



VOL 10. Nº 2. AÑO 2016

BOLETIN DE LA SPAO

Sociedad de Pediatría de Andalucía Oriental

Artículos de Revision

TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD
Y TRASTORNOS DEL APRENDIZAJE

M^a Isabel Rodríguez Lucenilla (1), Gema Martínez Espinosa (2)
Javier Fernandez Pérez (3)

Unidad Neuropediatría. H. Torrecárdenas. 2.Unidad Neuropediatría.
H. Poniente. 3. Servicio Neurología. H. Torrecárdenas.

Págs. 35-49.

Artículos de Revision

PATOLOGÍA GASTROINTESTINAL Y HEPÁTICA EN EL PACIENTE
PEDIATRICO CRÍTICO.

Ana Abril Molina, Catalina González Hervás, M. J Salmerón
Fernández. Esther Ocete .

Unidad de Cuidados Intensivos Pediatricos. CHU de Granada.

Págs.50-65.

Originales

BEVACIZUMAB: nuevas perspectivas para la retinopatía del
prematuro

Alias I, Fernandez MM, Gonzalez- Ripoll M, Ñacle A (1) Sanchez
Waisen F (1), Bonillo A

Unidad Neonatal Servicio de Oftalmología (1). CH Torrecardenas
Almeria

Págs 66-76.

Boletín de la SPAO

(ISSN: 1988-3420)

Órgano de expresión de la
Sociedad de Pediatría de
Andalucía Oriental

Editores Jefe

Julio Romero Gonzalez
Javier Diez-delgado Rubio

Editor Asociado

Jose Antonio Hurtado Suazo

Director honorífico

Gabriel Galdó Muñoz

Consejo editorial

Gabriel Galdó Muñoz

Carlos Ruiz Cosano

María José Miras Baldo

Eduardo Narbona López

José Antonio Hurtado

Carlos Roca Ruiz

Juan Manuel Fernández García

Emilio José García García

José María Gómez Vida

Francisco Giménez Sánchez

Francisco Javier Garrido

Torrecillas

Julio Ramos Lizana

José Miguel Ramón Salguero

Enrique Blanca

Antonio Jerez Calero

Pilar Azcón González de Aguilar

José Maldonado Lozano

Carlos Trillo Belizón

María del Mar Vázquez del Rey

Antonio Bonillo Perales

Adolfo Sánchez Marengo

Carlos Jiménez Álvarez

Ana Martínez-Cañabate Burgos

Francisco Girón Caro

José Murcia García

Emilio del Moral Romero

María Angeles Vázquez López

Victor Bolivar Galiano

Almeria. España

Paraje de Torrecardenas SN

contacto@spao.info

Normas de Publicación en

http://www.spao.info/Boletin/normas_publicacion.php

Publicación trimestral

TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD Y TRASTORNOS DEL APRENDIZAJE

M^a Isabel Rodríguez Lucenilla (1), Gema Martínez Espinosa (2) y Javier Fernández Pérez (3)

Unidad Neuropediatría. H. Torrecárdenas. 2. Unidad Neuropediatría. H. Poniente. 3. Servicio Neurología. H. Torrecárdenas.

INTRODUCCIÓN

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es un trastorno heterogéneo del neurodesarrollo, de inicio en la infancia temprana y originado por la interacción de una predisposición genética con factores ambientales. Se manifiesta por la presencia de síntomas persistentes de inatención y/o hiperactividad-impulsividad. Si aplicamos los criterios diagnósticos de la DMS-IV entre un 3% y un 9% de los niños y adolescentes estarían afectados de un TDAH. Actualmente es el trastorno del comportamiento más frecuente en la infancia y su prevalencia ha crecido en los últimos años, en gran parte debido a la mejora en la búsqueda y diagnóstico de estos pacientes.

Frecuentemente los síntomas de TDAH se superponen con otros trastornos, los más comunes son los trastornos de ansiedad, del humor, trastornos de conducta, trastornos motores, de comunicación social y trastornos del aprendizaje, a este hecho se le llama comorbilidad. La presencia de

comorbilidad en el TDAH es más una norma que una situación aislada, así, más de 2/3 de niños diagnosticados de TDAH tendrían otro trastorno asociado(1). Esto podría explicar un peor funcionamiento y pronóstico de estos pacientes especialmente en aquellos casos donde la comorbilidad es múltiple, lo cual nos da una idea de la importancia del problema. Así un estudio poblacional mostró que aquellos pacientes afectados de TDAH y que presentaban 3 o más comorbilidades presentaban severos problemas de funcionamiento, el 81% de estos pacientes tenían problemas en el colegio y casi la mitad habían repetido curso(1).

En este trabajo nos centraremos en describir la asociación del TDAH con los trastornos del aprendizaje más frecuentes como son el trastorno de la lectura o dislexia, trastorno del aprendizaje de la matemáticas y el trastorno del aprendizaje no verbal. Estos se diagnostican ante una discordancia entre el nivel académico obtenido y el potencial individual para aprender, excluyéndose los pacientes con

dificultades en el aprendizaje secundarias como discapacidades visuales, auditivas, discapacidad intelectual, etc.

Los principales son los asociados con los trastornos de la lecto-escritura y el aprendizaje de las matemáticas.

Prevalencia de comorbilidad en el TDAH	Con TDAH	Sin TDAH
<i>Trastornos del aprendizaje</i>	46 %	5 %
<i>Trastorno de conducta</i>	27 %	2 %
<i>Ansiedad</i>	18 %	2 %
<i>Depresión</i>	14 %	1 %
<i>Trastornos del lenguaje</i>	12 %	3 %
<i>Trastornos del espectro autista</i>	6 %	0,6 %
Larson 2007		

MAGNITUD DEL PROBLEMA

Los trastornos del aprendizaje son trastornos (TA) de base neurobiológica que suceden en niños con inteligencia normal y persisten a lo largo de la vida. A pesar de que representan unas de las principales comorbilidades del TDAH y que los estudios de investigación sobre el TDAH

se han multiplicado de forma exponencial en las últimas décadas, esto no ha ocurrido de igual forma con los TA. Probablemente se deba a que sobre todo en aquellos pacientes donde predomina la sintomatología del TDAH este tapados por el propio TDAH y no sean tenidos tan en cuenta, quedando en un segundo plano e incluso infradiagnosticados. Este hecho, condiciona a estos pacientes a un peor rendimiento académico mermando sus expectativas futuras a pesar de presentar un adecuado nivel cognitivo(2,3). Un estudio realizado con una muestra de casi 3000 niños y adolescentes diagnosticados de TDAH muestra que el número y proporción de pacientes afectados de TDAH aumenta a lo largo del tiempo y que el número de comorbilidades se relaciona inversamente con el rendimiento académico de estos pacientes (4).

Cada vez son más los estudios que confirman la mayor prevalencia de los trastornos del aprendizaje en los pacientes con TDAH y viceversa. Sin embargo, la variabilidad metodológica de los trabajos publicados, así como la utilización de criterios más o menos estrictos para definir los trastornos del aprendizaje, implica que la proporción de pacientes afectados de TDAH y TA dada en los diferentes estudios publicados oscile en un amplio rango que puede variar entre un 20% a casi un 100% de los pacientes.

Un estudio poblacional realizado mediante entrevistas telefónicas en USA en más de 50000 niños con edades comprendidas entre 6 y 17 años, determinó una incidencia de TDAH del 8% aproximadamente y de aquellos niños afectados de TDAH hasta un 46% tenían asociado un trastorno del aprendizaje(1). Otro estudio poblacional muestra que el 3% de la población general de niños entre 15-16 años presentan TDAH asociado a TA y que esta asociación es significativamente mayor en niños que en niñas(5). En otro estudio poblacional llevado a cabo en Brasil realizado en pacientes entre 7 y 17 años mostró que el riesgo de presentar un trastorno del aprendizaje es 6 veces mayor en aquellos pacientes afectados de TDAH subtipo hiperactivo-impulsivo y hasta 30 veces mayor en aquellos pacientes donde predomina principalmente la inatención. Además este estudio también muestra que la proporción de pacientes afectados de TDAH y LD es mayor en niños que en niñas(6). Otro estudio poblacional realizado en Colombia en más de 10000 niños de todos los estratos sociales, mostró que en aquellos pacientes afectados de TDAH el riesgo relativo de padecer un TA era 1.8 veces mayor que en aquellos que no lo tenían, la proporción de pacientes afectados de TDAH y TA era mayor en niños que en niñas aunque no había significación

estadística. Además la presencia de un TDAH subtipo hiperactivo se correlacionaba con menor riesgo de padecer un TA. En este estudio se determinó que el 8% del total de la población de niños entre 5-12 años estaban afectados de un TDAH y TA asociado(7).

Visto de otra forma, si estudiamos aquellos pacientes afectados de un trastorno de comportamiento vemos que la proporción de aquellos que están afectados de TDAH es también mayor que en la población general. En un trabajo realizado por Mamari et al en 2105, se estudio a 321 pacientes con una media de edad de 8 años, afectados de un trastorno del aprendizaje (diagnosticados mediante Learning Disabilities Diagnostic Inventory), el 30% tenían síntomas de TDAH, de estos, un 24% presentaban signos de hiperactividad otro 24% trastornos de conducta y más de un 40% presentaban signos de inatención(8). Otro trabajo realizado por el Dr. Kirsten Schuchardt muestra una mayor proporción de pacientes afectados de TDAH hasta un 20% en el grupo de pacientes con CI normal y dificultades en el aprendizaje sobre todo en el ámbito de la lectoescritura, frente a un 5% de pacientes afectados de TDAH en el grupo de pacientes sin dificultades en el aprendizaje(9).

En otro estudio poblacional se estimó que el 71% de los pacientes afectados de un trastorno del aprendizaje tenían como base subyacente un TDAH(6).

En general son múltiples los estudios que muestran una asociación entre el TDAH y TA. Sin embargo, la proporción de pacientes afectados de TDAH que sufre a su vez un TA es muy variable entre los diferentes estudios y en la actualidad no está totalmente establecida. Este hecho es probablemente debido a las diferencias metodológicas entre los distintos estudios y los diferentes criterios de inclusión tanto para TDAH como para TA.

Por otra parte los trabajos muestran una mayor proporción de pacientes afecto de TA en aquellos pacientes donde predominan los síntomas de inatención. Aunque la mayoría de los estudios muestran una mayor presencia de TA en los varones, esta diferencia entre sexos no está totalmente establecida.

TDAH Y DIFICULTADES EN LA LECTO-ESCRITURA

El trastorno de la lectura o dislexia es el más común de los trastornos del aprendizaje y se caracteriza por dificultades en la exactitud y fluidez en el reconocimiento de palabras, mala ortografía y escasas habilidades para la decodificación fonológica. La asociación del TDAH y dislexia es la mejor estudiada y

conocida ya que una proporción importante de pacientes afectados de TDAH presentan diferentes grados de afectación en la lecto-escritura.

Epidemiología

Son pocos los estudios poblacionales sobre el tema, pero estos muestran una prevalencia mayor de la esperada en la asociación de TDAH y TA. Si aceptamos una prevalencia de TDAH en torno al 5% y una prevalencia de la dislexia en torno al 4%, la prevalencia poblacional de la asociación de estos dos trastornos debería de estar en torno al 0.2%. Sin embargo datos obtenidos de estudios poblacionales muestran una prevalencia mayor.

En un estudio poblacional realizado en 2008 en EEUU 23000 niños entre 6 y 17 años donde se encontró que el 3.7% de la población general presentaba un TDAH asociado a un TA, en la mayoría de los casos es un trastorno de la lectoescritura(10). En otro estudio poblacional realizado en UK en una muestra de más de 5000 niños entre 9 y 15 años la asociación entre trastorno de lectura y TDAH se presentó en el 0,4% de la muestra. De aquellos niños con TDAH casi el 20% presentaban un trastorno de la lectura y aproximadamente el 9% de los pacientes con trastorno de la lectura presentaban un TDAH(11).

Otro estudio poblacional realizado más recientemente, realizado en 5700 niños, la incidencia de trastorno de lectura en pacientes afectados de TDAH a los 19 años de edad fue del 51% en varones y del 47% en mujeres, no habiendo diferencias significativas. La incidencia de trastorno de lectura fue mayor en varones sin TDAH que en mujeres que fue del 14% y del 7.7% respectivamente. Sin embargo el riesgo relativo de presentar un trastorno de la lectura en aquellas pacientes afectas de TDAH es 8.1 (IC:95%, 5.7-11.5) frente al 3.9 (IC:95%, 3.2-4.9) en los varones, siendo esta diferencia estadísticamente significativa(12). En otro estudio poblacional realizado en una muestra de unos 3000 niños seguidos prospectivamente hasta los 10 años de edad, las dificultades/trastorno de la lectura eran 2.8 veces más frecuentes en niños afectados de TDAH que en aquellos que no lo presentaban(13).

Si nos fijamos en muestras clínicas, vemos que la la relación se mantiene de forma bidireccional. Así en un estudio donde se incluían 617 pacientes afectados de TDAH un 33% de estos presentaban un trastorno de la lectura(14). Un estudio realizado en 597 pacientes con edades comprendidas entre los 7 y 10 años y que cumplían criterios de TADH que el 33% de esto pacientes presentaban un trastorno de la lectura(14). Visto de forma inversa,

un estudio realizado por Shanahan et al. en 2006 146 afectados de trastorno en la lectura y 249 sin trastorno con edades comprendidas entre 8 y 18 años, el 16% de los pacientes afectados de un trastorno en la lectura presentaban también un TDAH(14).

Aunque la prevalencia de la asociación entre TDAH y trastorno de lectura varía en los diferentes estudios, dependiendo de si los estudios se han realizado en muestras poblacionales o en muestras clínicas y de los criterios para definir ambos trastornos, podemos ver una importante asociación bidireccional de ambos trastornos. Muchos trabajos propone abandonar el termino comorbilidad, entendida como dos patologías independientes que se superponen en un mismo pacientes, entendiendo esta relación como una superposición de síntomas que relacionan ambos trastornos.

Asociación entre TDAH y trastorno de la lectura

Si leer una palabra implica: a) atender al estímulo, b) detectar y discriminar los rasgos visuales de las letras-palabras, c) cotejar esta nueva información con lo almacenado, d) integrar esta nueva información ortográfica con sus patrones fonológicos también almacenados, e) activar e integra la información semántica (en caso de que la palabra sea conocida) y f) poner en funcionamiento los patrones

articulatorios (en el caso en que la lectura no sea silenciosa), es fácil entender por que un paciente con déficit de atención tendrá dificultades en la lectura, ya que su principal característica choca con el primero de los pasos de este complejo proceso(15).

Aunque ambos trastornos comparten déficits cognitivos como: velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, respuesta inhibitoria, etc. Sin embargo los más fuertemente relacionados en pacientes afectados de TDAH, trastornos de la lectura y ambos asociados están en la memoria de trabajo(16-17) y en la dificultad de nombrar rápidamente símbolos alfabéticos y numéricos(19,20). En otro trabajo la velocidad de procesamiento aparece como déficit común tanto en los pacientes con TDAH como en aquellos que presentan trastorno de la lectura además de tener una influencia genética(21). En otro trabajo realizado en 2011 por Van de Voorden, la memoria de trabajo así como la respuesta inhibitoria están alterados tanto en pacientes con TDAH, trastornos de la lectura y en aquellos que presentan ambos (16). Sin embargo, en aquellos pacientes que solo presentan únicamente dificultades en la lectura presentan mayores dificultades en los procesos de decodificación fonológica(22,23). En la actualidad se desconocen con exactitud y

son precisos más estudios que detallen que procesos cognitivos están afectados en estos trastornos. Los estudios presentan gran disparidad metodológica y algunos se han realizado en muestras de escaso tamaño.

Otro importante enfoque para entender la relación entre TDAH y el trastorno de la lectura es, la creciente bibliografía en la que se muestra, cada vez con mayor fuerza, una etiología genética compartida para ambos trastornos. Un estudio poblacional realizado sobre una muestra de más de 2000 familias con parejas de gemelos destinado a encontrar grupos homogéneos entre las distintos súbitos de TDAH y trastornos del aprendizaje mostró en los grupos de pacientes con sólo síntomas de TDAH, sólo alteración en la lectura y aquellos con TDAH y trastorno en la lectura podían clasificarse dentro de un grupo homogéneo con síntomas similares que que podían compartir alteraciones genéticas, para lo cual deberían realizarse estudios posteriores (24). Otro estudio poblacional realizado en en parejas de gemelos donde a menos uno estaba afecto de TDAH o trastorno de la lectura, análisis univariantes mostraron una relación genética tanto para el TADH como los trastornos de la lectura. Los análisis bivariante mostraron una relación genética entre la asociación de síntomas de inatención y trastorno de la lectura, sin

embargo esta relación no se confirmó en el caso en que predominasen los síntomas de hiperactividad y trastorno de la lectura(25). En otro estudio poblacional realizado en 235 familias con al menos dos hermanos afectados de TDAH muestran que hay una fuerte asociación familiar en el desarrollo de TDAH y trastorno de la lectura y menos fuerte en la asociación de TDAH y trastorno de la escritura. Sin embargo la presencia de TDAH en los padres no puede predecir el desarrollo de un trastorno del aprendizaje en los hijos(26). Otro gran estudio poblacional llevado a cabo en 2012 en una muestra 7000 parejas de gemelos mostraron que los síntomas de TDAH y trastorno de la lectura presentan una fuerte carga genética sobre todo en el súbito inatento e independientemente de sexo(27). En 2010 un estudio poblacional realizado en parejas de gemelos muestra una relación genética junto con factores ambientales compartidos en la asociación de síntomas de TDAH con trastornos en la lectura, escritura y aprendizaje de las matemáticas(28).

Varios estudios han relacionado el desarrollo de dislexia a 9 genes, dos de ellos (5p y 17p) relacionados con la asociación a TDAH. Otros trabajos han relacionado la comorbilidad entre trastorno de la lectura y TDAH con el gen ADRA2A en el cromosoma 6p21.3 que

jugaría un papel importante en el desarrollo de ambos trastornos(19).

Los trabajos sobre la etiología genética de TDAH y trastorno de la lectura parecen indicar que hay implicados factores genéticos compartidos e independientes para ambos trastornos, sin embargo los factores ambientales juegan también un papel muy importante en el desarrollo de estos trastornos. Hace falta más estudios que determine con exactitud los genes compartidos que tienen más fuerza en el desarrollo de la superposición de estos trastornos. Así como los factores ambientales implicados en el desarrollo de ambos trastornos.

Todo esto nos lleva a postular diferentes hipótesis para aplicar la co-ocurrencia del TDAH con el trastorno de la lectura(14):

- “Copia fenotípica”: que sugiere una influencia bidireccional entre ambos trastornos.

- “Subtipo cognitivo”: que sugiere que factores independientes mediarían para el desarrollo de un tercer subtipo de TDAH-trastorno de la lectura.

- “Múltiples déficits”: es el modelo que actualmente toma fuerza y aplica la presencia de TDAH trastorno de la lectura a factores genéticos compartidos así como la presencia de déficit cognitivos comunes en ambos trastornos que tendrán un efecto

aditivo en el desarrollo de ambos trastornos.

Estrategias de tratamiento

No son muy numerosos los estudios que han valorado la respuesta a los diferentes tratamientos en pacientes que presentan TDAH y un trastorno de la lectura asociado.

Aunque el tratamiento fonológico ha mostrado eficacia en el tratamiento de la dislexia, hay pocos estudios que evalúen el tratamiento educacional y del comportamiento en pacientes afectados de ambos trastornos. Además los problemas de atención y de comportamiento pueden hacer disminuir la eficacia de estos programas en pacientes con ambos trastornos. Un estudio publicado en 2015 con una muestra de 28 pacientes 14 con TDAH y otros 14 con TDAH y dislexia en los que se realiza una intervención durante 8 semanas en para mejorar las funciones ejecutiva y las habilidades lectoras, hasta igualarle con el grupo solo afecto de TDAH, el grupo donde co-ocurrían ambos trastornos mejoró las habilidades lectoras mientras que el grupo con pacientes únicamente afectados de TDAH no mejoraron las habilidades lectoras. Con respecto a las funciones ejecutivas ambos grupos mejoraron en la velocidad de procesamiento aunque la mejoría fue mayor en el grupo con comorbilidad (29). Otro trabajo reciente realizado en 60 pacientes afectados de

TDAH y un trastorno del aprendizaje entre 12 y 17 años, randomizado no ciego se compararon dos intervenciones, una basada en mejorar la memoria de trabajo y otra en mejorar las habilidades en matemáticas. 59 de estos pacientes estaban en tratamiento con estimulantes el grupo que trabajó la memoria de trabajo mejoró en este sentido más que el grupo que trabajó las habilidades en matemática, pero no se encontraron efectos más allá de eso. En los pacientes que habían mejorado más en la memoria de trabajo, los padres reportaron mejorías en casa tanto en inatención como hiperactividad(30). Como vemos los estudios sobre el tema están realizados en muestras con pocos pacientes, y presentan graves deficiencias metodológicas además de no valorar los efectos a largo plazo. Por todo esto, son necesarios estudios que identifiquen cuáles son las mejores intervenciones educacionales que en combinación con tratamiento farmacológico, para el control de los síntomas de TDAH mejoren de una forma persistente los déficits en la lectura.

Tratamiento farmacológico con metilfenidato. Es el tratamiento más frecuentemente estudiado para el tratamiento de TDAH y trastorno de la lectura. El metilfenidato se ha mostrado eficaz en la mejora del comportamiento, tanto de la hiperactividad como la impulsividad así como la mejora de la

atención y del rendimiento académico. Así un estudio llevado a cabo en pacientes afectados TDAH sin especificar si tienen o no algún trastorno del aprendizaje, en los que se incluyeron 212 adolescentes que fueron tratados con metilfenidato durante 12 semanas estos pacientes además de mejorar en los síntomas de TDAH, mejoraron sus habilidades en el aprendizaje de forma significativa(31). En otro reciente estudio, randomizado y doble ciego se evaluó en 135 pacientes entre 9 y 12 años afectados de TDAH con y sin trastorno del aprendizaje (tanto de la lectura como de las matemáticas), se evaluó el tratamiento con metilfenidato en ambos grupos, observándose en ambos grupos mejoría en los síntomas de TDAH, habilidades conativas y rendimiento académico (32). Todo esto sugiere que el tratamiento con metilfenidato mejora las funciones cognitivas y parece un tratamiento aditivo para la mejora de los pacientes con la coexistencia de ambos trastornos. Hacen falta más estudios con un número de pacientes mayor y seguimiento a largo plazo para corroborar estos hallazgos.

Recientemente varios estudios sugieren que el tratamiento con atomoxetina podría mejorar de forma importante tanto los síntomas de TDAH como el trastorno de la lectura. Un estudio cross-over, doble ciego, llevado a cabo en 102 pacientes entre 8 y

12 años clasificados en 4 grupos, TDAH, Dislexia, TDAH + Dislexia y grupo control. En los 3 grupos con patología se administró Atomoxetina-placebo durante 28h y se realizaron test para la valoración de estos pacientes al inicio y al final de cada tanda de tratamiento con placebo o atomoxetina (que fue de 28h día), dichos test también se llevaron a cabo en los pacientes del grupo control. La atomoxetina mejoró la mejoría de trabajo de forma significativa en aquellos pacientes afectados de TDAH y dislexia frente a los otros dos grupos. Sin embargo no se encontraron beneficios en la mejora de las reglas de decisión léxica(33). En otro estudio realizado en pacientes entre 10-16 años se estudió el efecto de la atomoxetina en un grupo de 36 pacientes afectados de TDAH y dislexia y otro grupo de 20 pacientes afectados únicamente TDAH. En ambos grupos el tratamiento mejoró los síntomas asociados a TDAH y en los scores de lectura, sin embargo la mejoría fue en los scores de lectura en el grupo de TDAH y dislexia fue mayor, sin poder justificarse esa mejoría en la mejora de la atención de estos pacientes(34). Otro estudio en este sentido, randomizado y doble ciego, estudió la eficacia de la atomoxetina en pacientes solo con TDAH, TDAH y trastorno de la lectura y en pacientes únicamente con trastorno de la lectura. Aquellos pacientes afectados de TDAH y trastorno de la lectura o únicamente trastorno de la lectura se randomizaron y

fueron tratados con atomoxetina o placebo, los pacientes afectados de tDAH solo fueron tratados con atomoxetina. El tratamiento con atomoxetina mejoro los síntomas de tDAH en aquellos pacientes afectados de TDAH y TDAH con dislexia, pero como es de espera estos síntomas no mejoraron en aquellos pacientes unidamente afectados de dislexia(35). Estos datos sugieren que la atomoxietina puede ser un tratamiento eficaz el el grupo de pacientes con TDAH y trastorno en la lectura, sin embargo son necesario estudios posteriores con mayor tamaño de muestra y seguimiento que confirmen estos hallazgos.

TDAH Y DIFICULTADES EN EL APRENDIZAJE DE LAS MATEMÁTICAS

Aunque son escasos los trabajos que abordan esta cuestión, los trabajos publicados sobre el tema indican que existe una relación mayor de la esperada entre el trastorno del aprendizaje de las matemáticas (TAM) y TDAH. Sin embargo la relación genética de estos trastornos no está tan bien documentada como en el caso del TDAH y la dislexia. La prevalencia del TAM está en torno a un 6,5% de la población general. En un trabajo en realizado sobre una muestra de 476 escolares afectados de TDAH la proporción de pacientes afectados de TDAH y TAM fue de casi un 18%. Además estos pacientes

presentaban mayores trastornos del lenguaje y menor puntuación académica que aquellos con TDAH sólo. Además estas puntuaciones empeoraban si además se asociaba un trastorno de la lectura (36).

Se postulan tres tipos de TAM(15):

- Dificultades aritméticas asociadas a un déficit viso-espacial.

- Dificultades de procedimiento asociadas a inatención y déficit de memoria de trabajo.

- Dificultades aritméticas, de lectura y ortografía sugiriendo un déficit general en la presentación o recuperación de la memoria semántica.

Sin embargo en la practica clínica diaria es difícil clasificar a los pacientes en cualquiera de estos grupos, lo que si es importante resaltar es que la coexistencia de este trastorno junto con el TDAH está asociada a mayores dificultades del aprendizaje. Además a esta asociación también puede sumarse un trastorno en la lacto-escritura lo que dificultaría aún mas el desarrollo de las capacidades funcionales de estos pacientes. Por otra parte aún está por determinar cual es la mejor estrategia terapéutica a seguir con estos pacientes.

TDAH Y TRASTORNO DEL APRENDIZAJE NO VERBAL

Es la asociación más desconocida de todas, sin embargo resulta importante conocer de su existencia. Asocia un combinación de déficits. A nivel motor presentan falta de coordinación y dificultades en las habilidades grafomotoras, dificultades a la hora de organizar la información visual y en la orientación espacial, a nivel social problemas para comprender la comunicación no verbal y dificultades sensoriales a nivel visual y táctil. Son niños que aprenden a leer pero presentan mayores dificultades a la hora de comprender conceptos abstractos, aunque en las primeras etapas de la escolarización pueden pasar desapercibidos, sus problemas empeoran a medida que el programa de estudios y las relaciones sociales se hace más complejas(15).

Entre un 30-50% de los pacientes afectos de trastorno del aprendizaje no verbal (TANV) podrían presentar a la vez un TDAH. Sin embargo, dado la diversidad de las manifestaciones clínicas, su diagnóstico se hace difícil. No obstante, más que la clasificación de estos pacientes, resulta de mayor importancia el apoyo individualizado de estos pacientes(15).

CONCLUSIONES

El TDAH y los trastornos del aprendizaje están fuertemente relacionados, por lo tanto es importante investigar la presencia de trastornos del aprendizaje de forma sistemática en todos aquellos pacientes afectos de TDAH y viceversa. Aunque el mejor tratamiento de estos pacientes no está todavía bien establecido, este debe ser individualizado para cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Kandyce Larson, Shirley A. Russ, MPH, Robert S. Kahn and Neal Halfon. Patterns of Comorbidity, Functioning, and Service Use for US Children With ADHD, 2007. *Pediatrics*. 2011; 127(3): 462-470.
- 2.- U Ek, J Westerlund, K Holmberg and E Fernell. Academic performance of adolescents with ADHD and other behavioural and learning problems —a population-based longitudinal study. *Acta Paediatr*. 2011; 100: 402-406.
- 3.- Szu-Ying Wu and Susan Shur-Fen Gau. Correlates for academic performance and school functioning among youths with and without persistent attention-deficit/hyperactivity disorder. *Res Dev Disabil*. 2013; 34: 505–515
- 4.- Barnard-Brak Lucy, N. Sulak Tracey, and Fearon Danielle D. Coexisting Disorders and Academic Achievement Among Children With ADHD. *J Atten Disord*. 2011; 15(6): 506-15.
- 5.- Taanila Anja, Ebeling Hanna, Tiihala Marjo, Kaakinen Marika, Moilanen Irma, Hurtig Tuula, et al. Association Between Childhood Specific Learning Difficulties and School Performance in Adolescents With And Without ADHD Symptoms: A 16-Year Follow-Up. *J Atten Disord*. 2014; 18(1): 61-72.
- 6.- Pereira Pondé Milena, Carlos Cruz-Freire Antônio, and Almeida Silveira André. Relationship Between Learning Problems and Attention Deficit in Childhood. *J Atten Disord*. 2012; 16(6): 505-9.
- 7.- Talero-Gutierrez Claudia, Velez Van Meerbeke Alberto, and González Reyes Rodrigo. A Clinical Study of ADHD Symptoms With Relation to Symptoms of Learning Disorders in Schoolchildren in Bogota, Colombia. *J Atten Disord*. 2012; 16(2): 157-63.
- 8.- Al-Mamari Watfa S., Emam Mahmoud M, Al-Futaisi Amna M., Kazem Ali M. Comorbidity of Learning Disorders and Attention Deficit Hyperactivity Disorder in a Sample of Omani Schoolchildren. *Sultan Taboos University Med J*. 2015; 15(4): e528-33.
- 9.- Schuchardt Kirsten, Fischbach A, Balke-Melcher Christina, Mähler Claudia. Die Komorbidität von Lernschwierigkeiten mit ADHS-Symptomen im Grundschulalter. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*. 2015; 43, pp. 185-193.
- 10.- Pastor PN, Reuben CA. Diagnosed attention deficit hyperactivity disorder and learning disability: United States, 2004–2006. *Vital Health Stat*. 2008;10 (237):1–14.

- 11.- Carroll, J. M, Maughan, B, Goodman, R, and Meltzer, H. Literacy difficulties and psychiatric disorders: Evidence for comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry*. 2005; 46:524–32.
- 12.- Yoshimasu Kouichi, Barbaresi William J, Colligan Robert C, Killian Jill M, Voigt Robert G, Weaver Amy L, et al. Gender, ADHD, and Reading Disability in a Population-Based Birth Cohort. *Pediatrics*. 2010; 126(4): e788-95.
- 13.- Czamara Darina, Tiesler Carla M. T, Kohlböck Gabriele, Berdel Dietrich, Hoffmann Barbara, Bauer Carl- Peter, et al. Children with ADHD Symptoms Have a Higher Risk for Reading, Spelling and Math Difficulties in the GINIplus and LISAPlus Cohort Studies. *PLOS ONE*. 2013; 8(5):e63859.
- 14.- Sexton Chris C, Gelhorn Heather L, Bell Jill A. and Classi Peter M. The Co-occurrence of Reading Disorder and ADHD: Epidemiology, Treatment, Psychosocial Impact, and Economic Burden. *J Learn Disabil*. 2012; 45(6): 538-64.
- 15.- Lora Espinosa A, Díaz Aguilar MJ. Trastornos de aprendizaje en el niño con TDAH. En AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2013. Madrid: Exlibris Ediciones; 2013. p. 23-36.
- 16.- Van De Voorde Séverine, Roeyers Herbert, Verté Sylvie, and Wiersema Jan Roelf. The influence of working memory load on response inhibition in children with attention-deficit/hyperactivity disorder or reading disorder. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2011;33(7):753-64.
- 17.- Sowerby Paula, Seal Simon and Tripp Gail. Working Memory Deficits in ADHD: The Contribution of Age, Learning/Language Difficulties, and Task Parameters. *J Atten Discord*. 2011;15(6): 461-72.
- 18.- Gremillion M and Martel M. Semantic Language as a Mechanism Explaining the Association between ADHD Symptoms and Reading and Mathematics Underachievement. *J Abnorm Child Psychol*. 2012; 40(8): 1339–49.
- 19.- Semrud-Clikeman M and Bledsoe J. Updates on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Learning Disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2011;13:364–73.
- 20.- Bental B and Tirosh E. The relationship between attention, executive functions and reading domain abilities in attention deficit hyperactivity disorder and reading disorder: a comparative study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2007; 48(5):455–63.
- 21.- Willcutt E, Betjemann R, McGrath L, Chhabildas N, Olson R, DeFries J et al. Etiology And Neuropsychology Of Comorbidity Between RD And ADHD: The

- Case For Multiple-Deficit Models. *Cortex*. 2010; 46(10): 1345–61.
- 22.- Gooch D, Snowling M, and Hulme C. Time perception, phonological skills and executive function in children with dyslexia and/or ADHD symptoms. *J Child Psychol Psychiatry*. 2011; 52(2):195–203
- 23.- Mattisson R and Susan Mayes S. Relationships Between Learning Disability, Executive Function, and Psychopathology in Children With ADHD. *Journal of Atten Disord*. 2012;16(2): 138–46.
- 24.- Sheikh A, Martin N, Hay D, and Piek J. Phenotype Refinement for Comorbid Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Reading Disability. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2013; 162B:44–54.
- 25.- Willcutt E, Pennington B, Olson R and DeFries J. Understanding Comorbidity: A Twin Study of Reading Disability and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007; 144B:709–14.
- 26.- Del’Homme M, Kim T, Loo S, Yang M and Smalley S. Familial Association and Frequency of Learning Disabilities in ADHD Sibling Pair Families. *J Abnorm Child Psychol*. 2007; 35:55–62.
- 27.- Greven C, Rijdsdijk F, Aspersen P, and Plomin R. A longitudinal twin study on the association between ADHD symptoms and reading. *J Child Psychol Psychiatry*. 2012; 53(3): 234–42.
- 28.- Hart S, Petrill S, Willcutt E, Thompson L, Schatschneider C, Deater-Deckard K, and Cutting L. Exploring How Symptoms of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Are Related to Reading and Mathematics Performance: General Genes, General Environments. *Psychol Sci*. 2010; 21(11): 1708–15.
- 29.- Horowitz-Kraus T. Differential Effect of Cognitive Training on Executive Functions and Reading Abilities in Children With ADHD and in Children With ADHD Comorbid With Reading Difficulties. *J Atten Disord*. 2015;19(6): 515–26.
- 30.- Gray S.A, Chaban P, Martinussen R, Goldberg R, Gotlieb H, Kronitz R, et al. Effects of a computerized working memory training program on working memory, attention, and academics in adolescents with severe LD and comorbid ADHD: a randomized controlled trial. *J Child Psychol Psychiatry*. 2012; 53(12):1277–84.
- 31.- Kyoung-Sae Na, Soyoung Irene L, Sungdo David H, Ji-Hoon Kim, Se-Hoon S, Jeewook C, et al. Effect of osmotic-release oral system methylphenidate on learning skills in adolescents with attention-deficit/ hyperactivity disorder: an open-label study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2013; 28(4): 184-92.

32.- Williamson D, Murray D, Damaraju C, V, Ascher S and Starr H. Methylphenidate in Children With ADHD With or Without Learning Disability. *J Atten Disord.* 2014;18(2): 95–104.

33.- De Jong C, Van De Voorde S, Roeyers H, Raymaekers R, Allen A, Knijff S. Differential Effects of Atomoxetine on Executive Functioning and Lexical Decision in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Reading Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2009; 19(6):699-707.

34.- Shaywitz B, Williams D, Fox B and Wietecha L. Reading Outcomes of Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Dyslexia Following Atomoxetine Treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2014; 24(8):419-25.

35.- Wietecha L, Williams D, Shaywitz S, Shaywitz B, Hooper S, Wigal S, et al. Atomoxetine Improved Attention in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Dyslexia in a 16 Week, Acute, Randomized, Double-Blind Trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2013; 23(9):605-13.

36.- Capano L, Minden D, Chen SX, Schachar R, Ickowicz A. Mathematical Learning Disorder in School-Age Children With Attention-Deficit Hyperactivity

Disorder. *Can J Psychiatry.* 2008; 53 (6):392-9.

PATOLOGÍA GASTROINTESTINAL Y HEPÁTICA EN EL PACIENTE PEDIATRICO CRÍTICO.

Ana Abril Molina, Catalina González Hervás, M. J Salmerón Fernández. Esther Ocete .

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. CHU de Granada.

1 FALLO HEPÁTICO AGUDO

1.1. CONCEPTO:

El fallo hepático agudo (FHA) es un síndrome complejo y de rápida progresión clínica debido a una necrosis hepatocelular masiva. Cursa típicamente con insuficiencia hepática grave en un paciente previamente sano. Se define como fallo hepático fulminante si presenta encefalopatía en el momento del diagnóstico (hasta en el 53% de los casos).

Protocolo de actuación (1):

- Estudio etiológico (para realizar tratamiento específico si existe o por si la causa pudiera contraindicar el trasplante).
- Monitorización de la función de los distintos órganos afectados.
- Prevención y tratamiento de complicaciones.
- Determinar si existe indicación de trasplante y en ese caso trasladar al

paciente a un centro referente de trasplante hepático.

- Valorar tratamiento de detoxificación y regeneración.

1.2. ETIOLOGÍA Y TEST DIAGNÓSTICOS:

Síndrome multicausal en el que hasta en más del 50% de los casos no se llegará al diagnóstico etiológico. En países en vías de desarrollo las infecciones por virus hepatotropos y en concreto el de la hepatitis A continua siendo la causa más frecuente (2), mientras que en países desarrollados ha disminuido mucho su incidencia gracias a las mejoras higiénicas.

Respecto a las pruebas a solicitar para orientar el diagnóstico, deben de solicitarse tras establecer un orden de prioridad basado en la anamnesis, grupo de edad y exploración física del paciente; dando prioridad a aquellas causas que pueden ser tratadas de manera específica. Se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Test diagnósticos en el FHA.

Determinaciones analíticas generales:	
Na, K, Cl, Ph, Mg, Ca, BUN, creatinina, LDH, lactato, amonio, gasometria, hemograma, test de Coombs, cultivos de sangre, orina +/- LCR, AST/ALT, fosfatasa alcalina, GGT, Bb total y directa, alfa-fetoproteína, estudio de coagulación y factores II, V, VII, IX, X y Dimer D.	
Screening metabólico:	Solicitar:
Tirosinemia hereditaria tipo 1	Succinil acetona en orina, RX muñeca, tirosina plasmática, fenilalanina, metionina y alfa-fetoproteína
Galactosemia	Actividad galactosa-1 fosfato uridiltransferasa, spot test, cuerpos reductores en orina
Intolerancia hereditaria a la fructosa	Técnicas de amplificación por PCR del ADN genómico
Hemocromatosis neonatal	Ferritina, depósitos extrahepáticos de hierro (biopsia/RMN p e glándula salivales)
Enfermedad de Wilson	Ceruloplasmina plasma, Cu plasma y orina, anillo de Kayser-Fleisher
Sdr. De Reye y alteraciones oxidación de ácidos grasos	Ácidos orgánicos en sangre y orina, carnitina y ácidos grasos
Enfermedades mitocondriales	Cociente lactato/piruvato en sangre, 3-OH-butirato/acetoacetato, ácidos orgánicos en orina, ADN mitocondrial, biopsia muscular/hepática para estudio enzimático de cadena respiratoria, lactato en LCR, CPK, eco cardiografía
Errores innatos en la síntesis de ácidos biliares	Ácidos biliares plasmáticos, FAB-MS y Gc-MS en orina
Alteraciones del ciclo de la urea	Aminoácidos en plasma, ácido orótico en orina
Screening infeccioso:	
Hepatitis A y B, HHV 1, 2 y 6, CMV, EBV, VZV, echovirus, adenovirus, enterovirus, parvovirus B19, paramyxovirus	Serologías virales (en la madre y el recién nacido), PCR (sangre ó LCR)
Treponema pallidum	VDRL (madre y recién nacido)
Otros:	
Síndrome de activación macrófaga /histiocitosis familiar	Triglicéridos, colesterol, ferritina, punción medula ósea
Hepatopatía autoinmune	Test de Coombs, autoanticuerpos ANA, anti-LKM, anti-SM anti-LC1, SLA y AMA, biopsia
Leucemia	Punción de medula ósea
Lupus neonatal	Autoanticuerpos materno
Intoxicación por fármacos	Niveles plasmáticos de paracetamol (conservar muestras de sangre y orina congeladas)
Patología vascular/ hipoxia-isquemia	Ecocardiografía

ALT: alanino aminotransferasa, AST: aspartato amino transferasa, CMV: citomegalovirus, LCR: liquido cefalorraquídeo. VEB: virus Epstein-Barr. HHV: Virus herpes humano; LDH: lactato deshidrogenasa, RMN: resonancia magnética nuclear, OTC: ornitintranscarbamilasa, VZV: virus varizela-zoster

1.3. MONITORIZACION DE LOS DISTINTOS

ÓRGANOS AFECTADOS:

Monitorización clínica: el FHA es una enfermedad multisistémica grave. Se consideran criterios de ingreso en UCIP la existencia de signos clínicos ó electroencefalograficos de encefalopatía y/o actividad de FV <50%, PT<50%, INR>1,5 ó existencia de otra disfunción orgánica grave.

Se realizará monitorización básica general (hemodinámica, respiratoria, Tª, diuresis...) y dirigida a la valoración y seguimiento de los órganos fundamentalmente afectados:

-Encefalopatía: Se trata de un síndrome neuropsiquiátrico asociado a disfunción hepática de diagnostico clínico. Los signos pueden ser sutiles: cambios en el comportamiento, sueño anormal, desorientación... y existen diferencias niños por debajo de los 4 años respecto a los adultos a la hora del estadiaje (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación en estadios de la encefalopatía en pacientes menores de 4 años.

Estadio	Clínica	Reflejos	Signos neurológicos
No encefalopatía	Normal	Normales	Ninguno
I-II	Llanto inconsolable, inatención, escasa respuesta a los padres	Normal, no valorable/ hiperreflexia	Inestable
III	Somnolencia, estupor, letargia	No valorable /Hiperreflexia	Inestable
IV	Comatoso, no respuesta a estímulos	Ausentes	Descerebración/decorticación

El EEG puede resultar de utilidad a la hora de categorizar el grado de afectación del paciente pero el diagnóstico puede ser difícil sobretodo en el grupo de menor edad incluso en estadios avanzados.

Se requieren los siguientes criterios:

- Insuficiencia hepática establecida en 8 semanas en un paciente sin antecedentes de enfermedad hepática crónica.
- Elevación de enzimas hepáticas. AST/ALT y/o de la bilirrubina total y conjugada.
- Coagulopatía no corregida con vitamina K (PT > 15seg ó INR > 1,5)
- Encefalopatía (no es imprescindible si la PT > 20 seg. o INR > 2)

Hasta en el 53% de los casos de FHA existe algún grado de encefalopatía en el momento del diagnóstico. Además el 15% de los pacientes desarrollaran encefalopatía en las primeras semanas de evolución. Su diagnóstico precoz y tratamiento agresivo será de gran importancia para el pronóstico del paciente. (Tabla 2)

La hiperamonemia y el edema cerebral juegan un papel fundamental en el desarrollo de la encefalopatía aunque no existen cifras concretas de amoniemia asociadas al grado de encefalopatía.

La monitorización de la presión intracraneal invasiva esta siendo sustituida

por otras técnicas no cruentas como la monitorización del flujo arterial cerebral mediante ecografía doppler transcraneal.

-Coagulopatía: El tiempo de protombina (PT) y el INR se utilizan como marcadores de gravedad del FH. Sin embargo no son buenos marcadores del riesgo de sangrado ya que en FH existe disminución tanto de factores procoagulantes (factor V, VII, X, fibrinógeno) como de proteínas anticoagulantes (antitrombina, proteína C, proteína S).

-Insuficiencia renal: puede ser prerrenal (secundaria a hipovolemia), por necrosis tubular aguda (oliguria, sodio urinario >20mEq/l y células epiteliales en el sedimento) ó

por desarrollo de un síndrome hepatorenal (oliguria, sodio urinario <20mEq/l y sedimento normal, que ocurre fundamentalmente en pacientes con enfermedad crónica y cirrosis). Puede ser necesaria terapia de depuración extrarrenal.

-Hipoglucemia debida a falta de gluconeogénesis, a la depleción de depósitos de glucógeno, el aumento de las necesidades energéticas e hiperinsulinemia (debida a una disminución de la depuración hepática).

-Hiponatremia/hipocalcemia/

Hipokaliemia: dilucional ó por pérdida renal.

-Hipofosfatemia: asociada a incremento en las necesidades (si existe regeneración celular) ó por pérdida renal.

-Alteraciones en metabolismo acido-base diversas (alcalosis respiratoria si hiperventilación, acidosis respiratoria si insuficiencia hepática, alcalosis metabólica si hipokaliemia ó acidosis metabólica en pacientes con errores innatos del metabolismo, shock...)

-Inmunodepresión: debida a disminución de la síntesis de proteínas del complemento, alteraciones funcionales en neutrófilos y de la inmunidad celular y humoral. El riesgo de infecciones es elevado y principal causa de morbimortalidad en los pacientes con FHA (3). Con o sin fiebre, ante la mínima sospecha clínica debe realizarse tratamiento empírico y monitorizar diariamente con cultivos para bacterias y hongos.

-Hipoxemia: por edema pulmonar neurogénico y sobrecarga de líquidos fundamentalmente y en estadios avanzados. Pueden requerir ventilación mecánica.

-Ascitis e hipertensión portal. Factores predisponentes: hipoalbuminemia, sobrecarga de líquidos y la infección.

Controles analíticos: monitorización diaria (al menos) de parámetros de función hepática: glucemias, coagulación, amoniemia (muestra arterial si es posible), parámetros de colestasis, transaminasas. Hemograma, ionograma, función renal y pancreática, equilibrio acido-base, fósforo. Parámetros de síntesis (proteínas totales, albúmina, colesterol, alfa 1- antitripsina).

EEG: no existen datos específicos (ondas lentas y trifásicas) pero si puede resultar útil en el seguimiento evolutivo de los pacientes.

1.4. TRATAMIENTO:

Debe de abarcar distintos aspectos: tratamiento etiológico si existe, de soporte y tratamiento de complicaciones.

Se debe trasladar a un centro con programa de trasplante hepático a todo paciente con FHA que presente:

- Factor V ó tiempo de protombina <50%

-Antes de la aparición de signos clínicos ó electrofisiológicos de encefalopatía.

-Índice de Nazer>7 puntos ó presencia de encefalopatía > grado II. (Tabla 3)

(Siempre que no se trate de hepatitis isquémica por bajo gasto cardiaco)

Tabla 3. Cálculo del índice de Nacer.

	0	1	2	3	4
Bilirrubina (mg/dl)	>6	6-9	9-12	12-17,5	>17,5
Actividad de protombina (%)	>75	60-75	50-59	22-49	<21
AST (UI/L)	<100	100-150	151-200	201-300	>300

Prevención y tratamiento de la encefalopatía hepática:

-Medidas antieedema cerebral y para mantener presión de perfusión cerebral >50mmHg:

- Elevación 30º del cabecero de la cama,

1. Hemoglobina>12g/dl,

- Correcta sedoanalgesia (con fármacos de rápido metabolismo que permitan al ser suspendidos valorar

neurologicamente al paciente y con mínimo o sin metabolismo hepático: remifentanilo, propofol, cisatracurio serian de elección).

- Hipotermia moderada (32-34ºC), disminuye el consumo de oxígeno cerebral y la producción de amonio.
- Evitar hipercabnia,
- Una vez estabilizado hemodinámicamente el paciente restringir

aportes hídricos al 85-95% de las necesidades basales,

- Evitar balances hídricos positivos,
- Mantener glucemias entre 90 y 110mg/dl,
- Mantener osmolaridad sérica normal y natremia 140-150mEq/l, y si es preciso tratar con manitol ó suero salino hipertónico para diuresis osmótica.

-Restricción proteica 1g/kg/día, evitar hipokaliemia.

-Evitar sobrecrecimiento bacteriano intestinal y la producción de amonio (<125mg/dl).

-Descontaminación intestinal (neomicina 50-100mg/kg/día en 3-4 dosis)

-Lactulosa: disminuye la absorción de amonio. Dosis inicial 0,4-0,5g/kg/ 2h v.o /SNG. Objetivo: 3 deposiciones líquidas/24h y pH heces >6.

-Flumazenilo: antagonista gabaérgico, hasta en 2/3 de las encefalopatías hepáticas revierten a los pocos minutos de su administración (administrar inicialmente en bolo, continuar en perfusión continua sólo si hay respuesta).

Otras medidas:

-Estabilización hemodinámica: inicialmente con cristaloides, si son precisos inotropos de primera elección noradrenalina.

-Profilaxis de hemorragia digestiva (sucralfato y omeprazol de elección)

-Profilaxis ATB: hasta en el 30% de los pacientes existe sobreinfección bacteriana

o fúngica asociada, debe realizarse profilaxis antibiótica con antibióticos de amplio espectro evitando aminoglucósidos: pe. cefotaxima y anfotericina B liposomal.(La PCR no es un buen parámetro de seguimiento dada su síntesis hepática)

-Coagulopatía: vitamina K (una dosis única, no mantener tratamiento diario) y evitar corregir PT/INR con plasma ó factores de coagulación salvo sangrado activo ó previo a cirugía (pues supondría una sobrecarga de volumen y proteica, y dificultaría la monitorización de la función hepática del paciente) (4).

-Restringir las transfusión de plaquetas: sólo si el recuento es inferior a 20.000 ó si es inferior a 50.000 en caso de que se vaya a realizar alguna técnica invasivas o si existen signos de sangrado.

-Tratamiento diurético para conseguir un ritmo de diuresis superior 1cc/kg/h (depuración extrarrenal si fracasa el tratamiento farmacológico)

-Intubación y ventilación mecánica si existe encefalopatía >II (evitar el uso de presión espiratoria final (PEEP) elevadas que dificulten el retorno venoso cerebral).

-Nutrición enteral precoz. En caso de precisar nutrición parenteral se recomienda: restricción de líquidos totales entre 85-95% de las necesidades basales, restricción proteica (<1g/kg/día), con mayor proporción de aminoácidos ramificados. Eliminar/reducir elementos

traza (cobre, manganeso metabolizados en hígado ó cromo, molibdeno, selenio en caso de insuficiencia renal asociada).

-Sistemas de asistencia hepática extracorpórea (MARS, Prometheus...): no existen estudios con niveles de evidencia

suficiente hasta el momento que permitan su recomendación.

Tratamiento específico: si se conoce la causa y existe tratamiento disponible. A continuación se exponen las causas que hasta el momento tienen tratamiento específico. (Tabla 4)

Tabla 4.

Causa	Tratamiento
Tirosinemia	Nitisinona (NTBC) 1mg/kg/día vo
Hemocromatosis neonatal	Ig G +/- exanguinotransfusión
Hepatitis herpética	Aciclovir 150mg/m2/día iv
Intoxicación por paracetamol	Primeras 4h: carbón activo Hasta 48h tras la intoxicación: N-acetilcisteína 150mg/kg iv en 15 min. , 50mg/kg a las 4h y 100mg/kg a las 16h
Intoxicación por A. phalloides	Penicilina G 1millon de unidades/kg/día y Silibinina 30-40mg/kg día iv ó vo

Trasplante hepático:

Criterios de inclusión de niños con FHA en programa de trasplante hepático:

- Tiempo de protombina >50seg.
- Tiempo de aparición de encefalopatía tras ictericia >7 días
- Etiología: hepatitis no A, no B, no C ó tóxica
- Edad <10 años.
- Bilirrubina >17,5mg/dl.

Se necesitan 3 criterios ó aisladamente un tiempo de protombina >100seg

Criterios en caso de intoxicación por paracetamol:

- pH<7,3 tras 24horas de la intoxicación.

- Creatinina sérica >3,4mg/dl.
- Encefalopatía grado III ó IV
- Tiempo de protombina >100seg.

Son contraindicaciones de trasplante hepático aquellas enfermedades que no tienen curación tras el procedmiento quirúrgico y aquellas que conllevan poca supervivencia al mismo:

- Enfermedades malignas: leucemia, síndromes linfoproliferativos, linfohistiocitosis
- Síndrome de Reye, alteraciones de la cadena mitocondrial con afectación neurológica

-Pacientes con Hipertensión intracraneal, shock séptico ó fallo multiorgánico no controlados.

2 PANCREATITIS AGUDA

2.1. PANCREATITIS AGUDA EN PEDIATRIA.

CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGIA:

Se define pancreatitis aguda (P.A.) al proceso inflamatorio del páncreas exocrino, causada por la activación, liberación intersticial y autodigestión de la glándula por sus propias enzimas.

En la mayoría de los pacientes, ésta inflamación es autolimitada y reversible dando lugar a un único episodio de P.A. En un menor porcentaje de casos podrá evolucionar hacia un proceso irreversible y más grave conocido como pancreatitis crónica (P.A.C.) o a procesos de P.A. recurrentes en el tiempo que a su vez podrían también evolucionar a P.C. El por qué algunos pacientes presentan únicamente un episodio de P.A. y otros evolucionan hacia P.A.R. o P.C. se desconoce en la actualidad.

Estudios recientes han demostrado un incremento de la incidencia de P.A en la edad pediátrica durante los últimos años, siendo los datos similares a los del adulto: se producen entre 3.6 a 13.2 casos pediátricos por 100000 habitantes y año. En este aumento de incidencia ha podido influir un mayor conocimiento de los

profesionales clínicos así como un mayor desarrollo en las técnicas de diagnóstico.(5)

2.2. FISIOPATOLOGIA Y ETIOLOGIA:

La P.A. es un proceso de autodigestión ocasionado por la activación precoz de las proenzimas que activan las enzimas digestivas dentro del páncreas.

Se ignora cuál es el mecanismo preciso que inicia la secuencia de reacciones enzimáticas. Estudios recientes señalan el inicio en las células acinares, con un papel importante del calcio que desencadenaría finalmente la liberación de las enzimas.

Un insulto externo ocasionaría un daño en la célula pancreática acinar con la consiguiente respuesta inflamatoria local dando lugar a la activación de la tripsina y ésta finalmente a otras enzimas digestivas pancreáticas. La magnitud de dicha respuesta inflamatoria determinará la severidad clínica de la P.A pudiendo variar desde unas formas edematosas, generalmente de curso leve y autolimitado hasta una forma necrotizante con un curso clínico fulminante y rápidamente progresivo con dolor intenso, fallo renal, colapso circulatorio y posible evolución fatal en horas o días. Esta forma grave requiere una estrecha vigilancia y un tratamiento agresivo, ya que tiene una alta incidencia de sepsis, fallo multiorgánico y muerte.

Las causas de P.A. en el niño pueden ser muy diversas, siendo las más frecuentes:

- Enfermedades biliares: cálculos biliares fundamentalmente.
- Enfermedades sistémicas: hasta un 20% de las P.A. pueden estar asociadas a enfermedades como el Síndrome hemolítico-urémico o enfermedad inflamatoria intestinal; conectivopatías (Lupus); ocurrir tras el trasplante de órgano sólido o en situaciones de hipoperfusión (Cirugía cardiaca con by-pass , shock...)
- Medicamentos: gran variedad de drogas pueden ocasionar P.A. Clásicamente se ha asociado la administración de L-asparaginasa, valproico, azatioprina, mercaptopurina y mesalazina, siendo los mecanismos patogénicos desconocidos.
- Traumatismos abdominales (en niños secundario a caída de bicicleta ..)
- Infecciones: víricas, bacterianas ó por parásitos, siendo los primeros los responsables más frecuentes. A destacar: enterovirus, V.E.B, parotiditis, C.M.V, virus de la hepatitis, sarampión o rubeola.
- Idiopática: A día de hoy a pesar de las mejoras en el diagnóstico y en el conocimiento de la enfermedad, siguen siendo un alto porcentaje.

2. 3. DIAGNÓSTICO:

El espectro clínico de la P.A. es muy variado, desde formas leves, limitadas al páncreas (que en pediatría supone el 90% de los casos aproximadamente), hasta muy severas con afectación multiorgánica y potencialmente letales. Por tanto será fundamental en un primer momento un alto índice de sospecha clínica.

Para efectuar el diagnóstico de certeza será necesario una combinación de: síntomas y signos clínicos, test de laboratorio y técnicas de imagen.

Clínica: El síntoma clínico fundamental es el dolor abdominal, presente en el 80-95% de los pacientes con P.A. Dicho dolor puede ser muy variado tanto en la intensidad, localización o presentación. La clásica presentación del adulto con dolor epigástrico irradiado a la espalda, es muy poco frecuente en pediatría (<10%).

Test de Laboratorio: La elevación de la amilasa y lipasa sérica son características en la P.A., aunque es importante recordar que dicha elevación no es específica y que sus valores pueden verse aumentados en otras enfermedades (apendicitis, obstrucción intestinal, insuficiencia renal, quemaduras o incluso en el embarazo).

Tras el inicio del proceso inflamatorio pancreático, los valores de amilasa se elevarán en el suero entre las 2 y las 12 horas, mientras que la lipasa lo hará entre las 4 y 8 horas. Además la

elevación de la lipasa sérica se mantendrá durante más tiempo que los de la amilasa. (6)

Para el diagnóstico es necesario la medición de ambas, para aumentar la sensibilidad diagnóstica y los valores deben ser como mínimo 3 veces superiores a los valores fisiológicos.

Técnicas de imagen: Éstas confirmarán el diagnóstico de P.A., en ocasiones identificarán incluso la causa y también algunas de las posibles complicaciones (pseudoquistes).

La ecografía abdominal suele ser la prueba de screening. Los dos hallazgos patológicos que más orientan al diagnóstico son: el aumento del tamaño del páncreas y la disminución de su ecogenicidad.

La TAC con contraste es ella técnica indicada para valorar la gravedad y detectar complicaciones. Ya que permite visualizar mejor fenómenos hemorrágicos y necrosis. En otros casos pueden ser necesarias la ultrasonografía endoscópica o la colangiografía resonancia.

2.4. COMPLICACIONES:

En la evolución de la P.A. pueden aparecer complicaciones.

A nivel local la más frecuente es el desarrollo de pseudoquistes, que ocasionalmente pueden provocar dolor y sensación de ocupación. Éstos

generalmente se podrán diagnosticar por ecografía y para su resolución no suelen precisar cirugía, sino drenaje dirigido por ecografía.

Otras complicaciones potencialmente más graves o sistémicas serían: alteraciones hidroelectrolíticas (hipocalcemia, hiperglucemia, acidosis) incluso shock o fallo multiorgánico.

2. 5. MANEJO TERAPÉUTICO:

Dependerá de la gravedad del cuadro: en casos leves, se basará en una correcta analgesia, fluidoterapia y el reposo pancreático. No suele ser necesaria la antibióterapia, excepto en los casos graves, especialmente si se sospecha necrosis pancreática. (7)

En cuanto a la cirugía estará indicada para la retirada del tejido necrótico pancreático infectado y la colecistectomía a los casos de pancreatitis recurrente por litiasis biliar.

Analgesia: no hay evidencias de que ningún analgésico este especialmente indicado. Morfina y otros opiáceos como meperidina, serán usados en el 95% de los niños con P.A.

Fluidoterapia sigue siendo el mayor pilar terapéutico en los casos no complicados. Estudios recientes en adultos han evidenciado que una actitud agresiva en la rehidratación dentro de las primeras 24 horas influye en un menor porcentaje de evolución a pancreatitis grave.

Quizás el mayor cambio en los últimos años en estos pilares terapéuticos haya sido la disminución del tiempo de **descanso pancreático** y la temprana reintroducción de alimentación enteral frente a la alimentación parenteral. Así en los casos leves se podría iniciar dentro de las primeras 24-48 horas objetivándose de esta manera un menor número de complicaciones.

2.6 PANCREATITIS AGUDA RECURRENTE (P.A.R.) Y PANCREATITIS CRÓNICA (P.C.).

La P.A.R. se define como al menos 2 episodios de P.A. por año o más de 3 episodios a lo largo de la vida en un paciente que no padece P.C. o tiene un quiste pancreático. En la población pediátrica son muy poco frecuentes.

En cuanto a P.C., ésta se define como un proceso inflamatorio que conduce a una irreversible destrucción del parénquima pancreático y a la pérdida de su función exocrina. Son frecuentes los casos de pacientes que antes de llegar a P.C. han tenido P.A.R. y al igual que la P.A.R. Tienen una incidencia en pediatría muy baja.

2.7 CONCLUSIÓN

La pancreatitis pediátrica permanece aún con más preguntas que respuestas. Muchos de los adelantos de los últimos años se han basado en estudios en adultos y sería necesario más estudios en la población infantil para disminuir las

lagunas de conocimiento que aún tenemos tanto en etiología como en manejo terapéutico.

3. HEMORRAGIA DIGESTIVA

La hemorragia digestiva en el niño constituye una entidad poco frecuente, y en la mayoría de los casos no suele tener consecuencias graves; sin embargo es un cuadro clínico aparatoso y muy alarmante en el entorno del paciente y su familia.

Es importante tener en cuenta que cuanto más pequeño es el niño los mecanismos compensatorios de una pérdida aguda de volumen son menos eficaces, lo que lo hace más vulnerable que al adulto o al niño mayor. Por lo tanto la evaluación exacta del paciente y un tratamiento temprano adecuado es fundamental.

3.1 EPIDEMIOLOGÍA:

No se dispone de datos de incidencia de hemorragia digestiva en niños, aunque obviamente esta debe ser muy inferior a la del adulto. La proporción de casos de Hemorragia digestiva alta (HDA) en la infancia es muy inferior a la baja (HDB), aunque suelen ser las más graves (8). Se considera HDA a la que tiene su origen por encima del ligamento de Treitz, y HDB a la que se origina en intestino delgado distal al ligamento de Treitz y colon, manifestándose de formas diferentes según sea dicha localización:

- HDA: Hematemesis y/o melenas
- HDB: Hematoquezia
-

3.2 ETIOLOGÍA: La etiología va a variar en función de la edad del niño y de la localización del sangrado. (Tabla 5).

Tabla 5. Causas más frecuentes de HD en función de la edad del niño:

EDAD	ALTA	BAJA
NEONATO	Sangre materna deglutida Enfermedad hemorrágica del RN LAMG-úlceras de estrés	Enterocolitis necrosante Gastroenteritis E. Hirschsprung Intolerancia proteínas leche Fisura anal
LACTANTE	Sangre digerida Cuerpo extraño-trauma Esofagitis Gastritis erosiva por fármacos LAMG-úlceras de estrés	Fisura anal Gastroenteritis-colitis Intolerancia proteínas leche Invaginación Divertículo de Meckel Pólipo Vólvulo-obstrucción
NIÑO	Varices esofágicas Úlcera gastroduodenal. Esofagitis Gastritis erosiva por fármacos LAMG-úlceras de estrés	Fisura anal. Pólipo GAE- Colitis Enf. Inflamatoria intestinal S. Schonlein-Henoch S. Hemolítico-urémico

3.3 EVALUACIÓN CLÍNICA.

Se debe realizar una evolución rápida y lo más exacta posible para tomar decisiones tempranas sobre el abordaje médico, necesidad de reanimación, selección por gravedad y decidir el momento de la realización de pruebas como la endoscopia.

- Confirmar que se trata de una hemorragia digestiva: Descartar epistaxis, hemoptisis o “falsas melenas”

(ingesta batidos con colorantes, regaliz, remolacha.....) . (Tabla 6) .

Tabla 6. Características diferenciales entre hematemesis y hemoptisis.

HEMATEMESIS	HEMOPTISIS
Color rojo oscuro, marrón, posos café	Rojo brillante
Puede ir mezclada con restos alimenticios	Espumosa, mezclada con moco
pH ácido	pH alcalino
Precedida de vómitos o náuseas	Asociada a tos

-Valorar la magnitud de la hemorragia digestiva: (Tabla 7)

Tabla 7. Valoración de la magnitud del sangrado.

	Clase I <15%	Clase II 15-30%	Clase III 30-40%	Clase IV >40%
FC (lpm)				
Lactante	<140	140-160	160-180	>180
Niño	<120	120-140	140-160	>160
FR (rpm)	Normal	N o ↑ 2 veces lo normal	N o ↑ 2-2.5 veces	↑ más de 2.5 veces
PA (mmHg)	Normal	Normal	Disminuida	Muy disminuida
Relleno capilar	Normal	> 2”	>2”	Muy deficiente
Nivel conciencia	Normal/ ansioso	Ansioso	Somnoliento	Letárgico
Diuresis	> 1 cc/Kg/h	0.5-1 cc/Kg/h	0.2-0.5cc/Kg/h	Anuria

Fórmula TAS normal por edad: Niños de 1m a 1 año: 70 mmHg. Niños ≥ 2 años: 70 x edad en años x2

-Averiguar si la hemorragia está activa: Son indicadores de hemorragia activa la hematemesis de sangre fresca, hiperperistaltismo o la hematoquecia. Se colocará una sonda nasogástrica para valorar la actividad de la HDA, lo que además facilitará la endoscopia y disminuirá el riesgo de aspiración (se

pueden realizar lavados con suero, pero no se recomienda en la actualidad que sea frío)

3.4 TRATAMIENTO:

Medidas generales:

- Monitorización constantes vitales. Oxigenoterapia. Protección de la vía aérea.
- Dos vías venosas periféricas gruesas. Considerar vía intraósea si existe

dificultad a la canalización de vía periférica.
Valorar PVC. Sonda vesical.

- Dieta oral absoluta.
- Analítica urgente: iones, urea, creatinina (relación BUN/creat >30, sugiere HDA), hemograma, plaquetas, coagulación, gasometría. Grupo sanguíneo y pruebas cruzadas (reservar sangre)

Restablecer volemia:

Intentar ser conservador con la transfusión de concentrado de hematíes (es la hipovolemia la causante del shock, no la anemia). Intentar siempre pruebas cruzadas.

Cristaloides (SSF o Ringer) 20 cc/Kg en 10-15 min (1 ó 2 bolos). Si la situación se normaliza, continuar con SSF a 5 cc/Kg/h durante varias horas. Si continúa en situación de shock, administrar nuevo bolo de cristaloides (15-20cc/Kg) y si no cede, administrar concentrado de Hematíes (10-15 ml/Kg). Si persiste, coloides y/o concentrado de Hematíes, drogas vasoactivas y valorar cirugía (9).

Control del sangrado activo tras remontar shock:

- **Somatostatina:** Bolo inicial de 1-3 mcg/Kg, seguido de perfusión a 3.5 mcg/Kg/h, se puede aumentar al doble. Disminuirla gradualmente.

- **Octeótrido:** Bolo inicial de 1 mcg/Kg, seguido de perfusión a 1 mcg/Kg/h.

- **Omeprazol:** Fundamentalmente si sospecha de ulcus o lesión aguda de la mucosa gástrica. Dosis: 1.5 mg/kg, seguida de perfusión a 0.15 mg/Kg/h.

- **Endoscopia:** (De elección con el paciente intubado). Realizarla dentro de las primeras 24-48 horas en la HDA., fundamentalmente en sangrados agudos y graves, previa estabilización. Diagnóstica y terapéutica (ligadura de varices esofágicas)
- **Factor VII activado:** en caso de hemorragia severa refractaria a todo lo anterior.

Una vez se ha estabilizado al paciente, se realizará una historia clínica más detenida, recogiendo información sobre trastornos médicos subyacentes (RGE, Enfermedad hepática crónica, EII, Insuf. Renal, canalización umbilical en la época neonatal...). Buscar antecedentes de esofagitis, ingesta de gastrolesivos, conocer el hábito intestinal (10).

Mantener el control de la hemorragia digestiva:

- Dieta oral absoluta. SNG abierta. Fluidoterapia a necesidades basales. Corrección de los trastornos de coagulación que pudieran existir.
- Protectores gástricos: Ranitidina (1.5mg/Kg/6 h), Sucralfato (<10 Kg: 2.5 ml, >10Kg: 5ml), Omeprazol (1 mg/Kg/12-24h).

BIBLIOGRAFÍA:

1. Squires RH : Acute liver failure in children: management. Uptodate. Jul 31, 2014.
2. Dhawan A: Acute liver failure in children and adolescents. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. Volume 36, Issue 3, June 2012, Pages 278–283
3. Devictor D, Tissieres P, Durand P, Chevret L, Debray D: Acute liver failure in Neonates, Infants, and Children.. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2011; 5(6): 717-720.
4. D'Agostino D, Diaz S, Sanchez , Boldrini G: Management and Prognosis of Acute Liver Failure in Children Curr Gastroenterol Rep 2012 , 14:262–2691.
5. Cappell MS: Hemorragia digestiva aguda no debida a varices: diagnóstico y tratamiento endoscópico. Med Clin N Am 92(2008). 511-550.-Arvind I., Mark E: Pediatric pancreatitis. Pediatrics in Review 2013; 34: 79-90.
6. Nydegger A, Couper RT, Oliver MR: Childhood pancreatitis. J. Gastroenterol Hepatol 2006; 21:499-509.
7. Abu-ElHaija M, Lin TK: Update to the management of pediatric acute pancreatitis: Highlighting areas in need of research. JPGN 2014; 58: 689- 692.
8. Petel N: Lower gastrointestinal bleeding in children: Causes and diagnostic approach. Uptodate. Dec 17, 2014.
9. PomerantzWJ: Hypovolemic shock in children: initial evaluation and management. Uptodate. Sept 18, 2014.
10. Villa X: Approach to upper gastrointestinal bleeding in children. Uptodate. Apr 08, 2014.

Introducción

La retinopatía de la prematuridad (ROP) es sin duda, la patología oftalmológica más frecuente e importante del recién nacido prematuro. Las investigaciones llevadas a cabo en las últimas dos décadas han permitido el diseño de nuevas y probablemente más efectivas estrategias terapéuticas.

La ROP es un trastorno vasoproliferativo a nivel de la retina periférica, producido por la acción de diferentes factores sobre las yemas vasculares en desarrollo, ya que la vascularización de la retina no alcanza la periferia hasta las 40-45 semanas postmenstruales¹. Los principales factores de riesgo son la exposición

prolongada de oxígeno, edad gestacional baja, y bajo peso, aunque también influyen otros factores de riesgo como ventilación mecánica, infección sistémica, transfusiones sanguíneas y hemorragia intraventricular.

Según la localización de la retinopatía se pueden clasificar en Zona I, II y III (ver imagen y tabla 1). Según el momento evolutivo se definen 5 estadios (tabla 2). Además se le da a cada estadio la calificación de enfermedad plus si hay una vasodilatación y tortuosidad de los vasos sanguíneos que denota una enfermedad activa y potencialmente peligrosa.

Según localización

Zona 1	Círculo con un radio igual al doble de la distancia del nervio óptico a la macula, en cuyo centro se encuentra nervio óptico.
Zona 2	Desde zona 1 hasta el ecuador en el lado nasal del ojo y hasta la mitad de la distancia a la ora serrata en el lado temporal
Zona 3	Área externa semilunar, desde zona 2 hasta ora serrata en el lado temporal

Tabla 1. Clasificación de la retinopatía en zonas según su localización.

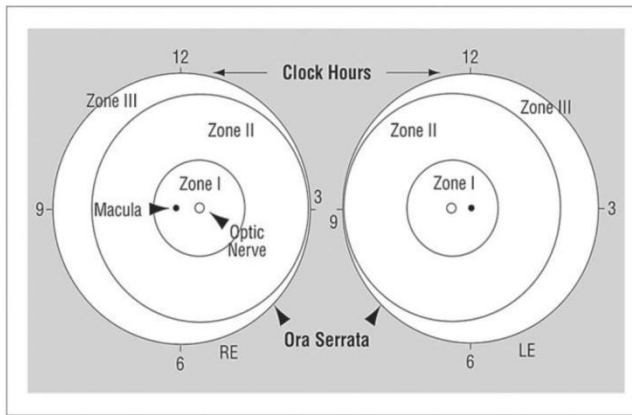


Figura 1. Clasificación de la retinopatía en zonas según su localización.

Según la gravedad: 5 estadios

I	Fina línea blanca que separa la retina normal de la zona hipodesarrollada avascular
II	La línea es sustituida por una cresta de tejido fibrovascular
III	La cresta presenta proliferación fibrovascular extrarretiniana, que penetra en el interior del vítreo
IV	Desprendimiento parcial de retina por tracción del tejido cicatricial
V	Desprendimiento completo de retina
Plus	Dilatación y tortuosidad de vasos retinianos posteriores al menos en 2 cuadrantes.

Tabla 2. Clasificación de la retinopatía en estadios según su gravedad

La ROP, afecta al 65% de prematuros con peso <1250 g., siendo una causa importante de ceguera en la infancia con una prevalencia anual de 50.000 casos.² La incidencia de ceguera en la infancia debida a retinopatía de la prematuridad es de 1 caso/820 niños.³ Además su severidad constituye un marcador de la discapacidad funcional tardía de estos pacientes.

Fue descrita por primera vez por Terry en 1940⁴ como fibroplasia retrolental, forma cicatricial de la enfermedad. En

la década de los 80, el avance en los cuidados neonatales permitió una mayor supervivencia de los recién nacidos prematuros de menor edad gestacional y menor peso al nacimiento, por lo que se vio un aumento en las complicaciones tardías, entre ellas la ROP. La mayor incidencia de esta patología y la aparición de nuevas terapias como la crioterapia (1988) motivó la realización del estudio multicéntrico CRYO-ROP,⁵ que definió la enfermedad umbral (ROP en estadio

III, en zona I o II, con enfermedad plus) y el nivel de severidad de la retinopatía en la que el riesgo de un resultado anatómico desfavorable era de un 50%.

La enfermedad umbral se desarrolla en aproximadamente un 6% de los prematuros de menos de 1250 g.⁴ El CRYO-ROP demostró la eficacia de la crioterapia periférica para disminuir los resultados desfavorables. Sin embargo, en la zona I, los resultados no fueron muy alentadores, lo que motivó el desarrollo de estudios clínicos posteriores, STOP ROP (Suplemento terapéutico de Oxígeno para la Prevención de la Retinopatía de la prematuridad Preumbral) y ET-ROP (estudio del tratamiento precoz de la retinopatía de la prematuridad), los cuales definieron la enfermedad preumbral como aquellos ojos con alto riesgo de desarrollar la enfermedad.

En 1990 se introdujo el láser como terapia de ROP. Se administra a través de la pupila permitiendo la ablación retiniana, aunque destruía permanentemente los vasos de la retina periférica. Posteriormente se consiguieron mejorar los resultados,

gracias al estudio ETROP (early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial) que trataba en estadios más precoces la retinopatía.

La ROP es una enfermedad que consta de dos fases. La primera de vaso-obliteración hiperóxica y una segunda de neovascularización. El descubrimiento de la importancia del VEGF (vascular endotelial growth factor) e IGF-1 (insulin like growth factor-I) radica en que el VEGF es necesario para la angiogénesis fisiológica y su regulación esta mediada por la hipoxia tisular, y la IGF1 es un factor de crecimiento que se correlaciona estrechamente con el peso al nacimiento y la edad gestacional, siendo clave en el desarrollo vascular normal y la neovascularización retiniana, mediante el control de la activación de VEGF. La inhibición de VEGF o IGF1 muy precozmente tras el nacimiento podría evitar el crecimiento vascular normal y precipitar la enfermedad, mientras que la inhibición en la segunda fase podría prevenir la neovascularización.

En 2004, se comercializó el Bevacizumab, un anticuerpo monoclonal anti VEGF, utilizado previamente en la degeneración macular asociada a la edad, retinopatía diabética, y en el cáncer de colon metastásico.

En 2011, Mintz-Hittner⁶ publicó el primer estudio aleatorizado realizado en 150 pacientes con retinopatía severa en zona I o II con enfermedad plus, que recibieron bevacizumab intravítreo comparándolo con la terapia con láser convencional, obteniendo beneficios significativos, especialmente en la zona I, permitiendo la vascularización de la retina periférica, y menor número de recurrencias.

Para mejorar el pronóstico de estos pacientes el tratamiento precoz es fundamental, siendo imprescindible que los RN prematuros sean explorados por un oftalmólogo experto en el examen de estos pacientes, que determine el estadio de la enfermedad y el momento y técnica más adecuada de tratamiento.

-Objetivo:

A partir de los últimos estudios sobre el tratamiento de la retinopatía de la prematuridad, se han producido grandes cambios en las perspectivas de la enfermedad, mejorando el pronóstico de estos pacientes. En abril 2011 se inició en nuestro centro el tratamiento con bevacizumab para la ROP, siendo en los años previos el tratamiento de elección la laserterapia. En este trabajo pretendemos conocer y comparar la evolución de los

pacientes con ROP, tratados con láser vs. Bevacizumab en nuestro medio, en los últimos 3 años.

-Material y Métodos:

Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo en pacientes afectados de ROP. Los criterios de inclusión fueron: Recién nacidos prematuros de menos de 1500 gramos o 32 semanas de edad gestacional, que presentaban ROP con indicación de tratamiento (ver tabla 3).

Laserterapia y Bevacizumab
Zona I: ROP en cualquier estadio con enfermedad plus
Zona I: ROP estadio 3 sin enfermedad Plus
Zona II : ROP estadio 2 o 3 con enfermedad Plus
ROP II posterior agresiva

Tabla 3. Indicaciones de tratamiento en la retinopatía de la prematuridad.

Se incluyeron los nacidos entre enero 2008 y enero 2012, ingresados en el Complejo Hospitalario de Torrecárdenas, no excluyéndose ningún paciente. Del año 2008 al 2010 los pacientes recibieron tratamiento con laserterapia, mientras que a partir de abril de 2011 ante los resultados publicados sobre el bevacizumab, se inició esta terapia en los pacientes con ROP que cumplieran criterios para tratamiento con este fármaco. Aquellos pacientes que recibieron terapia con laser precisaron ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos, sedación, intubación y ventilación mecánica durante el procedimiento, mientras que a los que recibieron tratamiento con el anticuerpo monoclonal intravítreo se les administró 0,625 mg, no precisando sedación ni ventilación mecánica. Previa a la administración de ambos tratamientos se obtuvo el

consentimiento informado de los padres o tutores legales. Tras la aplicación de la terapia, se realizaron controles oftalmológicos seriados según evolución clínica, hasta lograr vascularización completa. Las variables estudiadas fueron sexo, edad gestacional, peso al nacimiento, necesidad de ventilación mecánica y duración, raza materna, días de oxigenoterapia, hemorragia intraventricular, ductus arterioso persistente, enterocolitis necrotizante, ictericia, número de transfusiones, estadio de ROP y localización, recurrencias y complicaciones. Para valorar la efectividad del tratamiento se utilizó como resultado principal el logro de la vascularización completa de la retina a los 3 meses en el caso del tratamiento con bevacizumab. En los pacientes con laserterapia debido a las características de esta técnica que

destruye la retina periférica, el resultado obtenido se valoró en función del tiempo de seguimiento y complicaciones. Para análisis de los datos se utilizó el programa estadístico SPSS 18 para Windows.

-Resultados:

Se recogieron 17 pacientes, de los cuales 8 se trataron con bevacizumab (grupo A) y 9 con láser (grupo B). En el grupo A, el 75% de los pacientes fueron varones, con una media de edad gestacional de 26 semanas y peso 898 gramos, mientras que en el grupo B, el

33% fueron varones, con una media de edad gestacional de 27 semanas (EG), y peso 963 gr. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos en cuanto a la necesidad de ventilación mecánica, incidencia y grado de hemorragia intraventricular, ductus arterioso persistente, sepsis, enterocolitis, ictericia y días de oxigenoterapia (ver tabla 4).

Grupo	Enterocolitis necrotizante	Días de oxigenoterapia	Ventilación mecánica	Hemorragia intra-ventricular	Ductus arterioso persistente	Sepsis
Grupo B	0%	44,89 días (IC95%: 9,35-80,43)	66,7% (Duración media: 14 días)	88,9%	88,9%	88,9%
Grupo A	0%	89,38 días (IC95%: 16,6-162,09)	62,5% (Duración media: 6,25 días)	75%	50%	87,5%

Tabla 4.- Factores de riesgo para retinopatía de la prematuridad.

Al inicio del tratamiento en el grupo tratado con bevacizumab el 62,5% presentaba ROP en estadio III plus, en zona 1, y un 37,5% ROP III plus en zona 2 posterior. Dos de los pacientes de este grupo presentaban ROP posterior agresiva. Mientras que en el grupo de laserterapia el 50% estaban afectados de ROP III plus en zona 2, un 12,5% ROP III

plus en zona 2 posterior y un 37,5% ROP II plus en zona 2.

Tras el tratamiento se realizaron revisiones oftalmológicas de forma individualizada según la evolución de cada paciente, lográndose la vascularización completa en los pacientes con bevacizumab en una media de 188,5 días. En los pacientes

que recibieron laserterapia el tiempo de seguimiento fue el mismo, presentando un 37,5% complicaciones. Siendo todos los casos desprendimientos de retina. En el grupo con bevacizumab no se han hallado hasta el momento complicaciones, siendo este resultado estadísticamente significativo. (p 0,009).

El grupo A ha presentado buena evolución en el 100% los casos, sin progresión de la retinopatía, alcanzándose la vascularización retiniana completa. Además, es destacable la ausencia de recurrencia en todos los casos tratados con bevacizumab así como la ausencia de complicaciones locales o sistémicas en todos los casos. La recurrencia de la enfermedad sólo tuvo lugar en un caso tratado con laser, 14 días después de su aplicación. En el grupo con laserterapia un 44,4% presentó ceguera de algún ojo, mientras que en el grupo con bevacizumab hasta el momento actual, ningún paciente ha presentado esta complicación, siendo este resultado estadísticamente significativo (p=0,002).

Discusión:

En nuestro estudio, los resultados en los pacientes tratados con bevacizumab parecen hasta el momento alentadores. Este tratamiento tiene las ventajas de ser un fármaco barato, de fácil aplicación por un oftalmólogo especializado en retina, no requerir un equipo especializado, tan solo anestesia tópica, poder aplicarse a pie de cama, siendo el procedimiento de menor duración que la otra alternativa terapéutica. La laserterapia sin embargo, requiere para su administración personal experto y equipamiento adecuado.

Respecto a la vascularización retiniana, se está logrando de forma completa en un gran número de casos. El tratamiento con bevacizumab se considera más fisiológico, al permitir la vascularización de la retina periférica a diferencia del tratamiento con laser que provoca su destrucción.

El uso de bevacizumab, puede tener potenciales efectos adversos. A nivel local han sido descritos la heterotopia macular, desprendimiento de retina, hemorragias retinianas, endoftalmitis y cataratas. . En algunas series se han descrito inflamaciones oculares tras 7 o más inyecciones de bevacizumab.⁷ Su administración tardía, en casos con

proliferación avanzada, puede asociarse a desprendimiento de retina.⁶

A nivel sistémico, se han descritos en adultos tratados con bevacizumab intravenoso, aumento del riesgo de accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio e hipertensión sistémica, y en aquellos que recibieron tratamiento intravítreo un aumento del riesgo de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos.⁸

Se ha detectado en modelos animales y adultos, niveles de bevacizumab en sangre tras su administración intravítrea, pudiendo cuantificarse hasta 7 días después de su aplicación,⁹ con el riesgo de provocar efectos secundarios a nivel de otros órganos en formación al inhibir al VEGF.^{8,10,11} Sería útil determinar los niveles de VEGF tras la administración de bevacizumab intravítreo, estableciéndose entre ambos una relación inversamente proporcional, alcanzando los niveles más reducidos de VEGF en sangre a la semana de su aplicación. El VEGF, no solo es necesario a nivel ocular para la angiogénesis, sino también está implicado en el desarrollo de la retina neuronal. A nivel extraocular, también tiene un papel importante en la

alveolización pulmonar, la síntesis de surfactante, en la glomerulogénesis y en el crecimiento esquelético.⁸

Sin embargo, gracias a la larga vida media del fármaco a nivel intravítreo (5-10 días).^{12,13} y a su elevada viscosidad, permiten que con una única inyección de 0,625mg sea suficiente para el tratamiento de la retinopatía de la prematuridad, reduciendo así el riesgo de presentar efectos sistémicos, no habiéndose descrito hasta el momento.

En cuanto a la morbimortalidad producida por este fármaco, aún no existen datos concluyentes, ya que en la actualidad los estudios publicados han sido realizados con un tamaño muestral reducido, por lo que sería necesario ampliar la muestra, para poder obtener resultados significativos. En nuestro estudio hasta el momento, ninguna de estas complicaciones ha sido descrita, aunque hay que destacar que nuestro tamaño muestral y el tiempo de seguimiento son aún reducidos.

En el estudio realizado por Mintz Hitner,⁶ al comparar la efectividad del tratamiento según la zona afectada por la retinopatía, obtuvieron resultados significativos en zona I, pero no en zona

II. En nuestra serie el resultado ha sido similar, obteniendo mayor porcentaje de vascularización completa en aquellos pacientes con Retinopatía en zona I.

Conclusiones:

A pesar de que aún nos queda un largo camino que recorrer en la retinopatía de la prematuridad, el tratamiento con bevacizumab está mostrando buenos resultados frente a pacientes tratados con laserterapia, mejorando la vascularización, incluso en los casos de AP-ROP, en menor tiempo y con menor número de complicaciones. Aunque se necesita mayor tiempo y tamaño de muestra para obtener resultados significativos, los primeros datos son alentadores.

Bibliografía

- 1.-Olea Vallejo J.L. Una nueva era en el tratamiento de la retinopatía del prematuro (ROP). *Medicina Balear*. 2011; vol 6, 2:5-6.
- 2.-Gilbert C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev* 2008; 84:77-82.
- 3.-Lad EM, Nguyen TC, Morton JM, Moshfeghi DM. Retinopathy of prematurity in the United States. *Br J Ophthalmol* 2008;92:320-5. [Erratum, *Br J Ophthalmol* 2010;94:1268.]
- 4.-Tejeiro MJ. Retinopatía de la Prematuridad. *Arch Soc Esp Oftalmol*, 2006; 81: 129-130.
- 5.-Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity : Ophthalmological outcomes at 10 years. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1110-1118.
- 6.-Mintz-Hittner H, Kennedy K, and Alice Z. Chuang, Ph.D., for the BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of Intravitreal Bevacizumab for stage 3+ Retinopathy of Prematurity. *N Engl J Med* 2011; 364, 7: 603-615.
- 7.-Bakri SJ, Larson TA, Edwards AO. Intraocular inflammation following intravitreal injection of bevacizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:779-81.
- 8.-Darlow B, Ells A, Gilbert C, Gole G, Quinn G. Are we there yet? Bevacizumab therapy for retinopathy of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 2011-301148.
- 9.-Heiduschka P, Fietz H, Hofmeister S. Penetration of bevacizumab through the retina after intravitreal injection in the monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007; 48; 2814-23.
- 10.-Early treatment for retinopathy of prematurity. Results of the early treatment for retinopathy of prematurity. Results of the early Treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol*, 2003;121:1684-96.
- 11.-Micieli JA, Surkont M, Smith AF. A systematic analysis of the off-label use of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2009; 148:536-43.e2.
- 12.-Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Singh RJ. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology* 2007;114:855-9.

13.-Krohne TU, Eter N, Holz FG, Meyer CH. Intraocular pharmacokinetics of bevacizumab after a single intravitreal injection in humans. Am J Ophthalmol 2008; 146:508-12.