



Original

Artículo español

Tratamiento inadecuado en los pacientes con trastornos del desarrollo global en el Ecuador.

Inadequate treatment of patients with global developmental delay in Ecuador.

Marcelo E Cruz¹, Alejandro Cruz²

¹Ex Ministro de Salud del Ecuador. Miembro de Honor de la Academia Americana de Neurología. Quito, Ecuador.

²Experto en Neurociencias. Neurologic International. Quito, Ecuador.

Resumen

Basados en estudios experimentales en animales y en la experiencia clínica con pacientes, resumimos el papel de la ACTH en el proceso de mielinización en niños con trastornos del desarrollo global. Se presentan 50 casos con esta patología tratados en Quito, Ecuador, con ACTH intramuscular. Estos pacientes habían sido tratados inadecuadamente con risperidona, un fármaco antipsicótico. ACTH y corticosteroides regulan el crecimiento cerebral y el metabolismo. La ACTH acelera la mielinización y estimula la síntesis de ARN y ADN e influye positivamente en los procesos de mielinización cerebral. Estos efectos se muestran por el desarrollo significativo de la motricidad, el lenguaje y el aprendizaje en los niños así tratados. Sería importante continuar con estos estudios, utilizando técnicas de RM para demostrar el avance de la mielinización en el cerebro de los niños tratados con ACTH.

Palabras clave

trastornos neuroevolutivos, ACTH, maduración cerebral

Abstract

Based on experimental studies in animals and clinical experience with patients, we summarize the role of ACTH in the myelination process in children with global developmental delay. Fifty cases with this pathology treated in Quito, Ecuador, with intramuscular ACTH are presented. These patients had been treated inadequately with risperidone, an antipsychotic drug. ACTH and corticosteroids regulate cerebral growth and metabolism. ACTH accelerates myelination and stimulates RNA and DNA synthesis and influence positively on the cerebral myelination processes. These effects are shown by the significant development of motricity, language and learning in the children so treated. It would be important to continue with these studies, using MRI techniques to demonstrate the advance of myelination in the brain of children treated with ACTH.

KEYWORDS

Nerodevelopmental disorders, ACTH, cerebral maturation

Introducción

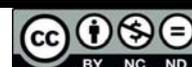
El sistema nervioso del ser humano además de caracterizarse por sus funciones sensoriales y motoras (denominadas funciones inferiores) tiene otras capacidades funcionales (funciones superiores), como el aprendizaje, la memoria, el lenguaje, la conducta emocional, las motivaciones, los matices de percepción, la capacidad de planificar, el pensamiento abstracto, entre otros. De esta forma, el sistema nervioso ejecuta una respuesta a la información (o estímulo) que recibe tanto del medioambiente interno como externo, con el fin principal de asegurar la supervivencia individual y de la especie.

Las capacidades claves del cerebro se relacionan en desarrollar habilidades para la supervivencia individual, la selección de pareja y procreación y la protección y cuidados de los dependientes, especialmente los individuos jóvenes. En el ser humano, el sistema nervioso tiene un sistema neural complejo que permite tener la capacidad y la función de socialización y comunicación, que incluyen desde aspectos motores que permiten la translación hasta el lenguaje oral.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mcruz00@hotmail.com (Marcelo E Cruz).

Recibido el 7 de diciembre de 2016; aceptado el 15 de diciembre de 2016.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Desde el momento de la concepción, existe un proceso progresivo de formación de estructuras celulares que permiten la adquisición de las habilidades antes mencionadas. Este proceso se denomina “desarrollo”, consecuencia de procesos neurales definidos genéticamente en interacción permanente con el ambiente. Esta relación entre genética y el ambiente pone en evidencia la importancia que ejercen los aspectos sociales, los hábitos cotidianos y la nutrición en el correcto desarrollo y la adquisición de habilidades en los niños¹

El especialista, debe organizar su conocimiento del desarrollo normal y del patológico alrededor de cada uno de los periodos de crecimiento²

- Prenatal: 0-280 días.
- Prematurez: 27 – 37 semana de gestación.
- Nacimiento promedio: 280 días.
- Neonato: las primeras 4 semanas después del nacimiento.
- Infancia: el primer año.
- Niñez temprana: 1 a los 6 años de edad.
- Niñez tardía: de los 6 a los 10 años.
- Adolescencia: 8 a 20 años.
- Pubertad: entre los 13 y 15 años.

En la semana 25 de vida fetal, las principales masas del cerebro han adquirido su cuota completa de neuronas estimadas entre 16 y 22 billones, a pesar de que estudios recientes indican que existe neurogénesis, aunque limitada a neuronas de fenotipo interneurona, hasta la edad adulta³.

La mielinización provee otro índice del desarrollo y maduración del sistema nervioso y se cree que está relacionado a la actividad funcional de los sistemas de los tractos nerviosos. La adquisición de vainas de mielina por los nervios y raíces espinales hacia la décima semana de vida fetal está asociada con el comienzo de actividades motoras reflejas. En seguida, los tractos segmentales e intersegmentales de la médula espinal también se mielinizan y después lo hacen los tractos ascendentes y descendentes desde el tallo cerebral (Tractos retículo-espinal y vestibulo-espinal).

Después del nacimiento, el cerebro continúa su crecimiento en forma dramática y de un peso promedio de 400 g en el nacimiento alcanza 1000 gramos al terminar el primer año posnatal. El sistema visual comienza su mielinización alrededor de la semana 40 y su ciclo de mielinización está casi completo unos pocos meses después del nacimiento. Los tractos cortico espinales no se mielinizan completamente hasta la mitad del segundo año posnatal. La mayoría de los tractos principales se mieliniza hacia el final de este periodo. La mielinización de los lóbulos frontales y temporales procede durante el primer año de vida posnatal. La mayor parte de mielinización del cerebro se completa al final del segundo año⁴.

Los investigadores han documentado la importancia de anomalías neurológicas en el periodo neonatal como predictores de retraso en el desarrollo. En los primeros 6 años de vida, el niño atraviesa más campo evolutivo que lo que cubrirá en un intervalo similar en el futuro⁵.

Desde el estado de recién nacido cuando los niños apenas tienen posturas limitadas adquieren en pocos meses control de la cabeza y de la mano – ojo; a los 6 meses ya pueden sentarse; a los 10 meses ponerse de pie; a los 12 meses caminar; a los 2 años correr y a los 6 años ya tienen control sobre rudimentos de juegos de pelota y habilidades musicales.

Existen niños que presentan trastornos globales del desarrollo que pueden dividirse en 2 grupos:

1. Desde el nacimiento el niño está retrasado en todos los aspectos del desarrollo y según pasan los meses su desarrollo es tardío, aunque no presente signos de daño neurológico focal.
2. Los hitos del desarrollo motor tales como sostener la cabeza, darse la vuelta sentarse, ponerse de pie o caminar pueden proceder normalmente, pero luego el niño se vuelve desatento y lento en el aprendizaje.

Los niños pueden ser considerados en riesgo de presentar un trastorno de desarrollo global cuando hay una historia familiar de deficiencia mental, bajo peso en relación a su edad gestacional, prematurez, infecciones maternas en el embarazo temprano, especialmente rubeola y toxemia del embarazo (eclampsia y pre-eclampsia)¹⁵.

Desde el punto de vista práctico, los neurólogos siempre han considerado que existe poca o ninguna posibilidad de tratar estas condiciones. En este trabajo se presenta una alternativa en el tratamiento de estos trastornos usando ACTH.

Neuro-Maduración

El desarrollo del encéfalo humano comienza muy precozmente, alrededor de la 3^o a 4^o semana de edad gestacional y continúa, aunque a un ritmo decreciente, hasta la madurez. Se caracteriza por la ocurrencia de dos eventos organizacionales mayores:

1. El primer período se inicia con la concepción e incluye los eventos de neurulación, proliferación, migración, y diferenciación. Se ha propuesto que estos eventos son controlados por factores genéticos y epigenéticos (fenómenos no mutacionales pero que varían la expresión de un gen, tales como la metilación y la modificación de histonas) que originan estructuras neurales sensibles a influencias externas.
2. El segundo período es de reorganización, y continúa después del parto. Este estadio se caracteriza por crecimiento dendrítico y axonal, producción de sinapsis, y cambios en la sensibilidad a neurotransmisores.

Neurulación

La formación del Sistema Nervioso comienza con el proceso de neurulación. Consiste en la formación del tubo neural a partir de un grupo de células del ectodermo localizadas a lo largo de la línea media, en la parte dorsal del embrión, durante su estadio de gástrula.

Una vez pasados los estadios básicos de desarrollo, fecundación, segmentación, se inicia como consecuencia clave de la gastrulación, la formación de la notocorda, un grupo de células mesodérmicas que se extiende a lo largo de la línea media del embrión, recorriendo el eje rostrocaudal del mismo. La notocorda define la línea media embrionaria. El ectodermo que se localiza inmediatamente por arriba de la notocorda ejerce un papel inductor para la formación de la placa y luego del tubo neural. En los extremos cefálico y caudal, el tubo neural queda comunicado con la cavidad amniótica por los neuroporos craneal y caudal. El neuroporo craneal se cierra el día 24-25 y el neuroporo caudal el día 27. La disrupción de este proceso origina la espina o el encéfalo bifido, siendo el cuadro más frecuente el mielomeningocele.

El cierre del neuroporo rostral conduce a la formación del prosencéfalo, cuyo crecimiento desigual genera la formación de un surco entre dos esbozos de vesículas, que marca el principio de la diverticulación transversal del prosencéfalo y conduce a la formación del telencéfalo y del diencéfalo.

Diverticulación / clivaje

El proceso por el cual el telencéfalo se convierte en una estructura de dos vesículas se denomina diverticulación sagital. La holoprosencefalia (HPE) se debe a la falta de la diverticulación transversal del prosencéfalo. La mayoría de los casos de HPE son esporádicos, aislados o asociados a cromosopatías como la Trisomía 13 (Síndrome de Patau), pero se han descrito formas familiares, generalmente con herencia autosómica dominante con penetrancia reducida y expresión variable. Un aspecto interesante se refiere a la descripción de familiares de pacientes con HPE, portadores de la misma mutación, con anomalías craneofaciales menores y neuroimágenes anormales, denominadas "microformas HPE", con riesgo de tener hijos con HPE más graves. Dentro de las anomalías craneofaciales se describen el hipotelorismo ocular, microcefalia, hipoplasia facial media, anomalía o ausencia del frenillo labial superior e incisivo maxilar central único.

Poco después de la formación de las vesículas telencefálicas, la mitad ventral de la lámina terminalis telencefálica aumenta de grosor y se convierte en la placa comisural, que da origen a la comisura anterior, la comisura del hipocampo, el cuerpo calloso y el septum pellucidum. Es probable que la patogénesis de la agenesia del cuerpo calloso sea la ausencia en la placa comisural del área del futuro cuerpo calloso o el fallo de los axones destinados a formar el cuerpo calloso en reconocer esta área. Se ha reconocido la hipoplasia del cuerpo calloso como un marcador de otros trastornos más graves de la organización cerebral.

Estructura interna

Proliferación neuronal (neurogénesis)

Inicialmente, las células proliferan en las zonas germinativas o ventriculares (las más próximas a la cavidad interna) del tubo neural.

Debido tanto a su programa intrínseco como a señales del medio y de otras células vecinas, las células postmitóticas del Sistema Nervioso Central comienzan, entonces, a migrar hacia su destino final.

Aunque ya en el periodo de proliferación se ha iniciado, de alguna forma, la determinación de una célula postmitótica (de hecho, esto condiciona el programa intrínseco de la misma y su "puesta en marcha" migratoria) y se continúa lentamente durante todo el proceso de migración, las fases finales del proceso de diferenciación de las células del Sistema Nervioso Central sólo ocurren una vez que han llegado al lugar que ocuparán, definitivamente, en el Sistema Nervioso Central.

Entre el 2º y 4º mes de vida intrauterina se produce la proliferación celular (neurogénesis) en la matriz germinativa periventricular de los ventrículos laterales y 3er ventrículo para las células cerebrales y en el labio rómbico (4º ventrículo) para las del cerebelo. En los últimos años se ha demostrado neurogénesis en el hipocampo del cerebro adulto de mamíferos, incluyendo humanos, cuyo significado funcional es sujeto de discusión. Se ha reportado que esta neurogénesis puede ser inducida por crisis epilépticas y se ha involucrado en procesos de aprendizaje y en la depresión mayor. Este nuevo conocimiento abre la posibilidad de tratamientos derivados de este proceso⁶.

El número de células generadas en el encéfalo fetal es entre un 30 y un 70% superior al número del adulto. Las células "sobrantes" sobreviven por un período de días a semanas, tras lo cual, en forma espontánea, se inicia una cascada de cambios degenerativos y un proceso fisiológico de muerte celular programada o apoptosis⁷. Las alteraciones que disminuyen la proliferación de neuronas y glía (o aumentan su apoptosis) dan origen a cuadros de microcefalia o micro-lisencefalia; el proceso inverso dará origen a megalencefalías o trastornos más localizados como los hamartomas del complejo esclerosis tuberosa o neoplasias como el gangliocitoma⁸.

Migración neuronal

El proceso de migración celular en el Sistema Nervioso Central es aquel por el que, durante el desarrollo, una célula postmitótica se aparta de la región en la que se ha producido (zona ventricular) y se desplaza, más o menos distancia, hasta llegar a su destino final. Determinados autores han cuantificado y escalado este proceso: a escala humana (si una neurona tuviese el tamaño de cualquiera de nosotros), una neurona postmitótica puede llegar a recorrer hasta unos 4.000 km. hasta encontrar su destino final.

Entre el 3^o y 5^o mes ocurre la migración de las neuronas, por migración radial, guiada por procesos gliales en base a señales químicas, como las moléculas de adhesión celular y factores de crecimiento neural y por migración tangencial⁹. Se han descrito algunos de los eventos moleculares subyacentes al patrón témporo-espacial de desarrollo del sistema nervioso, mediados por genes reguladores que determinan la actividad de otros en una secuencia definida y por lapsos precisos y en regiones específicamente determinadas. Una variedad de eventos intrauterinos y perinatales - como infección, falta de oxígeno, exposición a alcohol o drogas psicotrópicas - pueden alterar la migración de neuronas y la expresión del potencial genético para muchas funciones. Dentro de las malformaciones causadas por anomalías de la migración neuronal se incluyen el espectro Lisencefalia / Heterotopia Subcortical en Banda (doble corteza), el complejo "Cobblestone" asociado o no a distrofia muscular congénita y las heterotopias subependimarias (periventriculares) o subcorticales¹⁰.

Organización

Posteriormente toman prioridad la organización y arborización dendrítica, axonogénesis y sinaptogénesis, en la cual las neuronas van estableciendo circuitos neurales de complejidad creciente. Este proceso, además de regulado genéticamente, es sensible a la experiencia, y es la base más importante de la plasticidad del sistema nervioso, (neuroplasticidad) referida a los procesos de desarrollo normal, aprendizaje y recuperación de lesiones¹¹. Las conexiones sinápticas pueden ser más rígidas, con un cableado "duro" como en las neuronas que controlan funciones autónomas - respiración, ritmo cardíaco - en que se requieren conexiones muy precisas, y este proceso está fundamentalmente bajo control genético. Los axones que se originan en la retina están programados para llegar a la corteza visual del cerebro, pero las conexiones locales específicas dependen de señales provenientes del ambiente. En las áreas de asociación, las conexiones son más flexibles, pudiendo ser modificadas hasta la edad adulta.

Desde el punto de vista clínico, la investigación científica ha demostrado una alteración de la arborización dendrítica como el hallazgo neuropatológico subyacente en la mayoría de los casos de retardo mental, tanto aquellos considerados genéticos como de presumible causa ambiental¹².

Las malformaciones cerebrales que se relacionan a trastornos de la organización cerebral (incluyendo la migración neuronal tardía) incluyen la polimicrogiria y la esquizencefalia.

Arquitectura celular, desarrollo de sinapsis y formación de la mielina

A las 25 semanas de gestación humana, el Sistema Nervioso Central ha alcanzado la mayor parte de la asignación neuronal^{13,14}, aunque últimos estudios³ han identificado neuronas neoformadas en diferentes estructuras del sistema nervioso adulto, pero son sólo neuronas de fenotipo interneurona.

A partir de entonces, comienza el rápido crecimiento de los procesos neuronales, dendritas y axones, con la formación de sinapsis. La disposición radial y vertical de las células y sus axones se yuxtaponen con la más temprana estratificación horizontal de las células por la migración "inside-out" y anuncia la organización funcional de la corteza cerebral madura. Por lo tanto, el desarrollo sináptico ordenado (axodendrítico y axosomático) depende de la migración celular temprana y continúa hasta los primeros dos años posnatales. La polarización apropiada de la neurona durante la migración es la responsable del crecimiento en patrones del axón y de las dendritas y para la organización de las conexiones sinápticas.

El proceso de migración se completa al quinto mes fetal; ya no se observan figuras celulares mitóticas en la corteza cerebral al final del sexto mes¹⁵.

Un aumento en la glía se correlaciona con el aumento de la actividad funcional. Al nacimiento hay una proliferación importante de oligodendroglia que presagia la mielinización postnatal⁵.

Las infecciones, las enfermedades metabólicas genéticamente determinadas que afectan tanto a la sustancia blanca o a la sustancia gris, los trastornos hormonales, la insuficiencia placentaria, y el trauma y la hipoxia perinatales son los principales agentes destructivos del cerebro durante este periodo. En contraposición de los trastornos ocurridos durante las dos primeras etapas de la morfogénesis una disfunción neurológica profunda se acompaña de cambios patológicos relativamente sutiles pero más convencionales en la corteza madura.

Proceso de Mielinización: Comienza durante el periodo fetal tardío y generalmente continúa durante los dos primeros años de vida postparto. La mielinización de nervios periféricos la realizan las células de Schwann que migran a la periferia y se disponen alrededor de los axones formando la Vaina de Schwann (antiguamente denominada neurilema). Durante el 4^o mes, muchas fibras nerviosas toman aspecto blanquecino por el depósito de mielina que se forma por el repetido enrollamiento de la membrana de la célula de Schwann alrededor del axón. La mielinización de las fibras de la médula espinal comienza en el cuarto mes de vida prenatal desde la región cervical hacia caudal, aunque algunas fibras nerviosas que vienen desde centros cerebrales superiores hacia la médula no se mielinizan sino hasta periodos de vida postnatal. La vaina de mielina que rodea las fibras nerviosas de la médula espinal tiene su origen en las células de oligodendroglia. Las fibras de las raíces posteriores se mielinizan después que lo hacen las raíces anteriores, por tanto son las fibras funcionalmente motoras las que realizan el proceso de mielinización en primer lugar.

En el cerebro, el proceso mielinizante comienza en la sexta semana de vida fetal en las fibras del cuerpo estriado. Las fibras sensitivas que suben al encéfalo desde la médula espinal son las segundas en mielinizarse. La mielinización del encéfalo es tan lenta que al nacimiento sólo una pequeña porción ha completado el proceso. Aquello se refleja en una pobre capacidad motora del recién nacido, cuyas principales acciones involucran en su mayoría reflejos. En el periodo postnatal, la mielinización se vuelve sistemática y se realiza en diferentes regiones en tiempos específicos. Por ejemplo, es sabido que las fibras del tracto piramidal se mielinizan en la sexta semana de vida postnatal.

Investigaciones recientes muestran que algunas fibras encefálicas no se mielinizan sino hasta la pubertad. Se cree que los tractos del sistema nervioso se mielinizan al adquirir su capacidad funcional.

La mielinización, que significa básicamente el recubrimiento de los axones de las neuronas con una membrana especializada que permite una adecuada transmisión de los impulsos nerviosos, es fundamentalmente un hecho post natal, que ocurre en ciclos, con una secuencia ordenada predeterminada, en dirección caudo - rostral.

Con el desarrollo de nuevas tecnologías de resonancia magnética, se ha logrado identificar alteraciones en la mielina asociadas a retardo del desarrollo. La técnica MRDTI (Magnetic Resonance Difussion Tensor Imaging) detectó diferencias entre los niños con desarrollo normal y aquellos con retraso, los cuales no mostraban alteraciones estructurales en la resonancia magnética convencional¹⁶.

Neurotransmisores

En el encéfalo maduro, el GABA (ácido gama-aminobutírico) funciona como un neurotransmisor inhibitorio. Se ha descrito que durante el desarrollo del sistema nervioso puede también actuar como factor trófico, influyendo en procesos como proliferación, migración, diferenciación, maduración de la sinapsis y apoptosis, algunos previos a la formación de sinapsis. El GABA media estos procesos a través de la activación de receptores ionotrópicos y metabiotrópicos tradicionales, y probablemente por mecanismos sinápticos y no-sinápticos. Sin embargo, las características funcionales del receptor de GABA en el cerebro inmaduro son diferentes e incluso opuestas a lo encontrado en el cerebro del adulto. En el cerebro en desarrollo, el GABA actúa como neurotransmisor excitador, en gran parte debido a una concentración intracelular relativamente alta de cloro en neuronas inmaduras, el cual disminuye durante el desarrollo, permitiendo que GABA llegue a ser progresivamente inhibitorio^{17, 18}.

Trastornos del Desarrollo Global

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), un Trastorno del Desarrollo es un término amplio que cubre trastornos tales como la discapacidad intelectual/retraso mental así como los trastornos generalizados del desarrollo, incluyendo el autismo. Generalmente, comienzan en la infancia con una alteración o retraso de las funciones relacionadas con la maduración del sistema nervioso central y tienen un curso constante, a diferencia de las remisiones y recaídas que tienden a caracterizar a muchos otros trastornos mentales

A pesar de que tienen su inicio en la infancia, los trastornos del desarrollo tienden a persistir hasta la edad adulta. Las personas con trastornos del desarrollo son más vulnerables a las enfermedades físicas y a desarrollar otros trastornos y requieren atención adicional por parte de los profesionales de atención de la salud.

Las discapacidades del desarrollo son un grupo de trastornos crónicos relacionados de inicio temprano y se estima que afecta a un 5% a 10 % de los niños.

El retraso global del desarrollo es un subconjunto de discapacidades del desarrollo definido como retraso significativo en dos o más de las siguientes áreas de desarrollo:

- Motricidad gruesa / fina
- Habla / lenguaje, la cognición
- Sociales / personales
- Actividades de la vida diaria
- Aprendizaje

Retraso significativo se define como el rendimiento de dos desviaciones estándar o más por debajo de la media en adelante, la prueba estandarizado de referencia apropiada para su edad.

El término retraso global del desarrollo se suele reservar para los niños más pequeños (es decir, por lo general de menos de 5 años de edad), mientras que el término retraso mental se aplica generalmente a los niños de mayor edad cuando las pruebas de Cociente Intelectual (IQ) son más válidas y fiables¹⁹.

Prevalencia:

La prevalencia exacta de retraso en el desarrollo global es desconocida.

Las estimaciones de 1 % a 3 % de los niños menores de 5 años de edad son razonables, teniendo en cuenta la prevalencia de retraso mental en la población general.

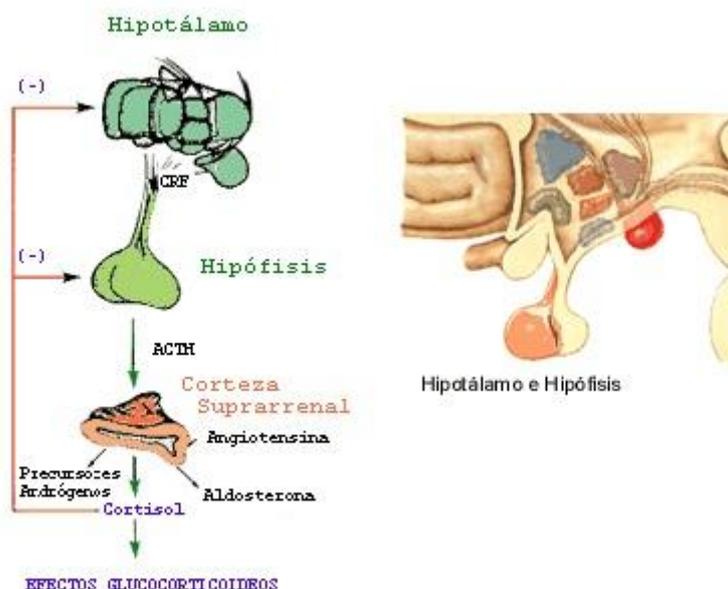
Sobre la base de aproximadamente 4 millones de nacimientos anuales en los Estados Unidos y Canadá, entre 40.000 y 120.000 niños que nacen cada año en estos dos países manifestarán retraso en el desarrollo global¹⁹.

Prechtl y colaboradores han documentado la importancia de las anomalías neurológicas en el periodo neonatal como predictores en el retraso en el desarrollo²⁰.

ACTH

ACTH: Definición, regulación y usos:

La ACTH humana es un péptido de 39 aminoácidos, producida en la adenohipófisis, que estimula la secreción de cortisol, corticosterona, aldosterona y diversas sustancias débilmente androgénicas por la corteza suprarrenal humana. En ausencia de la adenohipófisis, la corteza suprarrenal se atrofia y la secreción de cortisol y corticosterona, que esta notablemente reducida, no responde a estímulos que de otro modo serían efectivos²¹.



Si bien la ACTH estimula la secreción de aldosterona, esta secreción es relativamente independiente de la adenohipofisis, lo cual explica el equilibrio electrolítico casi normal en el animal hipofisectomizado. La zona glomerulosa es la menos afectada por las alteraciones atróficas que siguen a la hipofisectomía y es la principal responsable de la elaboración de la aldosterona.

La administración prolongada de dosis elevadas de ACTH induce hiperplasia a hipertrofia de la corteza suprarrenal con una secreción continua de cortisol, corticosterona y andrógenos.

Regulación:

La producción de precursores de cortisol y andrógenos está controlada por la ACTH, mientras que la producción de aldosterona está regulada además por la angiotensina y el potasio. La hormona liberadora de corticotrofina (CRH), es sintetizada en el hipotálamo y llega a las células productoras de ACTH de la hipófisis anterior a través del sistema porta hipofisario.

En respuesta a la CRH, las células corticotróficas de la hipófisis sintetizan y secretan ACTH, la cual circula y se une en forma específica a receptores con alta afinidad en la superficie de células adrenocorticales para estimular la síntesis y la secreción de cortisol.

El cortisol, pero no otros esteroides suprarrenales, ejerce un control por retroalimentación negativa sobre la síntesis de ACTH, al suprimir la transcripción del gen de ACTH en la hipófisis y suprimir la secreción de CRH en el hipotálamo.

Al igual que otros sistemas endocrinos, el eje hipotálamo-hipofisario-adrenocortical tiende a mantener su propio nivel de referencia homeostático a menos que sea fuertemente estimulado por señales ambientales continuas recibidas por el sistema nervioso.

La síntesis neta de ACTH es el resultado de la potencia relativa de las señales estimuladora (CRH) e inhibitoria (cortisol). Cuando se administran cantidades farmacológicas de cortisol o de un derivado sintético como la dexametazona, la síntesis de ACTH disminuye. Sin embargo, cuando los pacientes reciben cantidades supresoras de dexametazona antes de cirugía mayor, el estrés de la cirugía es suficiente para superar la supresión y aumentar la síntesis de ACTH.

La secreción de ACTH y cortisol tienen un ritmo circadiano y la tasa más alta alrededor del despertar matinal. Este ritmo circadiano parece estar vinculado de manera significativa con ciclos de sueño - vigilia y con la ingesta de alimentos²².

Usos terapéuticos y aplicaciones diagnósticas:

En la actualidad, la ACTH se emplea principalmente como agente diagnóstico en la insuficiencia suprarrenal. Con este fin se administra ACTH y se determina la concentración plasmática de cortisol.

Un aumento normal del cortisol plasmático descarta la insuficiencia córticosuprarrenal primaria. En ausencia de una respuesta aguda, puede ser necesaria la administración prolongada o repetida de ACTH para estimular una suprarrenal atrofiada por la falta de estímulo inducido por dicha hormona. En casos de insuficiencia hipofisaria, el tratamiento prolongado causa la elevación de la concentración plasmática de cortisol.

Los usos terapéuticos de la ACTH incluyen el tratamiento de la insuficiencia córticosuprarrenal secundaria y los trastornos no endocrinos que responden a los glucocorticoides. Sin embargo, la terapia con ACTH da resultados menos regulares y es mucho menos conveniente que el tratamiento con los esteroides apropiados.

Además, esta hormona estimula la secreción de los mineralocorticoides y en consecuencia puede causar la retención de cloruro de sodio y agua. El tratamiento con ACTH expone a los tejidos a una combinación de glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos, a diferencia de la práctica actual convencional de administrar un solo glucocorticoide.

Tal vez una ventaja que se ha observado con la ACTH, es que con ella no se presenta la atrofia dérmica como en aquellos pacientes que han recibido córticosteroides (Este hallazgo se ha atribuido en forma tentativa a la acción protectora de los andrógenos frente a los efectos inhibidores de los glucocorticoides sobre los fibroblastos)²³.

Efectos fisiológicos y farmacológicos de los glucocorticoides

El cortisol, el principal glucocorticoide en el ser humano, tiene amplios efectos sobre muchos órganos del cuerpo regulando el metabolismo de las proteínas, los ácidos nucleicos y las grasas, así como de los hidratos de carbono.

La glucosa es el sustrato necesario para el metabolismo del sistema nervioso hasta que la adaptación crónica al ayuno permite la utilización de cuerpos cetónicos.

En ausencia de ingesta de alimentos, los aproximadamente 75 g de glucógeno almacenados en el hígado son suficientes para mantener la glucosa sanguínea durante solo 12 a 24 horas.

La gran cantidad de proteínas musculares y otras proteínas corporales, así como las grasas, proporciona una reserva potencial de sustratos mucho mayor para mantener la glucosa sanguínea y el funcionamiento del sistema nervioso.

El hígado es el principal sitio de gluconeogénesis. El cortisol tiene efectos anabólicos sobre el hígado, que inducen la síntesis de cierto número de enzimas involucradas en la transaminación de los aminoácidos y la gluconeogénesis.

El cortisol también aumenta la síntesis y la acumulación de glucógeno en el hígado. Los efectos del cortisol en la mayor parte de los demás órganos son catabólicos y proporcionan sustrato para la producción hepática de glucosa.

Además de los efectos mencionados del cortisol, es necesario ("permisivo") para la acción de diversas hormonas (p.ej. catecolaminas) y para la síntesis de otras (p.ej. hormonas del crecimiento).

El cortisol también es importante durante el desarrollo. El cortisol aumenta la síntesis de surfactante en los pulmones fetales, de glutamina sintetasa en el tejido nervioso de la retina y de enzimas hepáticas en el hígado fetal y es necesario para el desarrollo de las mamas. Es necesario para el crecimiento normal.

Cuando la concentración de cortisol aumenta durante lapsos prolongados como en la enfermedad de Cushing o con el uso farmacológico, los efectos catabólicos son sostenidos. El tratamiento puede dar los efectos antiinflamatorios deseados, pero todos los sistemas orgánicos pagan cierto precio.

Tratamiento del feto con esteroides:

La maduración del pulmón fetal está regulada por la secreción fetal de cortisol. En infantes prematuros los glucocorticoides disminuyen la incidencia de membrana hialina (que causa síndrome de dificultad respiratoria). Si el parto parece anticiparse antes de la semana 34, y, antes de que esto ocurra, a la madre se le administran dos dosis de betametazona separadas por un lapso de 24 horas, el niño nace con el pulmón maduro²⁴.

Normalmente, la mielinización progresa de caudal a craneal, de dorsal a ventral y de dentro a fuera, madurando antes las fibras sensitivas que las motoras o las fibras de asociación, relacionándose con las áreas usadas en las primeras etapas de la vida, así como con el desarrollo filogenético.

Este proceso o cualquier alteración en el patrón normal pueden ser detectados mediante la RM e incluso se pueden evaluar los signos y síntomas en relación con la alteración vista en la imagen.

Al nacimiento la imagen ponderada en T1 muestra una sustancia gris con una señal mayor a la observada en la sustancia blanca. En la imagen ponderada en T2 la sustancia blanca es más brillante que la gris.

Conforme progresa el proceso de mielinización, las áreas maduras van cambiando de señal, aumentando su señal en T1 y disminuyéndola en T2, lo que permite su diferenciación de las zonas aún inmaduras o patológicas.

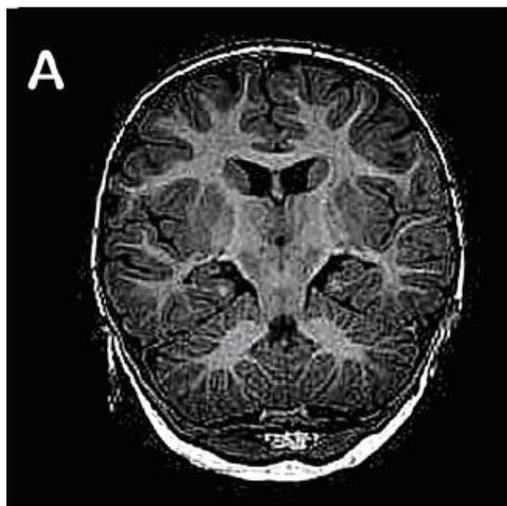


Imagen tridimensional coronal T1 que demuestra en un niño de 12 meses de edad el patrón adulto de mielinización con alta señal de mielina que se extiende hasta las fibras U subcorticales de los lóbulos frontales y temporales así como en todo el cerebelo. La imagen fue obtenida por una resonancia magnética de tres teslas.

Por razones didácticas hemos dividido la maduración cerebral en varias etapas, aunque en la práctica, este proceso es dinámico y estas etapas se van solapando.

Al nacimiento:

Se encuentran mielinizadas estas áreas: bulbo raquídeo, mesencéfalo dorsal, pedúnculos cerebelosos, brazo posterior de la cápsula interna con radiaciones hacia la corona radiada y hacia la parte ventral y externa de los tálamos, el córtex perirrolándico, el córtex occipital medial (alrededor de la cisura calcarina) y la ínsula posterior (relacionado con el área auditiva).

3-4 meses:

Sustancia blanca profunda de los hemisferios cerebelosos, pedúnculos cerebelosos medios, parte ventral del tronco encefálico, la vía cortico-espinal, la vía y radiaciones ópticas. Las áreas supratentoriales previamente mielinizadas ahora son de mayor tamaño, extendiéndose hacia la corona radiada por su segmento talamofrontal y parte posterior del cuerpo calloso.

8-12 meses:

Aparece claramente el gradiente anteroposterior, observándose una mielinización casi completa en el encéfalo posterior y fosa posterior. Permanece aún inmaduro la sustancia blanca subcortical frontal.

15-18 meses:

La mielinización cerebral normal ya está completa, a excepción de la zona terminal, situada lateral a los atrios ventriculares y cuya maduración puede no completarse hasta la 2ª ó 3ª década de la vida.

Las imágenes IR permiten una mayor diferenciación entre la sustancia blanca y la gris, lo que en principio podría ser una ventaja para valorar la mielinización cerebral. En cambio, en la práctica, se observa que esta secuencia magnifica el grado de maduración en las imágenes infratentoriales y, sobre todo, en la segunda parte del proceso madurativo (aproximadamente a partir del 7º-8º mes).

Por lo tanto, las imágenes IR mostrarían un grado de mielinización muy preciso a nivel supratentorial, desde el nacimiento hasta el 8º mes de vida.

Influencia de la ACTH en la Maduración Cerebral - Estudio Clínico.

Antecedentes:

En los estudios de García Peñas²⁵ y de Stefanatos y Grover²⁶ se concluye que el tratamiento farmacológico de los Trastornos Neuroevolutivos utilizando la ACTH resulta en mejorías llamativas y sostenidas. De la misma forma en el criterio de Etchepareborda²⁷, cuando se presenta un electroencefalograma paroxístico sin crisis en el paciente, resulta conveniente además del uso de la ACTH acompañar el tratamiento con fármacos antiepilépticos, como la lamotrigina.

Con estos antecedentes y para efectos de este documento, requerido por el Experto en Neurociencias, se realizó en Quito, Ecuador un estudio (no publicado todavía) en 50 niños para evaluar clínicamente los efectos de la ACTH en los trastornos del desarrollo global en pacientes entre los 3 y 12 años de edad.

Protocolo del estudio:

Para identificar los posibles candidatos para el estudio se efectuaron consultas clínicas con un neurólogo. De la misma forma, los pacientes fueron evaluados mediante dos exámenes que miden el funcionamiento eléctrico del cerebro: Electroencefalografía y Potenciales Evocados Auditivos del Tallo Cerebral.

Descripción de la muestra:

Para el estudio, se utilizó la unidad de neurología y salud mental de NeuroLogic International en el sur de Quito, Ecuador. Se seleccionaron a 50 niños que acudieron en forma consecutiva. De la misma forma, la selección se basó en los siguientes criterios de inclusión:

- Edad (de 3 a 12 años).
- Lugar de nacimiento y residencia (Quito).
- Síntomas de trastorno de desarrollo global.

Diagnóstico clínico:

Los 50 niños seleccionados para el estudio (Tabla 1) presentaron uno o más de los siguientes síntomas al momento de la evaluación clínica:

- Hiperactividad
- Trastornos del aprendizaje
- Trastornos del lenguaje
- Retraso en el caminar
- Déficit de atención

Tabla 1. Cuadro Pacientes - Estudio Clínico					
Paciente	Edad (Años)	Síntomas	EEG	Tratamiento complementario	Mejoría observada
1	7	Déficit de atención	Ondas lentas con descargas paroxísticas sin crisis	Lamotrigina	Si
2	9	Trastorno del aprendizaje	Ondas lentas	N/A	Si
3	12	Trastorno del aprendizaje	Ondas lentas	N/A	Si
4	3	Trastorno del lenguaje	Ondas lentas con descargas paroxísticas sin crisis	Lamotrigina	Si
5	7	Hiperactividad	Ondas lentas	Oxcarbazepina	Si
6	9	Hiperactividad Trastorno del aprendizaje	Ondas lentas con descargas paroxísticas sin crisis	Ácido Valproico	Si
7	4	Déficit de atención	Ondas lentas	N/A	No
8	11	Trastorno del aprendizaje	Ondas lentas con descargas paroxísticas sin crisis	Ácido Valproico	Si
9	3	Retraso en el caminar y el habla	Ondas lentas con descargas paroxísticas sin crisis	Lamotrigina	Si
10	9	Retraso en el caminar y el habla	Ondas lentas	N/A	Si
11	5	Retraso en el habla	Ondas lentas	N/A	Si
12	3	Retraso psicomotor	Ondas lentas	N/A	Si
13	8	Trastorno del aprendizaje	Ondas lentas	N/A	Si
14	8	Trastorno del aprendizaje	Ondas lentas con descargas paroxísticas sin crisis	Lamotrigina	Si
15	10	Trastorno del aprendizaje	Ondas lentas con descargas paroxísticas sin crisis	Lamotrigina	Si
16	12	Trastorno del aprendizaje	Ondas lentas	N/A	Si
17	12	Trastorno del aprendizaje	Ondas lentas con descargas paroxísticas sin crisis	Lamotrigina	No
18	9	Trastorno de la conducta	Ondas lentas con descargas paroxísticas sin crisis	Lamotrigina	Si
19	6	Hiperactividad	Ondas lentas	N/A	Si
20	10	Hiperactividad	Ondas lentas	N/A	Si
21	5	Retraso en el caminar y habla	Ondas lentas	N/A	Si
22	6	Retraso en el caminar y habla	Ondas lentas con descargas paroxísticas sin crisis	Ácido Valproico	Si
23	7	Hiperactividad Trastorno del aprendizaje	Ondas lentas	N/A	Si
24	9	Hiperactividad Agresividad	Ondas lentas con descargas paroxísticas sin crisis	Oxcarbazepina	Si
25	4	Hiperactividad	Ondas lentas	N/A	Si

Tabla 1. Cuadro Pacientes - Estudio Clínico (Continuación)					
Paciente	Edad (Años)	Síntomas	EEG	Tratamiento complementario	Mejoría observada
26	7	Hiperactividad	Ondas lentas	N/A	Si
27	4	Retraso en el caminar y habla	Ondas lentas con descargas paroxísticas sin crisis	Lamotrigina	Si
28	8	Trastorno del aprendizaje	Ondas lentas	N/A	Si
29	3	Trastorno del lenguaje	Ondas lentas con descargas paroxísticas sin crisis	Ácido Valproico	No
30	9	Déficit de atención	Ondas lentas	N/A	Si
31	7	Hiperactividad	Ondas lentas con descargas paroxísticas sin crisis	Lamotrigina	Si
32	5	Hiperactividad	Ondas lentas	N/A	Si
33	7	Hiperactividad	Ondas lentas	N/A	Si
34	6	Retraso en el caminar y habla	Ondas lentas	N/A	Si
35	8	Trastorno del aprendizaje	Ondas lentas	N/A	No
36	10	Déficit de atención	Ondas lentas	N/A	Si
37	6	Déficit de atención	Ondas lentas	N/A	Si
38	4	Trastorno del lenguaje	Ondas lentas	N/A	Si
39	4	Retraso en el caminar y habla	Ondas lentas con descargas paroxísticas sin crisis	Lamotrigina	Si
40	11	Trastorno del aprendizaje	Ondas lentas	N/A	Si
41	6	Hiperactividad Déficit de atención	Ondas lentas	N/A	Si
42	5	Trastorno del lenguaje	Ondas lentas con descargas paroxísticas sin crisis	Lamotrigina	Si
43	3	Retraso en el caminar y habla	Ondas lentas con descargas paroxísticas sin crisis	Lamotrigina	Si
44	12	Trastorno del aprendizaje	Ondas lentas	N/A	Si
45	9	Déficit de atención	Ondas lentas	N/A	Si
46	7	Trastorno del aprendizaje	Ondas lentas	N/A	Si
47	3	Retraso en el caminar y habla	Ondas lentas con descargas paroxísticas sin crisis	Lamotrigina	Si
48	13	Trastorno del aprendizaje	Ondas lentas	N/A	Si
49	8	Trastorno del aprendizaje	Ondas lentas	N/A	Si
50	8	Hiperactividad	Ondas lentas con descargas paroxísticas sin crisis	Lamotrigina	No

En la mayoría de casos, se constató que los pacientes habían tenido un periodo gestacional con complicaciones como preeclampsia materna o un parto difícil con hipoxia perinatal, como factores de riesgo identificados para la presencia de los problemas neuroevolutivos.

Resultados del examen de Electroencefalografía

Los pacientes presentaron claras alteraciones en las ondas registradas por el electroencefalograma, donde se evidenció la presencia de ondas lentas, las cuales sugerían un retraso en la maduración cerebral. (Figura 1)

Potenciales Evocados Auditivos del Tallo Cerebral

Además de ser un complemento en la evaluación del funcionamiento del cerebro, los potenciales evocados ayudaron a descartar los pacientes con algún problema de audición que pueda ser la razón de los síntomas que presenta el paciente.

Tratamiento empleado:

Los pacientes seleccionados fueron sometidos a una pauta terapéutica con ACTH intramuscular. El tratamiento de prueba fue de 3 meses donde al paciente se le suministró una dosis de 1 ml de ACTH (tetracosáctida, Laboratorios Sigma Tau) cada 15 días durante 3 meses, es decir en total 6 sesiones de tratamiento. Durante cada sesión, se efectuó el seguimiento y la evaluación del paciente.

Al finalizar el tratamiento, los pacientes fueron sometidos a un examen de electroencefalografía para poder comparar los resultados del EEG antes del tratamiento y el EEG después del tratamiento.

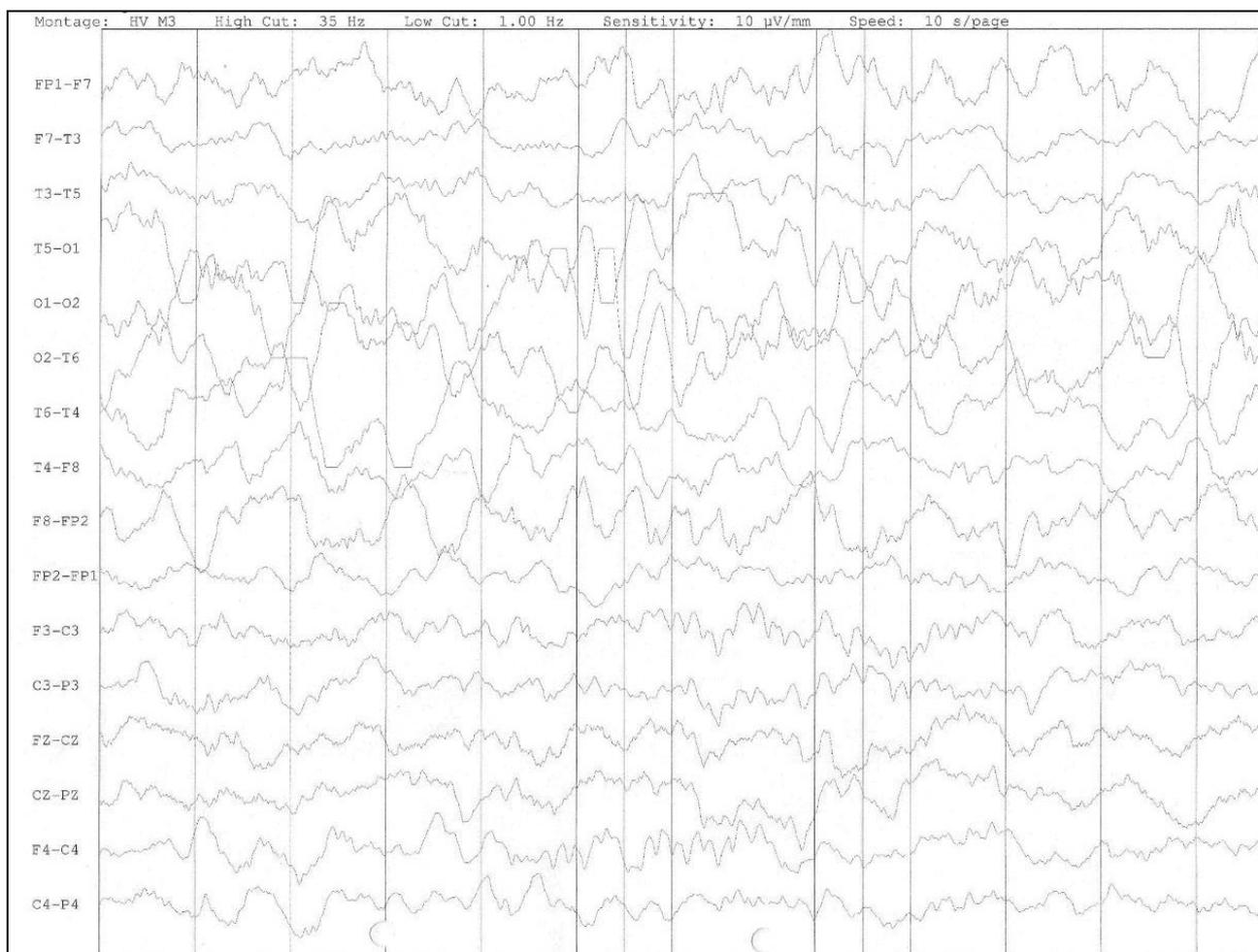


Figura 1: Se demuestra la presencia de ondas delta en ambos hemisferios cerebrales que traducen un retraso en la maduración bioeléctrica del cerebro.

Resultados obtenidos:

Al finalizar el tratamiento, los pacientes fueron evaluados por el especialista y se tomó en cuenta la apreciación de los padres del paciente.

Se constató que más del 90% de los pacientes presentaron una mejoría clínica y una mejoría identificada en los resultados de los exámenes de electroencefalografía. (Figura 2).

Los niños que presentaron síntomas como hiperactividad y déficit de atención mostraron una mejoría notable en su comportamiento. Asimismo, los pacientes que presentaron un trastorno del lenguaje y/o retraso en el caminar, después de tres meses, se observó una notable mejoría en la coordinación y en el lenguaje.

Cabe señalar la inocuidad de este tratamiento a las dosis empleadas. Ningún niño presentó aumento de los niveles de glucosa en sangre ni desarrolló síndrome de Cushing.

Finalmente, y para complementar los resultados obtenidos, después del tratamiento se realizó una encuesta a los padres de los pacientes para evaluar la satisfacción del tratamiento. Los resultados se presentan en la figura 3.

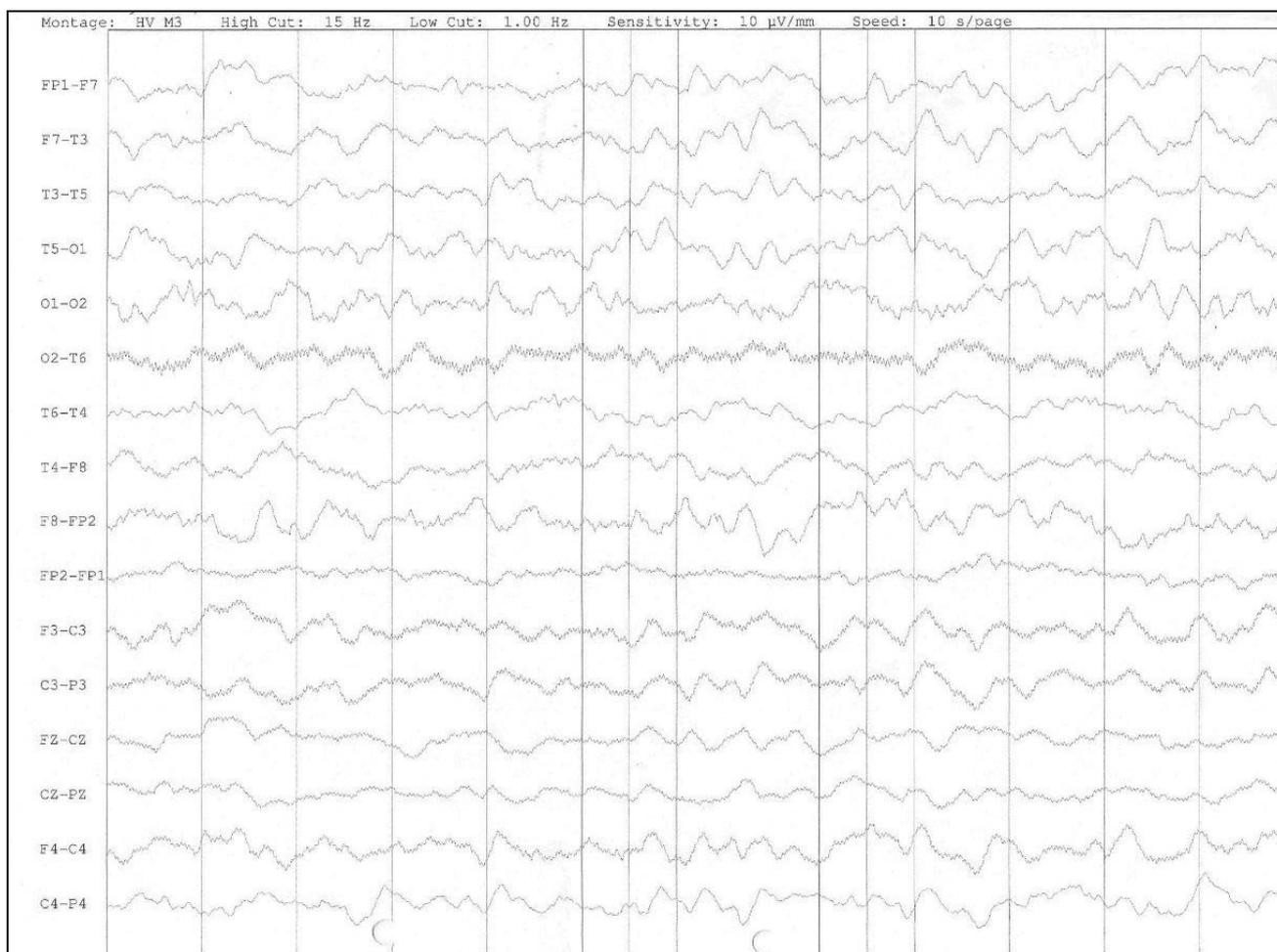


Figura 2: El electroencefalograma de control, después de 3 meses de tratamiento demuestra una mejor estructuración bioeléctrica del cerebro con disminución de las ondas lentas.



Figura 3: El 84% de los padres presentó una satisfacción positiva y consideraron que el tratamiento fue efectivo y se alcanzó los resultados esperados.

Conclusión

El tratamiento de los pacientes con trastornos del desarrollo global en el Ecuador es inadecuado.

Los procesos patológicos que afectan a las fases tempranas de la formación del SNC, es decir la multiplicación y la diferenciación neuronal y la migración celular que se completan al quinto mes de vida embrionaria, producen graves

síndromes neurológicos con daños severos tales como la holoprosencefalia. No hay ninguna forma de restaurar el tejido cerebral dañado por procesos patológicos que suceden en las etapas tempranas del desarrollo embrionario.

En cambio, en procesos patológicos que afectan al sistema nervioso del niño después de la semana 25 de gestación producen trastornos de la mielinización cerebral que se manifiestan por retrasos en la adquisición de habilidades motrices, lenguaje, y aprendizaje, pero con una estructura cerebral normal.

La ACTH y los corticoesteroides regulan el crecimiento y el metabolismo cerebral y se ha descrito que aceleran el crecimiento de los neuroblastos en cultivos celulares. La ACTH acelera la mielinización y estimula la síntesis de RNA y DNA. También induce varias enzimas del sistema nervioso central. Los investigadores han encontrado que existen más de 200 genes en el cerebro de ratas que responden a la ACTH y corticoides. Estos genes están involucrados en procesos tales como la adhesión celular, la promoción del crecimiento, la axogénesis, la sinaptogénesis y la transducción de señales. Es decir que la ACTH tiene efectos neurotróficos que regulan la diferenciación de neuronas, astrocitos y oligodendrocitos. Estos efectos neuroprotectores pueden facilitar la recuperación después de traumas cerebrales, pues aumentan el factor beta de crecimiento neural.

Después de la administración intramuscular de la ACTH, su absorción se hace en un periodo entre 3 y 16 horas; se consigue la concentración plasmática pico entre 3 y 12 horas. En la sangre la ACTH es transportada con las fracciones II y III de la proteína de Cohn.

Los estudios experimentales señalados arriba con el uso de la ACTH en la mielinización de animales de experimentación comprueban este efecto de la ACTH que forman la base del estudio descrito en este documento.

Los trastornos del desarrollo global que se manifiestan en el retraso en la adquisición de funciones relacionadas con la maduración del sistema nervioso central parece que responden al uso de la ACTH^{17, 19}. La conclusión clínica es que esta sustancia debe influir positivamente en los procesos de mielinización cerebral ya que incide en el desarrollo significativo de la motricidad, del lenguaje y del aprendizaje en los niños que fueron sometidos al tratamiento con esta medicina¹⁸.

Sería interesante el continuar este tipo de estudios clínicos en niños con este tipo de trastornos neuroevolutivos, efectuando además de los controles neurofisiológicos, estudios de Resonancia Magnética, antes y después del tratamiento.

Referencias

1. Gilar Corbi, R. Adquisición de habilidades cognitivas. Factores en el desarrollo inicial de la competencia experta. Tesis doctoral, Universidad de Alicante, 2003.
2. Adams, R.D., Victor, V., eds. Principles of Neurology ; McGraw-Hill Inc., USA 1977.
3. Goldman, citado en el Experto en Neurociencias, Proliferación y migración de las células nerviosas, Universidad de Salamanca, 2003
4. Carson, R. Myelination in Pediatric Neurology. Pediatric Neurology Resident Lecture Series. 2013
5. Menkes, J.H., ed. Textbook of Child Neurology; Henry Kimpton Publishers, London 1975
6. Kempermann G., Wiskott .L, Gage F. Functional significance of adult neurogenesis. Curr Opin Neurobiol. 2004 Apr; 14(2): 186-91.
7. Ferrer I., Soriano E., Del Río J. Cell death and removal in the cerebral cortex during development. Progr Neurobiol 1992; 39: 1-43.
8. Barkovich A., Kuzniecky R., Jackson G., Guerrini R., Dobyns W. Classification system for malformations of cortical development Neurology 2001; 57: 2168-2178
9. García Moreno, F., Migración tangencial de neuroblastos en el desarrollo temprano del telencéfalo, <http://hdl.handle.net/10486/10713>, 2008
10. Schaefer G., Bodensteiner J., Thompson J. Jr, Wilson D. Clinical and morphometric analysis of the hypoplastic corpus callosum. Arch Neurol. 1991 Sep; 48 (9): 933-6.
11. Lenn N. Brain plasticity and regeneration. AJNR. 1992; 13: 505-515.
12. Huttenlocher P. Dendritic and synaptic pathology in mental retardation. Pediat Neurol 1991; 7: 79-85
13. Menkes, J.H., ed. Textbook of Child Neurology; Henry Kimpton Publishers, London 1975.
14. Schadé JP., Meeter, K, Van Groeningen , W.B. Maturational aspects of the dendrites of the human cortex. Acta Morph. Neerl. Scand. 5:37, 1962.
15. Adams, R.D., Victor, V., eds. Principles of Neurology ; McGraw-Hill Inc., USA 1977.
16. Filippi C., Lin D., Tsiouris A., Watts R., Packard A., Heier L., Ulug A. Diffusion-tensor MR imaging in children with developmental delay: preliminary findings. Radiology. 2003 Oct; 229(1): 44-50.
17. Owens D., Kriegstein A. Is there more to GABA than synaptic inhibition? Nat Rev Neurosci. 2002 Sep; 3(9): 715-27.
18. Lujan R., Shigemoto R., Lopez-Bendito G. Glutamate and GABA receptor signaling in the developing brain. Neuroscience. 2005; 130(3): 567-80.
19. World Health Organization, Guía de Intervención mhGAP, 2015.
20. Prechtel, H.F.R., Prognostic value of neurological signs in the newborn. Proc R Soc Med 58:3, 1965.
21. Aguilera G. Factors controlling steroid biosynthesis in the zona glomerulosa of the adrenal. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology 1993 45 147±151.

22. Gill GN. ACTH regulation of the adrenal cortex. In *Pharmacology of Adrenal Cortical Hormones*, pp 35±39. Eds GN Gill. New York: Pergamon, 1979.
23. Kalra, V. ACTH Therapy in Refractory Generalized Epilepsy. [*Indian J Pediatr* 2009; 76 (1) : 91-93]
24. Crowther CA, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; Issue 3. Art. No.: CD003935; DOI: 10.1002/14651858.CD003935.pub2.
25. García-Peñas, J.J. Tratamiento con fármacos antiepilépticos en los síndromes de regresión autista, *REV NEUROL* 2005; 40 (Supl 1): S173-S176.
26. Stefanatos, G., Grover, W. Case study: corticosteroid treatment of language regression in pervasive developmental disorder. *J Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34: 10007-11.
27. Etchepareborda MC. Tratamiento de los niños con electroencefalograma paroxístico sin crisis. *Rev Neurol* 2003 ; 37 (3): 293-297.