoración de muchos aspectos del desarrollo y la maduración cerebral, la detección de anomalías tanto malformativas como genéticas o adquiridas, y el estudio y la valoración de múltiples enfermedades.<sup>1</sup>

La neuroradiología pediátrica es un área de subespecialización compleja y muy interesante que está en constante evolución. Por una parte, las herramientas —es decir, las técnicas de neuroimagen— no solo han evolucionado muchísimo en los últimos años, sino que mantienen un desarrollo exponencial. Los avances en ingeniería, física e informática que mejoran constantemente los equipos y las potentes herramientas de posproceso en permanente desarrollo hacen que se requiera un esfuerzo importante de formación continua para conocer las diferentes opciones técnicas y su correcta utilización; un esfuerzo añadido que debe hacerse para integrar los avances propios de la neuropediatría con la constante aparición de nuevas enfermedades, nuevos conocimientos sobre el desarrollo o el descubrimiento de nuevas alteraciones genéticas o terapias.



Las técnicas actuales, especialmente la resonancia magnética (RM), permiten obtener una gran cantidad de información, lo que las hace muy importantes tan-

to en el diagnóstico como en la decisión terapéutica, e incluso participan en el pronóstico de los pacientes.

Desde el punto de vista de la investigación, han demostrado ser muy útiles para ampliar el conocimiento de muchas patologías, en la caracterización e identificación de nuevas enfermedades y fenotipos, y en el desarrollo de biomarcadores cuantitativos con valor pronóstico en múltiples entidades.

En este capítulo se presenta una introducción a las principales técnicas actualmente disponibles en la práctica clínica, se resumen sus principales indicaciones y limitaciones con ejemplos prácticos y se detalla cómo se pueden aplicar a los pacientes con seguridad y eficiencia. Además de conocer las técnicas, para valorar adecuadamente cualquier estudio de imagen es fundamental tener un conocimiento exhaustivo de la neuroanatomía normal por imagen a diferentes edades, para lo cual existen numerosos atlas anatómicos<sup>2,3</sup> y de mielinización,<sup>4</sup> y también es fundamental conocer los diferentes procesos fisiopatológicos y su apariencia por imagen. Solo de esta forma podrán identificarse adecuadamente los hallazgos patológicos e interpretarlos de manera correcta. A lo largo del capítulo se presentarán algunas patologías con el objetivo de mostrar la utilidad de las diferentes técnicas.

Por último, se quiere destacar la importancia del trabajo conjunto. Es importante integrar radiólogos especializados

en neuroradiología pediátrica dentro del equipo clínico. Una fluida comunicación permite adecuar y optimizar las diferentes técnicas y los estudios a las necesidades individuales de cada paciente —esto es muy importante, dadas las extensas opciones técnicas que existen y que están en continuo desarrollo, especialmente en RM— e interpretar los hallazgos desde un contexto clínico apropiado, para poder extraer la mayor cantidad de información útil.



Las principales técnicas disponibles son: la ecografía, la tomografía computarizada y la resonancia magnética. Cada una de ellas tiene ventajas, limitaciones e inconvenientes que definen sus indicaciones, y siempre son pruebas que deben realizarse siguiendo una orientación clínica.

A veces, puede ser necesario realizar varias pruebas de imagen, complementarias entre ellas, y combinarlas para obtener la máxima información o repetir las para valorar la efectividad de un tratamiento específico o monitorizar la evolución del paciente.

Por supuesto, existen también otras pruebas de neuroimagen en las que no nos extenderemos, sobre todo la arteriografía —que comentaremos muy brevemente—, la tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía computarizada por emisión simple de fotones (SPECT), que no se han podido tratar por limitación de espacio, pero se facilita bibliografía actualizada para el lector interesado.<sup>5,6</sup>



La resonancia magnética es, con diferencia, la técnica de imagen que más desarrollo ha tenido en los últimos años y es una de las herramientas más potentes que existen en el campo del diagnóstico en medicina. En neuropediatría, es una técnica imprescindible para muchas patologías. Por este motivo, es la técnica a la que más tiempo dedicaremos.

No solo es importante la adquisición y la correcta interpretación de los hallazgos, sino también su cuantificación numérica y su representación visual. Las mejoras informáticas en cuanto a capacidad de cálculo, visualización y manejo gráfico y de imagen permiten que las técnicas de posproceso sean más rápidas y ofrezcan nuevas opciones, por lo que adquieren un papel cada vez más importante, desde la clásica reconstrucción multiplanar o tridimensional con filtros para diferentes estructuras hasta la segmentación semiautomática de tejidos y la impresión 3D.

## RADIOGRAFÍA SIMPLE

Utiliza rayos X que penetran los tejidos para obtener imágenes en función de la densidad de las estructuras, por lo que los tejidos pulmonar y óseo son los más valorables. Es una técnica de bajo coste, de muy baja radiación y ampliamente disponible. Si bien en neuropediatría clásicamente se la había utilizado para la valoración craneofacial

(valoración de fracturas, craneosinostosis u otras anomalías malformativas craneofaciales), debido al desarrollo de otras modalidades de imagen es una técnica globalmente en desuso, ya que, en comparación con otras, tiene menor sensibilidad y especificidad. En pacientes neurológicos, es realmente útil en la valoración de la afectación sistémica con manifestaciones esqueléticas, mediante la obtención de una serie ósea, como en los pacientes con mucopolisacaridosis (MPS), condrod displasia punctata en el contexto de enfermedad peroxisomal o la valoración de las alteraciones óseas en pacientes con enfermedad de Menkes, entre otros.

## ECOGRAFÍA CEREBRAL

La ecografía es una técnica fundamental en el diagnóstico y el seguimiento de la patología neonatal, tanto a nivel craneal como espinal. El equipo emite ondas de alta frecuencia a través del transductor, que también recibe los ultrasonidos devueltos por los tejidos subyacentes. Mediante el cálculo del tiempo de latencia entre ambas ondas (eco), puede calcularse la distancia entre la sonda y las estructuras reflectantes y se puede construir una imagen en tiempo real de estas estructuras o estudiar el flujo sanguíneo (estudio Doppler). En los últimos años se han podido obtener imágenes más precisas gracias al desarrollo de transductores de alta frecuencia (7,5-18 MHz), imágenes 3D en superficie y realizar estudios volumétricos para poder obtener reconstrucciones multiplanares. Otra técnica en desarrollo en ecografía, interesante para el estudio del cerebro neonatal, es la elastografía, que permite inducir la rigidez/elasticidad de los tejidos a través de diferentes métodos físicos.<sup>7</sup>

Si bien la ecografía transmite cierta energía a los tejidos y puede aumentar su temperatura, especialmente en las interfasas de tejidos con muy diferente impedancia acústica, como la interfase entre el parénquima cerebral y el hueso,<sup>8</sup> es una técnica ampliamente segura y de primera elección, según las principales guías.



La naturaleza no invasiva de la ecografía, su relativo bajo coste y el pequeño tamaño y portabilidad de los equipos hace que sea una técnica particularmente apropiada para uso como primera opción de imagen y seguimiento en la unidad de cuidados intensivos neonatal pediátrica. A cualquier neonato con sospecha de daño cerebral, ya sea prenatal, perinatal o posnatal de cualquier etiología (p. ej., malformativa, infecciosa, vascular, metabólica o como cribado en pacientes con cardiopatía congénita) se le debe realizar como primera medida una ecografía cerebral.<sup>9</sup>

El uso de la ecografía está limitado al acceso a las estructuras que quieren valorarse, ya que el rango de frecuencia de los ultrasonidos diagnósticos no atraviesa el hueso. En el estudio cerebral está limitado por las fontanelas y zonas cartilaginosas y la ventana acústica disponible, por lo que se utilizará en neonatos y lactantes (fig. 6-1). Por otra parte,