

Frecuencia de la Reintervención de Retinopatía del Prematuro y sus factores de riesgos. 2018

TESIS PARA OPTAR AL TITULO DE ESPECIALISTA EN CIRUGIA OFTALMOLOGICA



Dr. Oscar Bernardo Téllez
CENAO | UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
UNAN-Managua
Centro Nacional de Oftalmología
CENAO



Tesis para optar al título de Especialista en Cirugía
Oftalmológica

TEMA:

Frecuencia y principales factores de riesgo de la Reintervención láser y/o anti-VEGF en los ojos de neonatos con retinopatía del prematuro en etapa Umbral y pre-umbral, atendidos en el Centro Nacional de Oftalmología, en el periodo comprendido de enero del 2015 a diciembre 2017.

AUTOR:

Dr. Oscar Bernardo Téllez Moya
Residente de oftalmología

TUTOR:

Dr. José Beltrán López Rodríguez
Especialista en Oftalmología
Sub-especialista en Retina y Vítreo

Abril, 2018
Managua, Nicaragua

DEDICATORIA

Dedico esta tesis a todos aquellos que no creyeron en mí.

Aquellos que esperaban mi fracaso en cada paso que daba hacia la culminación de mis estudios.

Aquellos que nunca esperaban que lograra terminar la especialidad.

A todos aquellos que apostaban a que me rendiría a medio camino.

A todos los que

AGRADECIMIENTO

A Dios. Por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad y amor.

A mis padres. Por estar conmigo, por enseñarme a crecer y a que si caigo debo levantarme, por apoyarme y guiarme, por ser las bases que me ayudaron a llegar hasta aquí.

Mi novia y futura esposa, Dra. Haida Alvarado. Ella pues, siendo la mayor motivación en mi vida encaminada al éxito, fue el ingrediente perfecto para poder lograr alcanzar esta dichosa y muy merecida victoria en la vida, el poder haber culminado esta tesis con éxito, y poder disfrutar del privilegio de ser agradecido, ser grato con esa persona que se preocupó por mí en cada momento y que siempre quiso lo mejor para mi porvenir. Te agradezco por tantas ayudas y tantos aportes no solo para el desarrollo de mi tesis, sino también, para mi vida; eres mi inspiración y mi motivación.

A mis Hermanos. Que más que mis hermanos son mis verdaderos amigos.

Al tutor, Dr. José López Beltrán, por guiarme y compartir todos sus conocimientos y poder realizar este trabajo.

A mis maestros a quienes les debo gran parte de mis conocimientos, gracias a su paciencia y enseñanza y finalmente un eterno agradecimiento a este prestigioso servicio de salud, **Centro Nacional de Oftalmología** y "mi alma mater" **Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua**, los cuales abrieron sus puertas a jóvenes como yo y poder preparándonos para un futuro competitivo y formándonos como personas de bien.

Dr. Oscar Bernardo Téllez Moya

ÍNDICE

RESUMEN	5
TEMA	6
INTRODUCCIÓN	7
ANTECEDENTES	9
JUSTIFICACION	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
OBJETIVOS	13
MARCO TEÓRICO	14
DISEÑO METODOLÓGICO	42
OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	45
RESULTADO	47
DISCUSION	58
CONCLUSIONES	61
RECOMENDACIONES	62
ANEXO	63
BIBLIOGRAFÍA	65

RESUMEN

Título: Frecuencia y principales factores de riesgo de la Reintervención láser y/o anti-VEGF.

Objetivo: Determinar la frecuencia y principales factores de riesgo de la Reintervención láser y/o anti-VEGF en los ojos de neonatos con retinopatía del prematuro en etapa Umbral y pre-umbral atendidos en el Centro Nacional de Oftalmología, en el periodo comprendido de enero del 2015 a diciembre del 2017.

Universo y muestra: Fueron todos los neonatos que fueron intervenidos con ablación de retina con láser y/o Angiogénico en el Centro Nacional de Oftalmología, en el periodo de estudio, por lo cual el intervalo de confianza es del 100%.

Método: un estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal

Resultado: De 82 ojos de Recién Nacidos analizados los datos se encontró que la población se caracteriza por ser la mayoría de procedencia foráneo (femenino, 53%, masculino, 93%), de predominio sexo masculino (51%), prematuros extremos (femenino, 95%, masculino, 93%), con muy bajo peso al nacer (femenino, 59%, masculino, 55%) , la mayoría fue expuesta a oxigenoterapia (femenino, 93%, masculino, 91%) con CPAP (femenino, 63%, masculino, 63%) que en promedio duró de 2 a 10 días (femenino, 95%, masculino, 83%), presentándose como principal factor asociado la Sepsis neonatal (femenino, 40%, masculino, 41%) y en su mayoría el diagnóstico se realizó cuando tenían entre 4 a 6 semanas de vida extrauterina (femenino, 75%, masculino, 56%), tanto masculino como femeninos.

En cuanto a las características clínicas, todos presentaron plus (100%), en la mayoría se encontraba localizada en la zona 3 y mayor porcentaje se encontraba en estadio 3.

En cuanto a la intervención quirúrgica la que más se aplicó fue el anti-VEGF, siendo el Bevacizumab intravítreo el de mayor frecuencia, y en el estadio 3 y en zona 1 y 2, con mayor frecuencia.

La frecuencia de Reintervención fue del 21%, y en este estudio el 100% de la Reintervención fue con láser.

Los principales factores de riesgo de la Reintervención fue la Retinopatía Prematuro localizada en zona 1 (RR=6), ventilación mecánica (RR=4), el muy bajo peso al nacer (RR=3) y la oxigenoterapia (RR=2).

Conclusión: fue una muestra que en su mayoría fue sexo masculino, foráneo, prematuros extremos, con muy bajo peso al nacer, la mayoría expuestos a oxigenoterapia con CPAP con duración mayor a un día, con factor asociado la Sepsis Neonatal, realizado el tratamiento mayor de 2 semanas de vida extrauterina. Las características clínicas fue ROP Pre-umbral. La intervención quirúrgica más aplicada fue la monoterapia con anti-VEGF y la frecuencia de Reintervención fue el 21% con ablación de Retina con láser. Y los factores de riesgo de la Reintervención fue Retinopatía localizada en zona1, Ventilación mecánica, el muy bajo peso al nacer y la oxigenoterapia.

TEMA:

Frecuencia y principales factores de riesgo de la Reintervención láser y/o anti-VEGF en los ojos de neonatos con retinopatía del prematuro en etapa Umbral y pre-umbral, atendidos en el Centro Nacional de Oftalmología, en el periodo comprendido de enero del 2015 a diciembre 2017.

INTRODUCCIÓN

La Retinopatía del Prematuro es la enfermedad proliferativa de la vasculatura retinal, que puede ocasionar una pérdida visual severa en Recién Nacidos Prematuros.¹ Es la principal causa de Ceguera infantil en los países desarrollados y en vías de desarrollo.²

El arte de la medicina ha avanzado, actualmente la supervivencia de los Recién Nacidos Prematuros con un peso tan bajo como 700gr y 27 semanas de gestación cada vez más frecuente, gracias al esfuerzo de los neonatologos, Pediatras y los avances científicos en esta área (medicamentos, ventiladores, bomba de infusión, etc)³. Debido a esto, el problema tiende a ser más frecuente y más grave, entre menor peso y menor edad gestacional, mayor es el riesgo de presentar Retinopatía del Prematuro y mayor frecuencia de progresión a estadios más graves⁴.

Siendo necesario, aun, el establecimiento de protocolos de tratamiento efectivos, para que mayor número de neonatos tengan la oportunidad de recuperar o preservar visión⁵. Los tratamientos disponibles son en monoterapia y combinación de ablación de retina con láser y/o anti-VEGF⁶.

Sin embargo, los pacientes tratados, aunque hayan sido aplicados correctamente pueden mantener una progresión de la enfermedad y en ausencia de desprendimiento de retina puede considerar un retratamiento con Laser y antiangiogenicos⁷.

Según estudios internacionales, el riesgo y progresión de la enfermedad umbral a pesar del tratamiento con láser es de 15.6% y la enfermedad pre-umbral es de 9.1% y los factores de riesgo más importantes para la progresión son la edad gestacional, menor peso al nacimiento, sepsis y ventilación

mecánica, y solamente el 50% de los casos tratados con láser serían exitosos⁸.

En el Centro Nacional de Oftalmología no hay estudio que mida la incidencia de Retinopatía del prematuro, solo tenemos resultados de estudios en el Hospital Bertha Calderón⁹. Un estudio realizado por el Dr. González, realizado en el año 2013 en el Hospital Bertha Calderón, encuentra una incidencia de 18.5%. Evaluar la intervención que se realiza para detener un problema tan grave como es la Retinopatía del prematuro, es indispensable en la mejora de tamizaje de captación y protocolos de tratamiento, objetivo de presente estudio¹⁰.

Antecedentes

Se calcula que en el mundo, cada año nacen alrededor veinte millones de niños en el mundo con peso menor de 500 gramos, los cuales un 40% a 70% son prematuros¹¹. Los estudios que hasta el momento se han realizado en nuestro medio son:

En el 2013, Aldo Bancalari M, realizó un estudio de evaluación de la Reintervención y complicaciones, que llevo como título: tratamiento de la Retinopatía del prematuro con Bevacizumab, con el objetivo de comunicar el resultado de tratamiento de Becacizumab en Recién Nacidos prematuros con Retinopatía umbral. Encontrando, que los 6 pacientes tratados con Bevacizumab en asociación a FCL no requirieron reintervención. De los 11 neonatos que sólo recibieron Bevacizumab, el 36,3% necesitó posteriormente tratamiento con FCL. Concluyendo que el Bevacizumab sería una terapia efectiva en el tratamiento de la RDP umbral. En nuestra experiencia presentó ventajas respecto a la FCL, al ser realizado sin necesidad de traslado del RN ni de uso de anestesia general. No observamos complicaciones a corto plazo con el uso de bevacizumab en los pacientes tratados¹².

A nivel local, no hay estudios de reintervención, siendo este, el primero, solo encontramos el siguiente estudio más reciente de Retinopatía pero con otro enfoque:

En el 2016 el Dr. Jorge Arturo González realizo un estudio descriptivo de corte transversal, en 108 neonatos diagnosticado con ROP del Hospital Bertha Calderón sobre la prevalencia, y características clínico-terapéuticas de la Retinopatía del Prematuro. Encontrando como resultado que el peso al nacer más frecuente que presentaron los recién nacidos con ROP fue

entre 1500 -1999 gr con un 44%; la edad gestacional más frecuente que presentaron los recién nacidos con ROP fue la comprendida entre 29 a 30 SG, representada por un 44%; el sexo predominante fue el femenino con 64.3%, y el número de productos fue de 1 en un 82.2%. La prevalencia de retinopatía del prematuro fue del 7%. La cámara cefálica fue el más utilizado con un 62%, el rango de días con oxigenoterapia más frecuente a los que estuvieron expuestos los prematuros que desarrollaron ROP fue de 1-4 días. Las patologías concomitantes predominantes fueron la ictericia neonatal y la insuficiencia respiratoria. Las Zonas más afectadas de los pacientes con ROP y que recibieron tratamiento fueron la Zona III con 76.3% y el estadio I con un 57% de pacientes. El 78% de pacientes solo se observaron, y solo un 22 % necesito de terapia con láser. Se observó un paciente con enfermedad Plus, y dos con enfermedad PrePlus.¹³

JUSTIFICACIÓN

Por si sola, la Retinopatía del Prematuro es la causa más importante de discapacidad visual en la población, al no diagnosticarse y no brindar el tratamiento adecuado, de manera oportuna¹⁴.

Sin embargo, hay un porcentaje de neonatos tratados que vuelven a reintervenirse. Porque, aun, con el tratamiento inicial, la enfermedad progresa y sin haber desprendimiento de retina se reinterviene con Laser y/o antiangiogénicos^{15,16,17}.

La anestesia aplicada a estos dos procedimientos es diferente, siendo la anestesia general, en los que se aplica laser (en monoterapia o combinada), en comparación con la monoterapia de antiangiogénico que se aplica solo sedación y anestesia local¹⁸. Una Reintervención y más aun con Laser, reviste de riesgo, porque es someter a un neonato, de por sí, delicado debido a su prematuridad, a la exposición de anestesia general¹⁹. Así que, el conociendo de la frecuencia de la misma (Reintervención), como también, los factores de riesgo principales, tiene potencial importancia, para la realización de mejoras a los protocolos de tratamiento iniciales en ese grupo con alta frecuencia de progresión (volver a intervenir).

Por otro lado, sirve para la actualización del tópico y para seguir siendo parte de los esfuerzos de mejoras de la calidad de vida de estos pacientitos.

Cabe señalar, que es el primer estudio que se realiza sobre el tratamiento de la Retinopatía del Prematuro.

PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

En nuestro país es conocida la tasa alta de nacimiento pretérmino, por las características de la población, tal como, embarazos en la adolescencia, embarazos no deseados, analfabetismo, fractura del núcleo familiar, malos hábitos alimenticios y/o pobreza extrema²⁰. Es una problemática porque además, de la incidencia alta de nacimiento prematuro, otros factores como el bajo peso al nacer, la oxigenoterapia, etc.^{21,22}, aumenta la prevalencia de Retinopatía del Prematuro, que según el último estudio fue de 34%. De este porcentaje el 6-27% fue ROP en etapa umbral y necesidad de intervención quirúrgica como es ablación Láser de retina y/o Antiangiogénicos, en combinación o monoterapia²³.

Pero sigue habiendo un grupo de neonatos, que aun con su tratamiento oportuno, la enfermedad progresa y es necesario volver a reintervenir. Es imperativo, conocer primero la frecuencia y posterior, encontrar los factores de riesgo, de estos Recién Nacidos, con el propósito de ubicarlos en un grupo especial y someterlos a estudio, encontrando mejoras a los protocolo de atención inicial.

Por lo que nos planteándonos la siguiente interrogante de estudio:

¿Cuál frecuencia y principales factores de riesgo de la Reintervención láser y/o anti-VEGF en los ojos de neonatos con retinopatía del prematuro en etapa Umbral y pre-umbral atendidos en el Centro Nacional de Oftalmología, en el periodo comprendido de enero del 2015 a diciembre del 2017?

OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia y principales factores de riesgo de la Reintervención láser y/o anti-VEGF en los ojos de neonatos con retinopatía del prematuro en etapa Umbral y pre-umbra atendidos en el Centro Nacional de Oftalmología, en el periodo comprendido de enero del 2015 a diciembre del 2017.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Caracterizar a la población de los ojos estudiados
2. Determinar las características clínicas de ojos estudiados
3. Identificar la incidencia de terapias aplicadas en los ojos de neonatos con Retinopatía de los Prematuros incluidos en el estudio.
4. Estimar la incidencia de Reintervención en los ojos de recién nacidos incluidos en el estudio.
5. Encontrar los principales factores de riesgo de la Reintervención en los ojos de neonatos incluidos en el estudio.

MARCO TEORICO

Definición y realidad nacional

Definición²⁴

La retinopatía del prematuro es una enfermedad que afecta la vascularización de la retina inmadura postnatal en los ojos de los niños prematuros. Puede ser leve, sin dejar secuelas visuales o puede ser muy severa y producir desprendimiento de retina traccional y dejar secuelas visuales importantes incluso llegando a ceguera bilateral. En la actualidad con el nacimiento de niños prematuros cada vez de menor peso y con el aumento de la sobrevivencia de ellos debido a los avances tecnológicos y médicos principalmente en el ámbito de la neonatología la incidencia de discapacidad y defectos asociados se ha incrementado, principalmente a nivel pulmonar, neurológico y oftalmológico. A nivel ocular en niños prematuros pueden existir defectos asociados como: ROP, estrabismo, atrofia óptica, errores refractivos, entre otros. La retinopatía del prematuro es una de las pocas causas de ceguera infantil en la cual el deterioro grave de la visión e incluso la ceguera se pueden prevenir mediante la detección oportuna y su tratamiento¹⁷.

Historia²⁵

La Retinopatía del Prematuro, aunque no se identificaba como tal, ocurría antes de 1940. Así, según Unsworth, ya fue descrito un caso en 1820, pero no se identificó como una nueva patología hasta 1942 por Terry, quien la describió como una forma especial de persistencia del vítreo primario.^{6, 14}

Desde entonces hasta la actualidad, podemos diferenciar cuatro periodos¹⁸.

1. Primer periodo: desde la primera descripción de la enfermedad, hasta que se la relacionó, a principios de los cincuenta, con el oxígeno que, por aquel entonces, se aplicaba

frecuentemente de manera poco controlada. Se presentó como una nueva epidemia de ceguera. Flynn cita que Silverman calculó que en este decenio se produjeron 7000 ciegos en Estados Unidos y 10000 en todo el mundo¹⁹.

2. Segundo periodo: abarca la década de los cincuenta y la de los sesenta. En este tiempo se estableció la relación entre el O₂ y la RP y se perfeccionaron diversas técnicas y aparatos para el mejor control de su administración. La primera en relacionar la oxigenoterapia con la aparición de retinopatía, fue K. Campbell en 1951, al observar diferencias en la frecuencia de la enfermedad en tres hospitales con diferente aplicación del oxígeno. Sin embargo, al restringir el Oxígeno, se observó un aumento del daño cerebral y de la mortalidad en los prematuros, sin desaparecer, como contrapartida, las etapas terminales graves de la RP. Cross calculó que por cada caso prevenido de ceguera por RP, 16 lactantes murieron en Estados Unidos por falta de oxígeno. No obstante, el número total de los niños afectados por esta enfermedad disminuyó claramente²⁰.

3. Tercer periodo: década de los setenta. Como consecuencia del desarrollo y perfeccionamiento de las técnicas de cuidados intensivos neonatales, la supervivencia de prematuros cada vez más inmaduros fue aumentando. También lo hizo la de la RP, y se hizo patente que el oxígeno no era el único factor de riesgo. Así, se pensó, que la RP tenía un origen multifactorial y se consideraron como otras posibles etiologías las siguientes: carácter inmaduro de la retina y otros órganos, déficit de vitamina E, hiperoxia, hipoxia, hipercapnia, apnea, acidosis, sepsis, infecciones, etc.

6. Cuarto periodo: desde finales de los setenta hasta la actualidad. Con el uso generalizado del oftalmoscopio indirecto y los depresores esclerales se logra visualizar

toda la retina, pudiendo decir con certeza cuando está totalmente vascularizada y por lo tanto, cuando no son necesarias nuevas revisiones o cuando, en otras palabras, ya no existe el riesgo de desarrollar la RP, si no lo había hecho previamente. En este periodo también se cambia la denominación de la enfermedad, llamándose “retinopatía del prematuro”, reservando el término de “fibroplasia retrolental” para las fases terminales de la enfermedad, en las que existe leucocoria. También surge la necesidad de consensuar un diagnóstico común por estadios a escala internacional y la aplicación del tratamiento en un estadio determinado, para lo que se reúnen en varias ocasiones un comité de expertos²².

7. Frutos de estas reuniones han sido²²:

- a. Clasificación internacional de 1984 y 1987
- b. Protocolo de actuación de 1997
- e. Utilización de la crioterapia de 1993

En cuanto a la etiología, el asunto no está clarificado del todo, y aunque se está de acuerdo en que es multifactorial, se cuestiona el papel preponderante atribuido hasta entonces a la administración del oxígeno. En contraste con los decenios de 1940 y 1950, cuando los lactantes más sanos expuestos a un ambiente rico en oxígeno parecían ser los más susceptibles, en la unidad de cuidados intensivos neonatales de la actualidad los niños más enfermos con el menor peso al nacer son los más susceptibles de padecer la RP. El peso al nacer abruma literalmente todas las demás variables de riesgo de la enfermedad.

Epidemias²⁶

Primera epidemia: antes de 1942, la enfermedad se desconocía. Solo se observaba en etapas terminal cicatrizal fibroplasia retrolenticular y porque los recién nacido en su mayoría no sobrevivían. Hasta que en 1950 inicio una epidemia por el uso indiscriminado y no regulado de oxígeno.

Segunda epidemia: con la experiencia de la primera epidemia, en 1970, se inicia a realizar un uso conservador del oxígeno. Haciendo seguimiento minucioso de los niveles de oxígeno en sangre. Se inventan nuevos equipos que regule la oxigenoterapia y proporcione herramientas para el recate del recién nacido prematuro. Se inicia manejo más agresivo de la inestabilidad sistémica general. En esta epidemia disminuye la presencia de ROP en niños maduros, sin embargo el ROP no desaparecen porque sobreviven los prematuros más pequeños. Por lo cual es la epidemia de ROP en recién nacidos muy prematuros por mejor atención inmediata y mejor cuidado.

Tercera epidemia: es la epidemia de los países en vía de desarrollo, por mayor tasa de natalidad, mayor tasa de nacimiento prematuro, falta de personal capacitado, falta de equipos que regulen la oxigenoterapia, mayor tasa de embarazos en adolescente, mayor porcentaje de pobreza.

Retinopatía del prematuro en Nicaragua. Es la epidemia de la actualidad vive mayormente los países de Latinoamérica.

Fisiopatología de Retinopatía Obstructiva del Recién Nacido²⁷

Actualmente conocemos que la patogénesis de la retinopatía obstructiva se debe al nacimiento pretérmino que interrumpe el proceso de vascularización normal. Se trata de una retinopatía vasoproliferativa de origen multifactorial y producida por la existencia de una retina inmadura y solo parcialmente vascularizada al momento del nacimiento en forma prematura.

Desarrollo vascular normal²⁸.

Para comprender la patogénesis de la retinopatía del prematuro es importante conocer primero el proceso por medio del cual se desarrolla la vasculatura retiniana en condiciones de normalidad.

Hasta el cuarto mes de mes de gestación la retina permanece avascular, ya que la vasculatura hialoidea proporciona los nutrientes a la retina en desarrollo. En el cuarto mes, las células vasculares mesenquimales primitivas cercanas a la arteria hialoidea invaden la capa de fibras nerviosas de la retina. En la 14 semanas de gestación aparecen los primeros vasos como sólidos cordones endoteliales a partir de la cabeza del nervio óptico para formar el sistema primitivo arterial central.

Entre la semana 16 y 18, estos vasos primitivos, comienzan a desarrollar lumen, que se extienden desde el disco óptico y continúan migrando hasta llegar a la ora serrata nasal a las 36 semanas de gestación, y a la ora serrata temporal entre la semana 39 y 42 (este último, hasta dos semanas después del nacimiento a término).

Los pericitos no están presentes en este momento, aparecen hasta dos meses después del nacimiento.

La vasculatura de la retina alcanza el patrón de adulto hasta el quinto mes de vida.

Este desarrollo, explicado anterior, que consiste en la formación de vasos, se da por dos procesos especializados: la vasculogénesis y la angiogénesis, para después proseguir con la remodelación o maduración de los vasos.

La vasculogénesis²⁹

Es la formación vascular *de novo* por diferenciación de células precursoras endoteliales que dan lugar a los vasos primitivos y es responsable de la formación de los grandes vasos y de los vasos de órganos derivados del endodermo. Por lo general inicia a las 14va semana intrauterina y finaliza aproximadamente entre las 22 y 30 semanas de gestación. Esta mediada principalmente por el factor de crecimiento insulinoide tipo 1 que es secretado por la placenta, hígado, corazón, pulmón, riñón, páncreas, vaso, intestino delgado testículo y ovario. Estimulada por la hormona de crecimiento y con un oxígeno intrauterino entre 30 y 70% (hipoxia fisiológica).

La angiogénesis³⁰

Es la formación de vasos a través de órganos derivados del ectodermo. Consiste en la formación de vasos a través de brotes de vasos preexistentes y juega un papel importante en la vascularización del sistema nervioso central y el riñón. El desarrollo vascular retiniano mediado por angiogénesis es el responsable de las partes periféricas de la vasculatura retiniana capilar interna así como de todos los elementos de la vasculatura retiniana externa y de los vasos perifoveales. Inicia cuando ha finalizado al vasculogénesis, aproximadamente entre las 22 y 30 semanas de gestación. Es estimulada por una relativa hipoxia tisular que se da cuando las células retinianas han madurado realizando las complejas funciones celulares y consumen continuamente, cada vez mayor y con rapidez el oxígeno suministrado por los pequeños vasos inmaduros

formados por la vasculogénesis. Es decir, ha iniciado una alta demanda metabólica con vasos incompetente para suplir dicha necesidad, llevando al tejido en una relativa hipoxia. El factor 1 inducido por hipoxia es una proteína nuclear que actúa como un factor de transcripción para el factor de crecimiento vascular endotelial. El factor 1 inducido por la hipoxia es rápidamente degradado en condiciones tisulares normales, sin embargo, su degradación se prolonga en condiciones de hipoxia lo que lleva a un aumento en su concentración. El factor de crecimiento vascular endotelial es secretado por los astrocitos y las células de Müller. Los astrocitos retinianos se asocian estrechamente con las células endoteliales en desarrollo. El factor de crecimiento endotelial vascular estimula el crecimiento de las células endoteliales. Entonces, cualquier factor posnatal que reduzca los niveles del factor 1 inducido por la hipoxia, como la hiperoxia relativa producida por la terapia de oxígeno, dará lugar a la reducción y retraso del crecimiento vascular retiniano mediado por angiogénesis. La vasculogénesis, dicho de otro modo, provee un mecanismo para la formación de un rudimentario plexo vascular en las regiones antes invadidas por células precursoras vasculares, este plexo se expande por angiogénesis para satisfacer las necesidades metabólicas cada vez mayores de la retina en desarrollo.

La evidencia sugiere que la formación de vasos es secundaria a la respuesta de la hipoxia mediada por el factor de crecimiento vascular endotelial expresado por la neuroglia; la expresión del FCVE está espacial y temporalmente correlacionada con la neovascularización ocular, además está fuertemente asociada con la formación vascular durante el desarrollo retiniano y es inhibido por hiperoxia.

La angiogénesis es el único medio de formación de vasos en las regiones del haz papilomacular y perifoveolar las cuales son áreas de alta actividad metabólica ya que tienen alta densidad de células ganglionares.

Patogénesis³¹

La retinopatía obstructiva del prematuro y otras enfermedades oculares que cursan con neovascularización patológica tienen dos fases:

1. **Fase 1:** este inicia con el cese de crecimiento vascular y la pérdida de vasos. Esta fase inicia con el crecimiento prematuro y está asociada con la pérdida de los factores normalmente provistos por la madre en la vida intrauterina. También es exacerbada por la aparición de factores en el ambiente extrauterino, principalmente a la exposición de niveles altos (por arriba de los valores de la hipoxia fisiológica intrauterina, el 90% encontrado incluso en aire ambiente, conduce a la detención del crecimiento normal de los vasos retinianos y la obliteración dejando la retina periférica avascular. La hipoxia relativa es potenciada por el oxígeno suplementario que lleva al recién nacido pretérmino a tener saturaciones de oxígeno por arriba del 90%. Los factores de crecimiento regulados por oxígeno son suprimidos por los niveles de oxígeno anormalmente altos y los otros factores ausentes porque normalmente eran administrados por la madre en el tercer trimestre de embarazo. Conforme la retina madura, aumenta los requerimientos metabólicos y con ello la hipoxia, principalmente en la retina que se encuentra avascular, llevándola a la segunda fase de la enfermedad, que aparece aproximadamente a las 4 o 6 semanas de vida extrauterina.

2. **Fase II:** La hipoxia en la segunda fase, induce un rápido aumento de los factores de crecimiento inducidos por la hipoxia que estuvieron suprimidos en la primera fase, esto lleva a la neovascularización. Los factores maternos ausentes puede aumentar ligeramente si el hígado fetal y otros órganos que los producen han madurado suficientemente, pero siempre son menores a los niveles in útero. Los factores asociados son: FCVE, Erigropoyetina, los factores de crecimiento tipo insulinoide 1, angiopoyetina, andromodulina, factor 1 alfa por hipoxia.

Factores perinatales desencadenantes³²

La retinopatía del prematuro es una enfermedad Proliferativa de los vasos de la retina, su etiología es multifactorial y se desarrolla hasta en el 84% de los prematuros menores de 28 semanas de gestación y con peso menor de 1000 gramos al nacer.

Definitivamente, el problema tiende a ser más frecuente y más grave en prematuros de 24 a 31 semanas de edad de gestación y con peso extremadamente bajo (menor de 800 gramos). Sin embargo, la enfermedad existe en muchas regiones del mundo en recién nacidos mayores de 32 semanas y de 1750 gramos de peso al nacer, fenómeno que se presentó hace 30 a 40 años en países industrializados, en donde ahora la retinopatía no existe a estas edades y grupos de peso, lo cual da un impacto mayor a las prácticas clínicas y el desarrollo de ROP más grave.

Factores de riesgo³³

De carácter multifactorial

Factores de riesgo sin confirmar:

- Persistencia del conducto arterioso: fundamentalmente asociado a los cambios hemodinámicos y su efecto en la vasculopatía isquémica retiniana como es el ROP.
- Uso de esteroides posnatales: el uso de esteroides posnatales se ha asociado con la presencia de ROP y mayor necesidad de ablación.
- Sepsis: la sepsis aumenta la mortalidad y las morbilidades graves incluyendo el ROP.
- Transfusiones de glóbulos rojos y uso de hierro: el efecto de las transfusiones de glóbulos rojos en la retinopatía del prematuro es aun controversial.
- Hipercapnia: la hipercapnia aumenta la isoformas de sintasa de óxido nítrico en la vasculatura retiniana, lo que resulta en citotoxicidad de dicha vasculatura
- Uso de eritropoyetina: el empleo de EPO recombinante humana para disminuir el uso de transfusiones se ha asociado a ROP
- Deficiencia de Vitamina E: el sistema antioxidante de los prematuros es funcionalmente inmaduro debido a enzimas antioxidantes y bloqueadores de radicales libres deficientes. Por lo que el prematuro es susceptible de desarrollar enfermedades mediadas por radicales libres, dentro de los cuales está la ROP. Se ha encontrado niveles elevados de hipoxantina, un generador de radicales libres, en el humor vítreo de neonatos con ROP. La vitamina E podría ser útil.
- Deficiencia de ácidos grasos omega 3: en los prematuros, que tienen mayor riesgo de presentar deficiencias de

ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, se ha demostrado que la fortificación de grandes cantidades de docosahexaenoico pueden ser benéfica en el pronóstico visual.

- Hiperglucemia: la hiperglucemia definida como glucosa plasmática mayor de 150mg/dl ocurren en 45% de los prematuros menores de 1000gramos y en 80% de los menores de 750 gramos. La hiperglicemia incrementa el riesgo de ROP.
- Exposición a la luz: la luz en las unidades neonatales fue propuesta como factor de riesgo de ROP.
- Factores genéticos: pequeños estudios han investigado la asociación de genética con ROP grave o falla en el tratamiento.
- Deficiente incremento posnatal de peso: Algunos estudios han demostrado que un pobre ganancia de peso posnatal pudiera ser un factor de riesgo para el desarrollo de ROP
- Factores maternos: estudio encontraron que la edad materna estaban asociados a la presencia de ROP
- Otros factores: se ha asociado a ROP factores como tratamiento con indometacina, choque, ventilación mecánica, meningitis, acidosis, deficiencia de vitamina A, infección inflamación perinatal y falta de alimentación al pecho materno entre otros.

Factores que contribuyen a un mejor cuidado neonatal en el prematuro³³
Esteroides prenatales (betametasona)
Lugar de nacimiento
Control térmico
Evitar experiencias dolorosas. Analgesia adecuada
Evitar infección
Adecuada nutrición/alimentación temprana con leche humana
Manejo cuidadoso de los líquidos/ evitar sobre hidratación
Oxigenación apropiada
Esteroides posnatales solo en pacientes seleccionados
Manejo de la apnea
Manejo del conducto arterioso
Reducción de la luz ambiental
Manejo mínimo
Relación enfermera paciente optima

Oxígeno y ROP³⁴

La secuencia normal de crecimiento de los vasos retinianos in útero se altera por el nacimiento prematuro. En el modelo animal, la hiperoxia suprime la expresión del FCVE que resulta en el cese del crecimiento de los vasos y regresión de los ya existentes.

El papel del oxígeno asociado a ROP tiene una larga historia de observaciones y estudios clínicos controlados. Las observaciones de Kinsey en 1949 de Campbell EN 1951 involucraron por primera vez al oxígeno como posible causa de ROP.

Dos estudio clínicos controlados demostraron que altas concentraciones podrían ser tóxicas y aumentar la incidencia de ROP. Esto condujo al estudio cooperativo multicéntrico

que mostro un aumento significativo ROP en el grupo con uso rutinario de oxigeno (altas concentraciones) comparado con el uso restringido (menos de 40%), pero la mortalidad en este último fue el 10% mayor que en el de altas concentraciones.

Los resultados de este estudio dieron lugar a las recomendaciones en contra del uso rutinario de oxigeno en los prematuros y restricción de oxigeno cuando se usara una FiO₂ mayor de 40%.

Estas acciones provocaron un aumento significativo de las muertes neonatales tempranas en la siguiente década.

En la era actual, la terapia con oxigeno en prematuros es monitorizada rutinariamente usando el oximetro de pulso desde el ingreso y hasta que el neonato no requiere más oxigeno suplementario. Tin y colaboradores demostraron que la incidencia de ROP era de 6, 14, 16 y 28% cuando la saturación objetivo era de 70 a 90, 84 a 90, 85 a 95 y 88 a 98, respectivamente. Estudios subsecuentes con saturación de 85 a 93% han mostrado una reducción significativa de ROP. Después de esta y otras publicaciones, dos revisiones del tema concluyen que al momento, la saturación ideal para prevenir ROP es de 85 a 93%.

Un metanalis reciente demostró que hay un 52% de reducción en ROP en estudios cuya saturación objetiva era baja (70 a 96%) en la fase I (nacimiento a 32 semanas corregidas).

En tres de los 5 estudios, no hubo incremento en la mortalidad en el grupo de saturación baja. En un estudio aleatorio reciente (estudio SUPPORT, n=1310) comparó saturaciones, hubo una reducción en el riesgo de ROP grave pero un incremento en la mortalidad intra hospitalaria.

El incremento en mortalidad es difícil de explicar ya que se imbrican las saturaciones de los dos grupos y las medianas

de saturación de oxígeno son muy similares, 91% en el grupo de saturación en el grupo de saturación baja es menor (89%) comparado con estudios previos (93%) que no han demostrado incremento en la mortalidad.

Debido a que es difícil obtener la saturación objetivo deseado debido al factor humano, en el futuro la práctica clínica podría incluir sistemas automatizados para el ajuste de la FIO2 como lo demuestran los estudios de Claure y Cols.

Clasificación actual de la retinopatía de la prematurez³⁵

La clasificación internacional de las alteraciones vasculares de la Retinopatía de los prematuros fue desarrollada a finales del siglo pasado por un grupo de oftalmólogos de Norteamérica, Sudamérica y Europa, y cuyos resultados fueron publicados inicialmente en 1984 y posteriormente en el 1987 para los ROP asociada a desprendimiento de retina. Debido al avance en las técnicas de exploración y fotografía de retinas pediátricas, ha sido posible un mayor entendimiento de la historia natural de esta enfermedad, por lo que en el año 2005 fueron publicadas algunas modificaciones a la descripción original.

Esta clasificación es muy importante porque nos permite:

1. Definir la gravedad de la retinopatía
2. Decidir el tratamiento, observación o alta del paciente
3. Describir con detalle las alteraciones en la historia del paciente
4. Comunicar nuestros hallazgos con otros colegas y padres
5. Dar seguimiento adecuado al paciente
6. Participar en estudios de investigación multicéntrico utilizando una misma manera de describir la enfermedad.

La retinopatía del prematuro se clasifica³⁵:

Por su localización:

El área de extensión de la ROP se ha clasificado de manera sistematizada en tres zonas concéntricas, ya que la vasculatura retiniana crece de manera simétrica desde el nervio óptico hacia la ora serreta, siendo la retina temporal periférica la última en vascularizarse.

- ❖ **Zona I:** área circular cuyo radio mide el doble de la distancia que hay entre nervio óptico y la macula
- ❖ **Zona II:** zona circular cuyo centro es el nervio óptico y la cual se encuentra fuera de la zona I. Se extiende desde el extremo periférico de la zona I, en forma de un círculo concéntrico tangencial a la ora serreta nasal y a nivel temporal correspondiente al ecuador anatómico aproximadamente.
- ❖ **Zona III:** Es el remanente temporal en forma de media luna en el extremo externo de la zona II.

Por estadios de actividad:

Previo al desarrollo de la ROP, la vascularización retiniana es incompleta o inmadura. Existen 5 estadios para describir la respuesta vascular anormal en la unión de la retina vascularizada con la retina no vascularizada. Es importante señalar que un prematuro y en un ojo, puede tener varios estadios de ROP, elevándose la clasificación por el estadio más grave que presente, y los cuales tendrán que ser descritos de acuerdo a los horarios o sectores en donde se encuentren. Suele ser un cuadro bilateral, aunque a veces es asimétrico o incluso unilateral.

- **Estadio 1:** Línea de demarcación. Consiste en una línea de demarcación entre la retina vascular y la avascular

- **Estadio 2:** Cresta o muralla. Se caracteriza por una cresta monticular en forma de ovillos vasculares, tortuosidad arteriovenosa y hemorragia en retina anterior.
- **Estadio 3:** Proliferación vitreoretiniana. Se trata de una proliferación fibrovascular extrarretiniana que tracción la retina.
- **Estadio 4;** Desprendimiento de retina parcial. Es cuando presenta desprendimiento de retina periférica. Y se subclasifica en:
 - a) Desprendimiento de retina parcial sin involucro macular
 - b) Desprendimiento de retina parcial con involucro macular
- **Estadio 5:** Desprendimiento de Retina Total. Se trata en el estadio final, es un desprendimiento de retina total, y se subclasifica en:
 - a) Desprendimiento de retina abierto (embudo abierto)
 - b) Desprendimiento de retina cerrado (embudo cerrado)

Otras clasificaciones³⁶

Por su extensión: se utilizan los husos horarios, que son sectores de 30%. Estos se suman de acuerdo a la cantidad de sectores afectados.

Por la actividad angiogénica en:

Enfermedad preplus: caracterizada por la presencia de venas dilatadas y tortuosidad arterial. Puede acompañar a cualquier estadio de ROP.

Enfermedad Plus: más grave que la preplus, con peor pronóstico y puede acompañar a cualquier estadio de ROP.

1. Rigidez pupilar (mala dilatación pupilar al administrar midriáticos)
2. Congestión vascular del iris (visualizando rubeosis)
3. Turbidez vítrea
4. Dilatación venular

5. Tortuosidad arterial

Según los tipos de ROP:

✓ **ROP Tipo I** se caracteriza por la urgencia de dar tratamiento en las primeras 72 horas, y son:

- a) Zona I con cualquier estadio con plus
- b) zona I con estadio 3 sin plus
- c) zona II, estadio 2 ó 3 con plus

✓ **ROP Tipo II**, se caracteriza por seguir un cronograma de seguimiento continua y frecuente, y son:

- a. Zona I con estadio 1 ó 2 sin plus
- b. Zona II con estadio 3 sin plus

De acuerdo a la gravedad en:

ROP Umbral: caracterizada por presentar todos los elementos siguientes:

- 1. Retinopatía en Estadio 3
- 2. Localizado en Zona I o Zona II
- 3. Con presencia de plus
- 4. Y que se extienda 5 husos horarios continuos o 8 husos horarios acumulativos.

ROP pre umbral, antiguamente tratado diferente a ROP Umbral. Actualmente su manejo es el mismo que ROP Umbral, tratándose dentro de las 72 primeras horas. El propósito de mantener la clasificación separada de la Umbral es por objetivo meramente didáctico.

Y estas son las características variadas que presenta

- 1. ROP, Zona I, cualquier estadio con enfermedad plus
- 2. ROP en Zona I, Estadio 3, sin enfermedad plus
- 3. ROP en Zona II, con Estadio 2 ó 3 con enfermedad plus

Enfermedad Agresiva posterior³⁷

Esta enfermedad es poco frecuente, se presenta en pacientes de muy bajo peso al nacer y se describe como ROP AP. Se caracteriza por presentar dilatación e ingurgitación importantes tanto de arterias como de venas en los cuatro cuadrantes del polo posterior así como proliferación fibrovascular. Puede acompañarse de persistencia de la túnica vasculosa lentis y rubeosis iridis. Ocurre casi siempre en Zona I, pero también puede ocurrir en zona II. Generalmente es diagnosticada en una sola visita sin requerir evaluaciones posteriores ya que su evolución es directa sin progresar del Estadio 1 al Estadio 3; si no es tratada de inmediato esta enfermedad evoluciona a Estadio 5.

Diagnostico diferencial³⁸

1. Vitreorretinopatía exudativa familiar se asemeja a los estadios 1, 2 y 3 de ROP
2. Los siguientes tienen características clínicas con los estadios 4 y 5:
 - a. Desprendimiento de retina
 - b. Retinoblastoma
 - c. Vitreo primario hiperplásico persistente

Otros diagnósticos diferenciales incluyen³⁹:

- A. Enfermedad de Norrie, leucocoria con DR bilateral congénito
- B. Displasia vítreo retinal: septum retinal o pliegues falsiformes
- C. Vitreitis o uveítis posterior secundario a TORCH
- D. Catarata
- E. Enfermedad de Coats
- F. Colobomas

Secuelas de Retinopatía del prematuro⁴⁰

- a. Error refractivo: miopía
- b. Astigmatismo, anisometria
- c. Estrabismo
- d. Ambliopia
- e. Microoftalmia
- f. Catarata
- g. Glaucoma

Criterios de tamizaje⁴¹

Los criterios usados para realizar la primera evaluación en busca de ROP son:

- a. Todos los recién nacidos prematuros con 4 a 6 semanas de vida
- b. Recién nacidos pretérmino de 34 semanas o menos de edad gestacional y/o peso menor de 1750 gramos de peso al nacimiento
- c. A criterio médico tratante, los recién nacidos pretérmino mayores de 34 semanas de gestación y con peso al nacimiento igual o mayor de 1750 gramos que hayan recibido oxígeno suplementario.
- d. A criterio médico tratante, los recién nacidos pretérmino que tengan factores de riesgo asociado.

Clasificación de la edad gestacional al nacer⁴¹		
Edad gestacional	Tiempo primera evaluación	Edad gestacional corregida
Mayor de 28	4 a 6 semanas	32 a 34 semanas
27 semanas	4 semanas	31 semanas

Valoraciones subsecuentes de pacientes con ROP⁴²

Los criterios de vigilancia o tratamiento de estos pacientes Retinopatía del prematuro son:

Frecuencia de las valoraciones subsecuentes⁴²	
2 a 3 Veces por semana	ROP zona I estadio 2 ROP zona II estadio 3
1 vez por semana	Inmadurez retinal zona I ROP zona II estadio 2 ROP en regresión zona I
Cada 2 semanas	ROP zona II, estadio I ROP en regresión estadio 2 ROP zona III
Cada 3 semanas	No ROP zona II sin ROP ROP zona III estadio 1 ó 2 ROP zona III en regresión

Cese de la pesquisa cuando⁴³:

1. Vascularización retiniana en zona III lograda sin ROP previa en zona I o II.
2. Vascularización completa de la retina
3. Edad pos menstrual de 45 semanas y no hay enfermedad pre umbral
4. ROP en regresión.

Tratamiento Antiangiogénico⁴⁴

Indicaciones de anti VEGF en la Retinopatía del Prematuro son:

1. Mala dilatación pupilar
2. Hemovitreo
3. ROP en zona I
4. Full laser
5. ROP activo después de tratamiento ablación laser
6. Contraindicada la anestesia general

Angiogénesis: El término angiogénesis se refiere al proceso que conduce a la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de la vasculatura preexistente. El proceso de la angiogénesis incluye la migración y proliferación de células endoteliales, la formación y organización de grupos celulares en estructuras tubulares que eventualmente se unirán, para finalmente madurar en vasos sanguíneos estables. Actualmente se reconocen al sistema que incluye al factor de crecimiento vascular endotelial y a sus receptores como los principales reguladores de la formación de vasos sanguíneos. El término angiogénesis se refiere al proceso que conduce a la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de la vasculatura pre existente. El proceso de pasos múltiples de la angiogénesis incluye la migración y proliferación de células endoteliales, la formación y organización de grupos celulares en estructuras tubulares que eventualmente se unirán, para finalmente madurar en vasos sanguíneos estables

La angiogénesis se lleva a cabo principalmente por los siguientes pasos:

- Las células endoteliales precursoras dan origen a los vasos sanguíneos

- Las células endoteliales se ensamblan formando un laberinto vascular primitivo de capilares pequeños (vasculogénesis).
- El plexo vascular se expande de manera progresiva debido al nacimiento de los vasos
- El cual se remodela formando una red vascular altamente organizada de vasos grandes que se ramifican en vasos pequeños
- Los canales recién formados por células endoteliales son cubiertos por pericitos y células de músculo liso, las cuales regulan la contracción y dilatación de los vasos sanguíneos, proporcionando resistencia y permitiendo la regulación de la perfusión de los vasos.

Se pueden permitir dos tipos de angiogénesis, la angiogénesis fisiológica/normal y la angiogénesis patológica/anormal. La primera, ocurre durante el crecimiento necesario de vasculatura que comienza en la embriogénesis y que continúa después del nacimiento en el desarrollo temprano posnatal, para proveer de manera adecuada el oxígeno y los nutrientes requeridos por los órganos en crecimiento, además de proporcionar señales promotoras morfológicas y siendo fundamental para la formación de hueso en endocondral y el crecimiento del Esqueleto. A lo largo del desarrollo así en la etapa adulta, la angiogénesis fisiológica ocurre únicamente en el ovario en mujeres menstruantes, debido a que el crecimiento folicular y el desarrollo del cuerpo lúteo dependen de la proliferación de nuevos vasos capilares, y en la placenta durante el embarazo; también está presente en algunos de los vasos sanguíneos que permanecieron quiescentes y que pueden reactivarse durante la reparación y cicatrización de heridas. Este mecanismo fisiológico implica una estructura y funcionamiento jerárquico

bien ordenado de la vasculatura corporal. La segunda aparece cuando se alcanza y sobrepasa el umbral entre los estimuladores e inhibidores angiogénicos.

Antiangiogénicos

Bevacizumab

Anticuerpo monoclonal humanizado que se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor clave de la vasculogénesis y la angiogénesis, inhibiendo así la unión de éste a sus receptores VEGFR-1 y VEGFR-2, situados en la superficie de las células endoteliales. La neutralización de la actividad biológica del VEGF produce una regresión de la vascularización de los tumores, normaliza la vasculatura residual del tumor e inhibe la neovascularización tumoral, inhibiendo así el crecimiento del tumor. El Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor clave de la vasculogénesis y la angiogénesis, inhibiendo así la unión de éste a sus receptores (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2), situados en la superficie de las células endoteliales.

Ranibizumab

Ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) humano. Se une con alta afinidad a las isoformas del VEGFA (p. ej. VEGF110, VEGF121 y VEGF165), impidiendo, por tanto, la unión del VEGF-A a sus receptores VEGFR-1 y VEGFR-2. La unión del VEGF-A a sus receptores conduce a la proliferación de las células endoteliales y la neovascularización, así como a la exudación vascular.

Aflibercept

aflibercept es un tipo de agente de anti-angiogénesis. Trabaja bloqueando la acción de una proteína llamada el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés), que puede prevenir el crecimiento de vasos sanguíneos nuevos que los tumores necesitan para crecer. Esencialmente, mata a los tumores cortando su fuente de sangre.

Monoterapia con antiangiogénicos

El uso de terapia antiangiogénica para ROP puede estar justificado en forma distinta a La misma terapia en otro tipo de padecimientos oftalmológicos como la degeneración Macular relacionada con la edad, ya que se ha demostrado que en la ROP hay un solo Pico de elevación patológica de producción de FCVE que promueve la neovascularización Retiniana. Cuando un bebé nace prematuro y se coloca en un ambiente hiperóxico, la Producción de FCVE disminuye causando que los vasos interrumpan su crecimiento y desarrollo. Esto induce una retina periférica avascular, entre más prematuro el infante mayor será el área avascular. Eventualmente, la retina avascular se vuelve isquémica y estimula una sobreproducción patológica de FCVE. Los niveles elevados del FCVE favorecen la progresión de la ROP, vasodilatación y tortuosidad de los vasos llevando al ojo a enfermedad plus, también puede producir dilatación de los vasos iridianos y rubeosis iridis. Sabiendo entonces el papel que juega el FCVE en la ROP, la clave del tratamiento es disminuir los niveles excesivos patológicos de FCVE. El uso del láser.

Y la crioterapia induce una disminución del FCVE patológico por destrucción de las células que lo producen, en este tipo de tratamiento, la disminución del factor en el vítreo no es inmediata y puede llevar más de 2 semanas.

Tratamiento laser transpupilar⁴⁵

ROP Tipo 1:

1. Zona I con cualquier estadio con enfermedad plus
2. Zona I estadio 3 sin enfermedad plus
3. Zona II con estadio 2 ó 3 con enfermedad plus

Seguimiento pos tratamiento laser debe incluir:

1. Cicloplégico durante 5 a 7 días
2. Antiinflamatorios esteroideos durante 5 s 7 días
3. Vigilancia semanal. A los 10 y 15 días post tratamiento debe observarse signos de regresión entre ellos la desaparición de la enfermedad plus y disminución o desaparición de la proliferaciones fibrovascular, así como la vascularización normal de la zona avascular

El retratamiento debe ser tan precoz como 5 días luego de la primera aplicación de láser. Si se produce desprendimiento de realizarse vitrectomía

Laser transpupilar

La meta de la intervención quirúrgica en los pacientes diagnosticados con Retinopatía del Prematuro (ROP) es evitar la progresión de la enfermedad hacia el desarrollo de un desprendimiento de retina y minimizar la pérdida visual. Tanto la crioterapia como la aplicación de láser, en cualquiera de sus variedades, tienen como principal objetivo ablacionar las áreas de retina avascular y lograr de esta manera disminuir la producción de factores angiogénicos que favorecen el desarrollo de la enfermedad. El láser transpupilar fue la primera técnica usada para el tratamiento de la ROP por Nagata y col. en 1967, pero debido a las dificultades técnicas que implicaba el uso del láser de xenón fue reemplazado por la criocoagulación; sin embargo, la necesidad de mejorar los resultados obtenidos con el tratamiento de crioterapia de la enfermedad umbral en el

estudio CRYO-ROP (Multicenter Trial Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity) en donde el 44.4% de los pacientes a 10 años de seguimiento presentaron una agudeza visual de 20/200, llevó a la búsqueda de nuevos tratamientos y a la realización en el año 2003 del estudio ETROP (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity cooperative group) demostrando mejores resultados cuando se realiza ablación de la zona avascular con láser de diodo de 810 nm transpupilar en fases menos evolucionadas de la enfermedad denominadas preumbrales. Con el desarrollo de unidades de láser portátiles y pese al debate en relación a las ventajas del láser versus crioterapia para el tratamiento de estos niños, la fotocoagulación con láser y específicamente con láser de diodo de 810 nm es en la actualidad el tratamiento de elección. El tratamiento con láser tiene mejores resultados anatómicos y funcionales que el tratamiento con crioterapia. Histológicamente el láser produce atrofia de la coriocapilar y de los grandes vasos coroideos y cicatrices coriorretinianas de grosor parcial a diferencia de la criocoagulación que produce mayores cambios histológicos. Su principal ventaja está en el tratamiento de retinopatías posteriores, donde se logran resultados anatómicos favorables en el 83% de aquellos casos tratados con láser versus el 25% de aquellos tratados con crioterapia. En los casos con ROP en Zona II la crioterapia permite obtener un 75 % de resultados anatómicos favorables y el láser sobre el 90%.

Tratamiento combinado⁴⁶

El ranibizumab es un aptámero de un anticuerpo monoclonal que actúa directamente sobre todas las isoformas del factor de crecimiento vascular endotelial humano; si bien fue aprobado por la Food and Drug Administration en junio de 2006 para el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad en su variedad húmeda, se están efectuando múltiples estudios multicéntricos en otras patologías proliferativas oculares como la retinopatía diabética y las oclusiones venosas con excelentes resultados anatómicos y funcionales, ya que limita el crecimiento de vasos anómalos sin afectación de los vasos normales; su aplicación es local a través de una inyección intravítrea a 3 o 3.5 mm del limbo corneo-escleral y no se han descrito complicaciones sistémicas, Ni locales por su uso intraocular; la dosis aprobada es de 0.5 mg en 0.05 ml

Recientes publicaciones han mostrado utilidad combinando el láser con el antiangiogénico en prematuros con ROP tipo I en estadios pre-umbral⁶ con excelentes resultados anatómicos y funcionales, no mostrando alteraciones sistémicas⁵ ni en el neurodesarrollo. Se ha documentado el uso de antiangiogénicos para la retinopatía de la prematurez, como dosis intravítreas de 1.25 mg de Bevacizumab, con la finalidad de bloquear el factor de crecimiento vascular endotelial liberado por la retina isquémica para evitar la neovascularización de la periferia de la retina y el desprendimiento traccional de la misma. Sin embargo, se ha informado que pequeñas dosis pueden llegar a la circulación general donde se puede poner en peligro el efecto neuroprotector de este factor para mantener sanas las neuronas del sistema nervioso central en casos de isquemia, por lo que hay controversia en la inocuidad de esta modalidad terapéutica. Las características moleculares de los diferentes

antiangiogénicos son determinantes para su utilización en recién nacidos prematuros.

Dado que la molécula del ranibizumab es más pequeña ya que es un aptámero de un anticuerpo monoclonal de 40 kD cuyo efecto es más corto, 2.88 días, a diferencia del Bevacizumab cuya molécula es de 149 kD y cuya vida media es de 8.82 días⁹, su concentración en el humor acuoso es de 17.9 µg a los tres días comparado con 37.7 µg a los tres días del Bevacizumab; en el humor vítreo se demuestran concentraciones de ranibizumab de 0.1 µg por µl a los 30 días, y de 10 µg por µl para el Bevacizumab, así como ausencia de ranibizumab en el ojo contralateral al inyectado mientras que para bevacizumab se han encontrado concentraciones en el ojo contralateral al inyectado y en la circulación sistémica. Por lo anterior preferimos utilizar el ranibizumab asociado con el láser en pacientes con retinopatía preumbral

DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de estudios: El presente, es un estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal, que se realizó en el periodo comprendido de enero del 2016 a diciembre del 2017,

El universo y muestra: Fueron todos los neonatos que fueron intervenidos con ablación de retina con láser y/o Angiogénico en el Centro Nacional de Oftalmología, en el periodo de estudio, por lo cual el intervalo de confianza es del 100%. Se revisaron 61 expedientes y se escogieron 41 que corresponden a 81 ojos, los 20 expedientes restantes no tuvieron un seguimiento adecuado y no cumplían con los criterios de inclusión del estudio.

Criterios de inclusión:

- Recién nacidos prematuros.
- Que se les haya aplicado cirugía de Laser y/o anti-VEGF
- Atendidos en el CENAO en el periodo de estudio.

Criterios de exclusión:

- Recién nacidos a término
- Atendido por Retina en otra unidad asistencial.
- Retinopatía en estadio 4 y 5
- Que no tenga evaluación de seguimiento

Fuente de información: La información se obtuvo a partir de una fuente secundaria, por medio de la revisión de expedientes clínicos, registro que conserva el departamento de estadística del CENAO.

Instrumento de recolección: Para su registro se utilizó un instrumento estandarizado donde se plasmarán todos los datos importantes para el estudio. La ficha elaborada, se le realizó una prueba de validación realizándose 5 revisiones de expediente y fichas de valoración a neonatos, los cuales no formarán parte del estudio; una vez validada se procederá a hacer las correcciones necesarias y a recoger la información.

Método de recolección: Una vez obtenido todos los expedientes de los Recién Nacidos intervenidos, se procedió a la revisión de expedientes clínicos llenándose posteriormente la ficha de recolección de datos.

Plan de análisis: Los resultados fueron tratados mediante el Software procesamiento estadístico de EpiInfo versión 3.3.2.

Terminada la base de datos, se realizó una limpieza de los mismos, función que permite este programa, con la finalidad de eliminar posibles errores humanos en la digitación, que las reglas de validaciones no pudieron detectar, y así obtener análisis y resultados, mucho más confiables.

Con la base de datos revisada y corregida, se realizó un análisis con el software mencionado. Los datos numéricos se clasifico en rango, por lo cual todas las variables se designaron como cualitativas.

Se realizó calculó porcentual para estimar la incidencia, cruces de variables, tablas de contingencia de variables para buscar factores de riesgo para la re-intervención y a todos se les calcula relevancia estadística al calcular el valor de OR o el valor de P.

Consideraciones éticas: Se solicitó la autorización de la dirección del Centro Nacional de Oftalmología para tener acceso a los expediente y recolectar los datos para el estudio. Los datos obtenidos son de total confidencialidad y se usaron solamente para fines clínicos y científicos. (Hoja de autorización en anexos

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición operativa	Indicador	Valor
Procedencia			
Sexo	Sexo de cada individuo estudiado tomado del expediente	Tomado del expediente	-Masculino -Femenino
Edad gestacional al nacer	Tiempo en semanas del producto durante el embarazo	Tomado del expediente	-25 a 29 sem -30 a 32 sem -33 a 36 sem
Peso al nacer	Cantidad de gramos que reflejan el peso en el momento del nacimiento	Tomado del expediente	-Muy bajo peso al nacer -Bajo peso al nacer -Normal
Oxigenoterapia	Es el tratamiento con administración de oxígeno a los neonatos que necesiten	Tomado del expediente	-Si -NO
Vía administración de Oxigenoterapia	Es la forma en que el Recién Nacido recibió el oxígeno	Tomado del expediente	-Catéter nasal -Cámara cefálica -CPAP -Ventilación Mecánica
Duración de Oxigenoterapia	Es el tiempo que duro el tratamiento con oxigenoterapia, medido en días.	Tomado del expediente	-Menor de 1 día -De 1 a 10 días
Factores de riesgo asociados	Son otros factores que pueden incidir en el aumento de la incidencia de	Tomado del expediente	-Apnea -Sepsis -Síndrome Respiratorio -Ictericia -Ninguno
Semanas de vida extrauterina	Son las semana de vida extrauterina que tiene el neonato al momento de aplicar el tratamiento	Tomado del expediente	-Menor 1 sem -De 1 a <2 sem -De 2 a <4 sem -De 4 a <6 sem -Mayor de 6 sem

Variable	Definición operativa	Indicador	Valor
Zonas	Son las tres áreas que esta imaginariamente dividido el polo posterior para localizar el desarrollo de Retinopatía del prematuro.	Tomado del expediente	-Zona 1 -Zona 2 -Zona 3
Estadio y enfermedad plus	Son las etapas que tienen característica de enfermedad umbral y pre umbral	Tomado del expediente	E 1+ E 2+ E 3+ E 4+
Terapia aplicada	Es el tipo de intervención aplicada para tratar la patología de estudio	Tomado del expediente	-anti-VEGF -Laser -anti-VEGF+Laser
anti-VEGF	Tipo de antiangiogénico aplicado ya se combinado o en monoterapia	Tomado del expediente	-Afliverseth -Bevacizumab -Ranivizumab
Reintervención	Buscar en expediente si neonato fue de nuevo intervenido	Tomado del expediente	-Si -no
Tipo de Reintervención	El tipo de tratamiento que se volvió a aplicar después de una primera intervención	Tomado del expediente	-anti-VEGF -Laser -anti-VEGF+ Laser

RESULTADOS

I. Característica de la población de estudio

Caracterización de la población de estudio (n=41 neonatos)		
	Femenino n=20 (49%)	Masculino n=21 (51%)
Procedencia		
Managua	48%	7%
Foráneos	53%	93%
Edad Gestacional al nacer		
Prematuro extremo (<32sem)	95%	93%
Prematuro moderado (32 a 34 sem)	5%	7%
Prematuro leve (35 a 36 sem)	0%	0%
Peso al nacer		
Extremadamente bajo peso (<1000gr.)	0.0%	7%
Muy bajo peso (1000 a 1499gr.)	59%	55%
Bajo peso (1500 a 2499gr.)	39%	38%
Oxigenoterapia		
Si	93%	91%
no	8%	10%
Vía administración de Oxigenoterapia		
Catéter nasal	20%	33%
Cámara cefálica	10%	5%
CPAP	63%	62%
Ventilación Mecánica	8%	0%
Duración de Oxigenoterapia		
De 0 a 1 día	5%	5%
De 2 a 10 días	95%	83%
>10 días	0%	12%
Factores de riesgo asociados		
Apnea	23%	31%
Sepsis	40%	41%
Síndrome Respiratorio	23%	21%(9)
Ictericia	5%	0%
Ninguno	10%	7%
Semanas de vida extrauterina		
De 2 a 3 sem	25%	44%
De 4 a 6 sem	75%	56%

En la tabla # 1, representa las características de la población de estudio, encontrando que distribuidos por el sexo, predomina el "masculino" con 51%, que representa 21 neonatos y del sexo "femenino" el 49% que representa los 20 neonatos.

En la procedencia, se observa que el mayor porcentaje de la población de estudio es "foráneos" (fuera de Managua), distribuidos por sexo encontramos que el femenino lo representa el 53% y el masculino el 93%, los otros grupos son de procedencia Managua y está representado por el 48% y el 7% de femeninos y masculinos respectivamente.

La edad gestacional, se observa que todos son prematuros, distribuidos por "Prematuro extremo", "Prematuro moderado" y "Prematuro leve". La mayoría de los neonatos estudiados son "prematuros extremo", siendo para el sexo femenino y masculino, el 95% y 93%, respectivamente. "Prematuro moderado" está representado, sexo femenino el 5% y el sexo masculino el 7%.

El peso al nacer del neonato, se encuentra que en los dos grupos por sexo, predomina el "muy bajo peso al nacer" (1000 a 1499gr.), siendo para el sexo femenino el 59% y para el sexo masculino el 55%, "el bajo peso" solo e encuentra en un 39% y el 38%, sexo femenino y masculino, respectivamente.

Se investigó en la población de neonatos de estudio se expusieron a oxigenoterapia, encontrando, que la mayoría se les administro, representando para el sexo femenino el 93% y el sexo masculino el 91%.

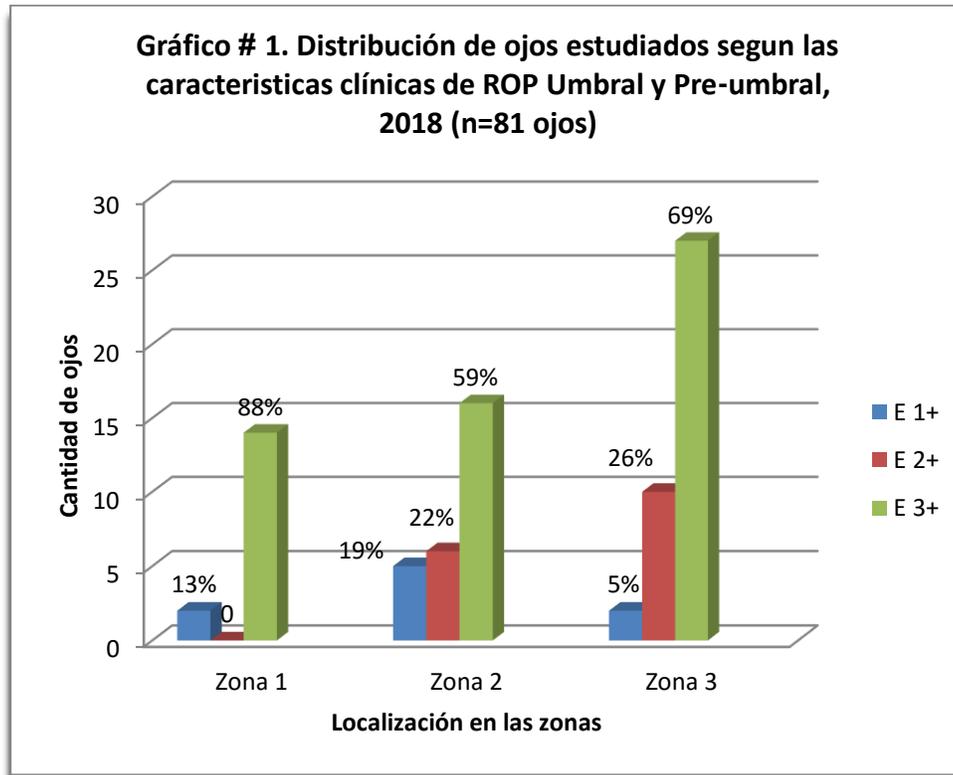
La vía usada para aplicar el oxígeno, se encontró un mayor porcentaje el uso de "CPAP" representada por el 63% para el sexo femenino y el 62% para el sexo masculino. Esto esta seguida, en frecuencia por el uso de "cámara cefálica", después "ventilación mecánica" y por último "catéter nasal".

La duración de la oxigenoterapia, se encuentra que la mayoría de los dos grupos por sexo, tuvo una duración entre "2 a 10 días", representada por el 95% en el sexo femenino, y el 83% en el sexo masculino, y en menor frecuencia una duración menor de 2 (dos) días.

Al buscar los factores asociados que pudiera tener la población de estudio, se encontró cuatro factores, que además de la "prematuridad", "bajo peso al nacer" y "oxigenoterapia", presentaron la población de estudio, siendo la "Sepsis" con mayor frecuencia, para el sexo femenino el 40% y el sexo masculino el 41%, le sigue en frecuencia la "Apnea" con el 23% para el sexo femenino y el 31% para el masculino.

La edad de vida extrauterina que presentaban los neonatas al momento del diagnóstico, fue en su mayoría de "4 a 6 sem" para los dos grupos de sexo, el 75% para los femeninos y el 56% para los masculino, el resto, una minoría fue entre la "2 a 3 semana".

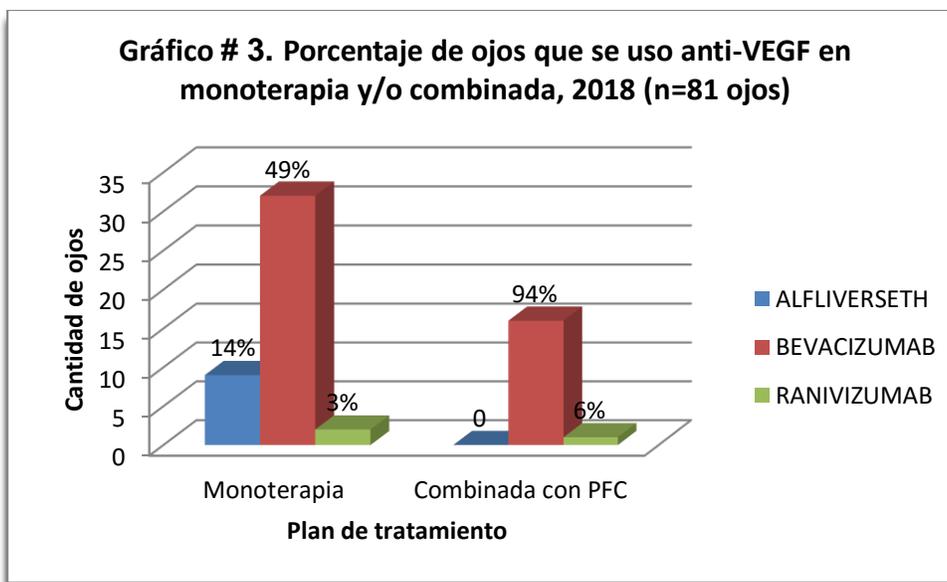
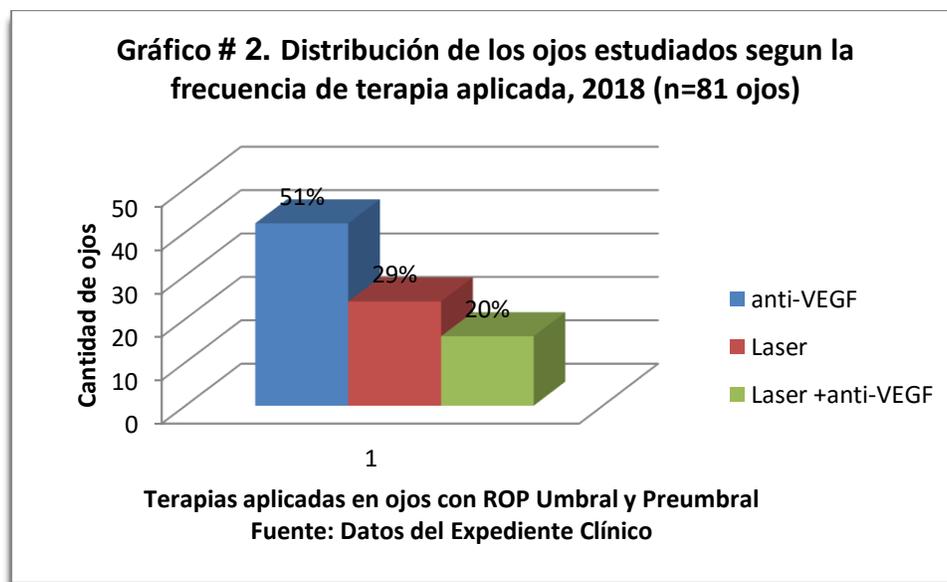
II. Características clínicas de los ojos de neonatos con ROP Umbral y Pre-umbral del estudio

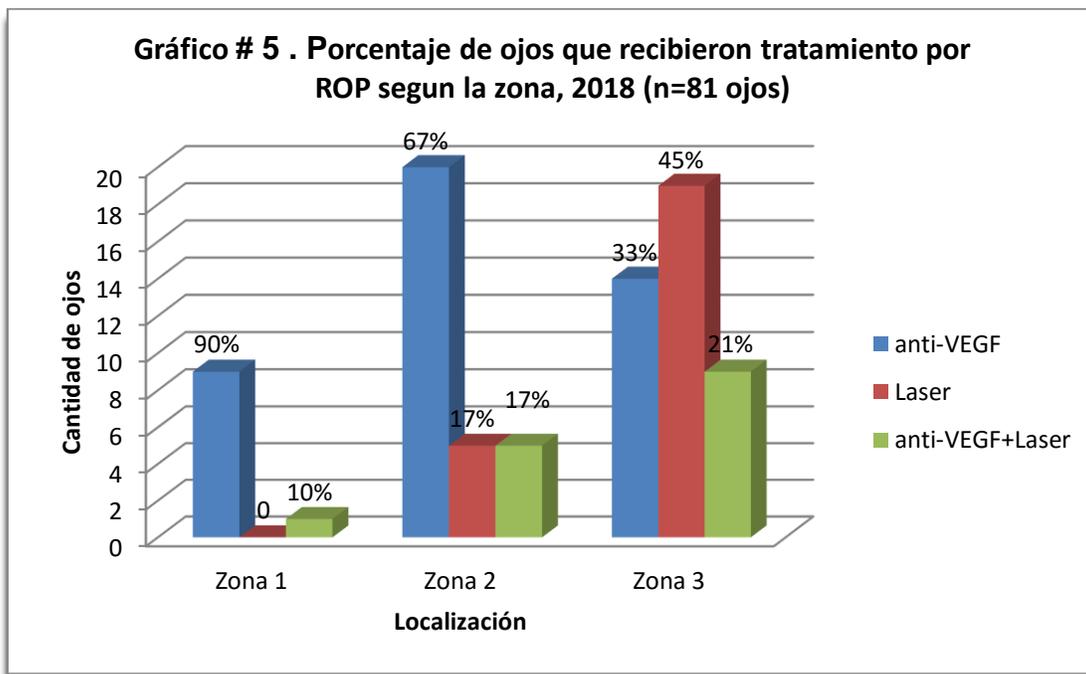
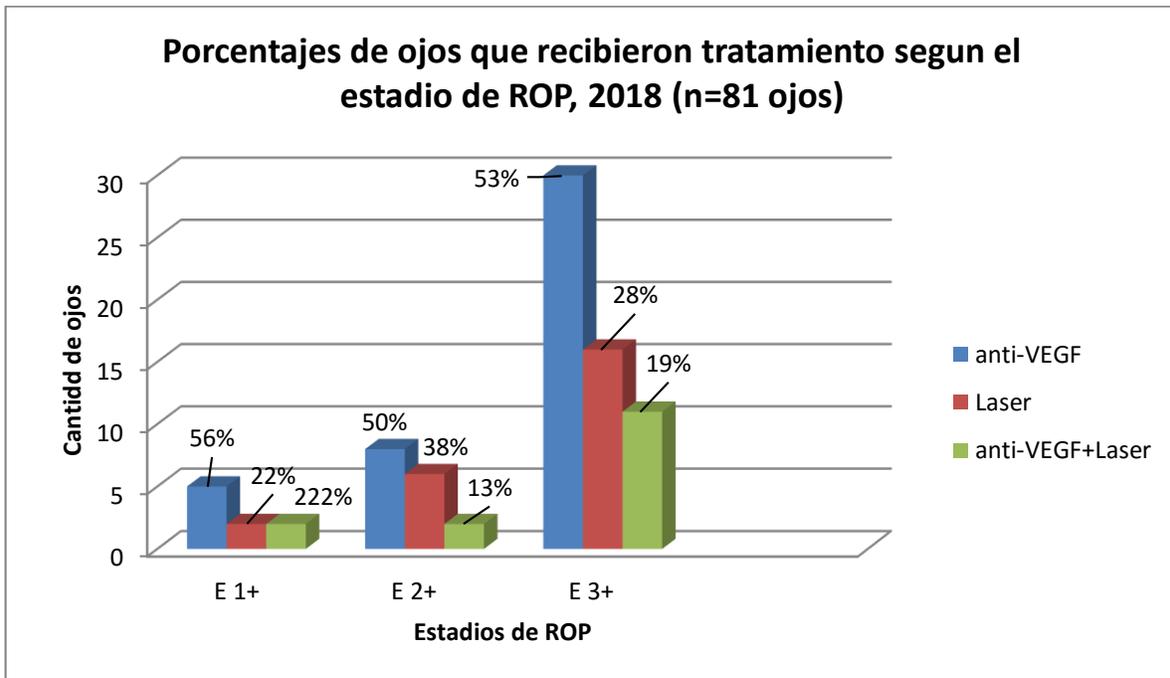


En el gráfico # 1, refleja el porcentaje de Estadios de la Retinopatía del prematuro por zonas. Encontrando que en todas las zonas predomina el estadio tres (3) con plus, siguiéndole el estadio dos (2) y por último el estadio uno (1).

El mayor número de neonatos presenta estadio tres (3) localizados en zona tres (3) y con plus.

III. Frecuencia de las terapias aplicadas en ojos con Retinopatía del prematuro Umbral y Pre-umbral.





En cuanto a la incidencia de los tratamientos aplicados a los ojos de neonato con Retinopatía del Prematuro encontramos:

La gráfica # 2, representa la distribución de ojos, según la frecuencia de la terapia aplicada. La mayoría fueron tratados con Anti-VEGF, representado por el 51% (42 ojos), le sigue en frecuencia el Laser con el 29% (24 ojos) y 20% que corresponde a 16 ojos.

El grafico # 3, deja ver los tipos de Anti-VEGF usado, siendo el mayor usado tanto en monoterapia como combinado con Laser, siendo el 49% (32 ojos) en monoterapia y el 94% (16) en combinación con láser. La minoría usada tanto monoterapia y en combinación de los otros anti-VEGF, el Afleverseth y Ranivizumab.

El Gráfico # 4, representa del tipo de tratamiento usado por estadio. Observando que en todos los estadios la monoterapia es la más usada, encabezada por el anti-VEGF, le sigue el Laser y por último la terapia combinada. Los ojos con estadio 3, fueron el mayor cantidad que uso anti-VEGF.

El Gráfico # 5, representa del tipo de tratamiento usado por zonas. En este grafico se hace notar que las zonas 1 y 2, predomina la monoterapia con anti-VEGF 90% y 67%, respectivamente. En la zona 3 predomina la monoterapia pero de Laser, siguiendo en frecuencia el anti-VEFG. La terapia combinada es usada en segundo lugar en la zona 2, representada por el 10% y en la zonas 3 el segundo en frecuencia predomina el anti-VEGF. En la zona 2 el segundo en frecuencia es en porcentajes iguales de la monoterapia con láser y combinada.

IV. Frecuencia de la reintervención en ojos con Retinopatía del prematuro.

Gráfico # 6. Frecuencia de reintervención en los ojos del estudio con Retinopatía del Prematuro, 2018 (n=81 ojos)

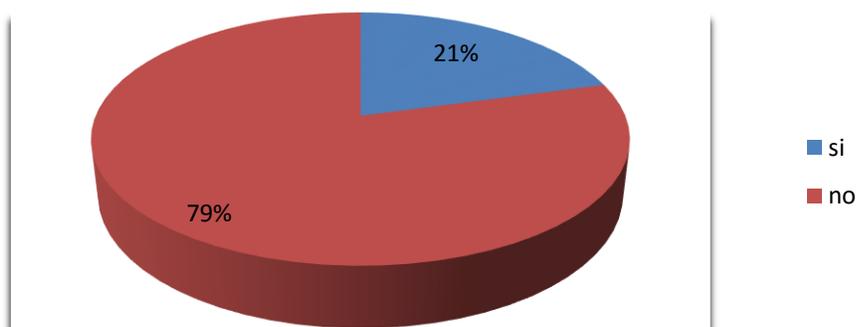


Tabla # 2. Frecuencia del tipo de intervención (n=81 ojos)

	Frecuencia	Porcentaje
Laser	17	21%
Sin Reintervención	65	79%

Gráfico # 7. Frecuencia de Reintervención segun el tipo de tratamiento inicial en ojos del estudio, 2018 (n=81 ojos)

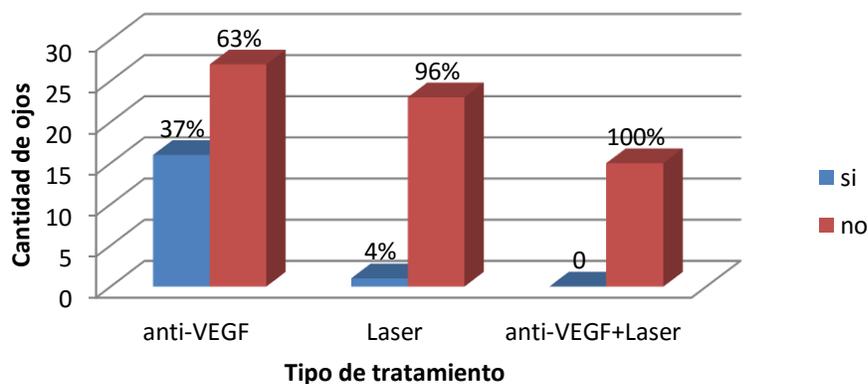


Tabla # 3. Frecuencia de ojos que no fueron reintervenidos distribuido por zonas y tipo de tratamiento. 2018 (n=81 ojos)			
Zonas	Anti-VEGF	Laser	Laser y anti-VEGF
Zona 1	19% (5)	0%	7% (1)
Zona 2	44% (12)	17% (4)	33% (5)
Zona 3	37% (10)	83% (19)	60% (9)
Total columna	100% (27)	100% (23)	100% (15)
Total fila	42%	35%	23%

En cuanto a la incidencia de la Reintervención, el gráfico # 6, representa esa incidencia, siendo el 21% de los ojos de estudio (17 ojos).

En el tabla # 2, observamos que el único tipo de intervención fue con Laser, el 21%.

El grafico # 7, muestra que la monoterapia con anti-VEGF tiene mayor incidencia de Reintervención, siendo el 37%.

En la tabla # 3, representa los ojos de Recién Nacidos que tuvieron buena respuesta al tratamiento y no ameritaron Reintervención. Los tratados con anti-VEGF en monoterapia fue de 41%, los monoterapia con láser fue de 35% y los terapia combinada fue el 23%, teniendo mejor respuesta los que estaban el ROP en zona III tratados con láser.

V. Factores de riesgo para Reintervención en los ojos de recién nacidos con Retinopatía del prematuro

Tabla #4. Factores de riesgo potenciadores para aumento de incidencia de Reintervención (n=81 ojos)					
	Si	No	Total	Riesgo relativo	Razón de riesgo
Prematuridad					
Prematuro extremo	a=13	b=44	57	23%	1.4
Prematuro moderado	c=4	d=20	24	16%	
Peso muy bajo					
Muy bajo peso	a=13	b=33	46	28%	3
Bajo peso	c=3	d=28	31	10%	
Oxigenoterapia					
Si	a=16	b=59	75	21%	2
No	c=1	d=6	7	14%	
Tipo de oxigenoterapia					
Ventilación Mecánica	a=2	b=1	3	67%	4
Otro tipo	a=15	b=64	79	18%	
Días de Oxigenoterapia					
Más de 1 día	a=16	b=54	70	23%	0
1 o menos	a=0	b=4	0	0%	
Sexo					
Femenino	a=10	b=30	40	25%	1.4
Masculino	a=6	b=36	42	17%	
Polo posterior					
Zona 1	a=10	b=6	16	63%	6
Otras zonas	c=6	d=60	66	10%	
Estadio avanzado					
Estadio 1	a=4	b=6	10	44%	2
Otros estadios	c=13	d=60	73	18%	

En cuanto a los factores de riesgo, tabla # 4, se realiza contingencia de variables en busca de factores de riesgo que potencia la Reintervención, encontrando:

La prematuridad extrema tiene un riesgo relativo de 1.4, es decir es 1.4 veces mayor el riesgo de Reintervención que en los prematuro moderado.

El riesgo relativo de muy bajo peso al nacer es de 3, es decir los neonatos de muy bajo peso tienen un riesgo de 3 veces mayor el riesgo de Reintervención, que los de bajo peso.

El riesgo relativo de la oxigenoterapia es de 2, es decir que los que recibieron oxigenoterapia es 2 veces mayor el riesgo de Reintervención, que los que no la recibieron.

El riesgo relativo de la ventilación mecánica es de 4, es decir que los que recibieron oxigenoterapia por Ventilación Mecánica tienen 4 veces mayor riesgo de ser reintervenido que los que recibieron por otra vía.

El riesgo relativo del número de días de oxigenoterapia mayor de un día es de 0, es decir no se encontró en este estudio asociación con el riesgo de la Reintervención.

El riesgo relativo del sexo femenino es de 1.4, es decir que este grupo tiene 1.4 veces mayor riesgo de ser reintervenido que los del sexo masculino.

El riesgo relativo de los que presentan Retinopatía del prematuro en zona 1 es de 6, es decir que los neonatos que presentan la Retinopatía en zona 1 tienen 6 veces mayor riesgo de ser reintervenido que los que presentan, en el resto de las zonas.

El riesgo relativo del estadio 1 es de 2, es decir que el estadio 1 es 2 veces mayor el riesgo de Reintervención que los otros estadios sin desprendimiento de retina.

DISCUSION

En cuanto a los resultados de la caracterización de estudio del trabajo se encontró similitud con el realizado en el 2013, donde encuentran que es de predominio muy bajo peso al nacer, prematuros extremos, que el uso oxigenoterapia, solo se diferenció en el sexo, siendo el femenino⁴⁷.

En nuestra serie el tratamiento con anti-VEGF (Bevacizumab) se inició el año 2014, realizado junto al Laser, con la finalidad de aumentar el espectro de pacientes tratados con éxito y disminuir la inflamación y consecuente daño retinal provocado por el tratamiento con láser. Posteriormente, con mayor experiencia, asociado a la ausencia de efectos colaterales y nueva evidencia científica⁴⁸, se inició el tratamiento en etapa umbral preumbral con Bevacizumab, en casos seleccionados (ver indicaciones en marco teórico). Cabe hacer notar que, fisiopatológicamente, la retinopatía del prematuro se caracteriza por la proliferación vascular mediada por niveles altos de VEGF, por lo que al utilizar anti-VEGF se pretende hacer un tratamiento dirigido hacia el mecanismo de producción de la enfermedad⁴⁹.

En un ensayo clínico con reducido número de pacientes se utilizó Bevacizumab posterior al tratamiento convencional con láser, al existir complicaciones locales como hifema o recurrencia de la enfermedad, y luego Bevacizumab como monoterapia en casos seleccionados. Estos autores publican la experiencia en 10 niños con 12 ojos tratados, con buena respuesta oftalmológica y adecuada tolerancia clínica, requiriendo Reintervención en sólo dos ojos⁵⁰. Este reporte es similar a la experiencia local, en que también se ha utilizado anti-VEGF, principalmente Bevacizumab, inicialmente como coadyuvante y posteriormente como monoterapia en pacientes seleccionados. En nuestra experiencia, al usar inicialmente

Bevacizumab como coadyuvante a la terapia estándar con láser su eficacia fue 100% al no requerir Reintervención, lográndose el propósito por el cual se inició este tratamiento. Posteriormente al utilizar el Bevacizumab como monoterapia en casos seleccionados, su eficacia fue de 63%, pudiendo tratarse aquellos pacientes que dadas sus condiciones iniciales no era posible dar Laser.

En una serie extranjera, en la que se utilizó Bevacizumab más láser en forma simultánea como tratamiento de la Retinopatía del Prematuro en etapa umbral, se observó una efectividad comparable a la nuestra, alcanzando un 90,2%²⁰. Un estudio que comparó la administración de Bevacizumab antes o después del Laser, no mostró diferencias de efectividad en el seguimiento de los pacientes a un año plazo⁵¹.

Recientemente, en el año 2011, se publicó el primer estudio prospectivo multicéntrico randomizado controlado, con un universo de 150 pacientes, comparando la eficacia del Bevacizumab *versus* la fotocoagulación con láser, en la ROP etapa 3+. Este ensayo clínico mostró como resultado un 4% de recurrencia con Bevacizumab como monoterapia y un 22% en el grupo tratado con Laser. Se concluyó que el Bevacizumab intravítreo comparado con la Laser mostró beneficios significativos en la detención de la enfermedad en zona I, pero no en zona II posterior⁵². En nuestro estudio, los 5 pacientes con ROP localizada en zona I, 12 pacientes en zona II y 10 pacientes en zona III, tuvieron buena respuesta y no requirieron reintervención.

En el presente ensayo clínico, el Bevacizumab se administró en forma intravítrea a una dosis única de 0,625 mg, cantidad equivalente a la mitad de la dosis utilizada en el ojo de un adulto. En diversos estudios, las dosis utilizadas varían entre

0,4 mg a 1,25 mg⁵³. En un estudio experimental, se administró la misma dosis que en nuestra casuística, considerando que el ojo del RN pretérmino es 50% más pequeño que el ojo adulto, lográndose resultados alentadores, salvo en dos ojos reintervenidos^{54,55}.

En cuanto a los factores de riesgo para ser reintervenido el neonato encontramos que fueron los que presentan la Retinopatía en Zona 1, el muy bajo peso al nacer, la prematuridad extrema, la oxigenoterapia y la ventilación mecánica, es similar a lo recopilado en estudios explicado en Revista ROP Mexico⁵⁶.

CONCLUSIONES

1. La población de estudio se caracteriza por ser la mayoría de procedencia foráneo, de predominio sexo masculino, prematuros extremos, con muy bajo peso al nacer, la mayoría fue expuesta a oxigenoterapia con CPAP que en promedio duró de 2 a 10 días, presentándose como principal factor asociado la Sepsis neonatal y en su mayoría el diagnóstico se realizó cuando tenían entre 4 a 6 semanas de vida extrauterina, tanto masculino como femeninos.
2. En cuanto a las características clínicas, todos presentaron plus, en la mayoría se encontraba localizada en la zona 3 y mayor porcentaje se encontraba en estadio 3.
3. En cuanto a la intervención quirúrgica la que más se aplicó fue el anti-VEGF, siendo el Bevacizumab intravítreo el de mayor frecuencia y se aplicó más en el estadio 3, que se encontró más frecuentemente en zona 1 y 2.
4. La Frecuencia de la Reintervención es del 21%, y en este estudio el 100% de la Reintervención fue con láser.
5. Los principales factores de riesgo de la Reintervención fue la retinopatía localizada en zona 1 (RR=6), ventilación mecánica (RR=4), el muy bajo peso al nacer (RR=3) y la oxigenoterapia (RR=2).

RECOMENDACIONES

1. Reforzar los controles prenatales en embarazadas para minimizar los posibles factores de riesgo ya que se demuestra en este estudio el efecto de estos para el desarrollo de retinopatía del prematuro
2. Estandarizar con un formato pre elaborado para abordaje de pacientes con retinopatía del prematuro, evitado de esta manera perdida de datos que limiten futuros estudios
3. Realizar futuros estudios intervencionales prospectivos con los diferentes esquemas (ablación de retina con láser y Antiangiogénicos) ofrecidos a pacientes con retinopatía del prematuro en el centro nacional de oftalmología.
4. Realizar estudios de Reintervención en el futuro para valorar los protocolos de tamizaje y cribado por Oftalmología.
5. Realizar estudios caso/control de factores de riesgo para valorar los factores de riesgo que llevan una Reintervención terapéutica en la ROP

ANEXO

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Ficha No _____

Expediente _____

Datos del neonato

Peso al nacer: _____ gr. Edad Gestacional al nacer: _____ sem

Edad gestacional corregida al momento del tratamiento: _____

Tipo de oxigenoterapia:

Cámara cefálica _____

Catéter nasal _____

Ventilación mecánica _____

CPAP _____

Número de días con Oxigenoterapia: _____ días

Factores asociados:

Apnea _____

Sepsis _____

Ictericia _____

Síndrome respiratorio _____

Transfusiones sanguínea _____

Hemorragia intracraneal _____

Reanimación neonatal_____ **Presencia de ROP** Sí_____ No

Localización de la lesión por zonas

OD: Zona 1_____ Zona 2_____ Zona 3_____

OS: Zona 1_____ Zona 2_____ Zona 3_____

Estadios

OD: Estadio 1 _____ Estadio 2 _____ Estadio 3 _____ Estadio 4
_____ Estadio 5_____

OS: Estadio 1 _____ Estadio 2 _____ Estadio 3 _____ Estadio 4
_____ Estadio 5_____

Presencia de PLUS

OD: Si_____ No_____

OS: Si_____ No _____

Plan de tratamiento

Observación_____

Tratamiento Si_____, Cual?_____

Anti-VEGF_____ Monoterapia_____

Láser_____ Combinada_____

Re intervención

SI_____

No_____

Tipo de Reintervención:

PFC_____

Anti-VEGF_____

Anti-VEGF+PFC_____

BIBLIOGRAFÍA

1. *Hunter DG, Mukai S*: Retinopathy of prematurity: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Int Ophthalmol Clin* 1992; 32: 163-84.
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. *Gilbert C, Cánovas Emhart R, Kocksch Werner R, Foster FCA*: Ceguera infantil en Chile: estudio de escuelas de ciegos/Child blindness in Chile: study of blind schools. *Arch Chil Oftalmol* 1993; 50: 49-53.
4. *Bancalari A, González R, Vásquez C, Pradenas I*: Retinopatía del prematuro: incidencia y factores asociados. *Rev Chil Pediatr* 2000; 71: 114-21.
5. *Flyn JT, O'Grady GE, Herrera J, Kushner BJ, Cantolino S, Milam W*: Retrolental fibroplasias: clinical observations. *Arch Ophthalmol* 1977; 95: 217-23.
6. *Chen J, Smith LE*: Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis* 2007; 10: 133-40.
7. *Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ*: Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011; 364: 603-15.
8. *Law JC, Recchia FM, Morrison D, Estes R*: Intravitreal bevacizumab (Avastin) as adjunctive treatment for retinopathy of prematurity (ROP). *J AAPOS* 2010; 14: 6-10.
9. *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.
10. *Shih T, Lindley C*: Bevacizumab: an angiogenesis inhibitor for the treatment of solid malignancies. *Clinical Therapeutics* 2006; 28: 1779-802.
11. *FDA*: Avastin Approval History. U.S. Food and Drug Administration. Available at http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125085s0169lbl.pdf Accessed 07/10/12.
12. *Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, et al*: Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006; 113: 1695. e1 15.
13. Inicia antecedente, escribe la primera bibliografía de antecedente
14. Dra. Nora Inés Velázquez Quintana: Recién nacidos con bajo peso; causas, problemas y perspectivas a futuro ,*Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* vol.61 no.1 México feb. 2004 www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665

15. Dra. Maykeline Chavez Flores: Factores Predisponentes de Retinopatía del Prematuro en Servicio de Neonatología Hospital Escuela "Carlos Roberto Huembes" Junio 2010 a Octubre 2014. repositorio.unan.edu.ni/2969/1/75084.pdf
16. DR Humberto Ruíz Orozco, et al: retinopatía del prematuro grupo ROP México, 30 dic. 2011 - 2013 www.sp-rop.com/publicacoes/2013-retinopatia-del-prematuro-grupo-rop-mexico.pdf
17. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria Revisado: martes, 13 mayo 1997 , www.conganat.org/icongreso/conferencias/002/fibropl.htm
18. E.Palmer, A.Patz, D.Phelps, R.Spencer: "Retinopathy of Prematurity". In: "Retina" Chap87, pp1473-98.
19. www.se-neonatal.es/Portals/0/ROP.pdf
20. DR Humberto Ruíz Orozco, et al: retinopatía del prematuro grupo ROP México, 30 dic. 2011 - 2013 www.sp-rop.com/publicacoes/2013-retinopatia-del-prematuro-grupo-rop-mexico.pdf
21. DR Humberto Ruíz Orozco, et al: retinopatía del prematuro grupo ROP México, 30 dic. 2011 - 2013 www.sp-rop.com/publicacoes/2013-retinopatia-del-prematuro-grupo-rop-mexico.pdf
22. Dra. Pilar Tejada Palacios et al: Retinopatía de la prematuridad. ¿Qué debe saber el pediatra? Hospital 12 de Octubre 18. Madrid. España. https://continuum.aeped.es/files/articulos/Retinopatia_de_la_prematuridad.pdf
23. Dr. Bernardo J. Gastélumet al: MANUAL DE NEONATOLOGIA 2017 25 oct. 2017 - Araucanía (12,6), www.minsal.cl/sites/.../GUIA%20PERINATAL_2015_%20PARA%20PUBLICAR.pdf
24. D. RAFAEL RUIZ CANO: RETINOPATIA DEL PREMATURO FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS Y PRONÓSTICOS. febero14,16(1)38.31 <https://hera.ugr.es/tesisugr/17646145.pdf>
25. Dra. Ximena Alegría Palazón et al: Corticoides prenatales: Beneficios y riesgos asociados a su uso indiscriminado HOSP. SANTIAGO ORIENTE DR. LUIS TISNÉ BROUSSE. 2014; VOL 1 (1): 69- www.revistaobgin.cl/articulos/descargarPDF/379/articulode_revision_69a710.pdf
26. Walter M. Fierzona et al: . Telemedicine for Evaluation of Retinopathy of Prematurity. PEDIATRICS Volume 135, number 1, January 2015. www.neopuertomontt.com/guiasneo/Guias_San_Jose/Guias_SanJose_62.pdf

27. Klinger G, Ish-Hurwitz S, Osovsky M, Sirota L, Linder N. Risk factors for pneumothorax in very low birth weight infants. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9:398-402. https://www.anmm.org.mx/publicaciones/PAC/PAC_Neonato_4_L2_edited.pdf
28. M, Sirota L, Linder N. Risk factors for pneumothorax in very low birth weight infants. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9:398-402. https://www.anmm.org.mx/publicaciones/PAC/PAC_Neonato
29. L Sáenz MN. Situación actual de la retinopatía de la prematuridad en España. Universidad Complutense de Madrid, Servicio de Publicaciones; 2009 [revisión 2014 Abril 1]. <http://eprints.ucm.es/8202/1/T30289.pdf>
30. Vásquez A. et al: Retinopatía del Prematuro - Guía Clínica Diagnóstica; noviembre 2009. <http://www.paa.org/images/Downloads/spanish/pdf/LibroROP.pdf>
31. Sanghi G, Dogra et al. Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity: Risk Factors for Retinal Detachment. 2013;155(1):159-64. www.ingesa.msssi.gob.es/estadEstudios/.../internet/.../Manual_EIR_Matronas_Vol_5
32. Klinger G, Ish-Hurwitz S, Osovsky M, Sirota L, Linder N. Risk factors for pneumothorax in very low birth weight infants. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9:398-402
33. Dr. Bernardo J. Gastélumet al: MANUAL DE NEONATOLOGIA 2017 25 oct. 2017 - Araucanía (12,6), www.minsal.cl/sites/.../GUIA%20PERINATAL_2015_%20PARA%20PUBLICAR.pdf
34. Dr. Jorge Arturo González Sampson: Prevalencia, y características clínico-terapéuticas de la Retinopatía del Prematuro en recién nacidos atendidos en el Hospital Bertha Calderón en el periodo de Enero 2013 a Diciembre 2015: Abril, 2016 repositorio.unan.edu.ni/2969/1/75084.pdf
35. HAUGEN OH, MARKESTAD T. et al: Incidence of retinopathy of prematurity (ROP) in the western part of Norway. A population-based retrospective study. 2007 Jun;75(3) https://www.anmm.org.mx/publicaciones/PAC/PAC_Neonato_4_L2_edited.pdf
36. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial.), <http://dx.doi.org/10.1001/archophth.121.12.1684>
37. Askie LM, Henderson et al; Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med*, 349 (2003), pp. 959-67 <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa023080>

38. 43 Dra. Laura López Maside et al: Oxigenoterapia en el recién nacido prematuro y retinopatía proliferativa. ¿Se puede optimizar el control de la administración de oxígeno? 2009; 116: 513
https://ruc.udc.es/dspace/bitstream/handle/.../LopezMaside_Laura_tfg_2013.pdf
39. DR Humberto Ruíz Orozco, et al: retinopatía del prematuro grupo ROP México, 30 dic. 2011 - 2013www.sp-rop.com/publicacoes/2013-retinopatia-del-prematuro-grupo-rop-mexico.pdf
40. Lim LS, Mitchell P, Wong TY. Bevacizumab for retinopathy of prematurity. N Engl J Med 2011;364:2360: www.medigraphic.com/pdfs/bmhim/hi-2013/hi135b.pdf
41. Chen J, Smith LE: Retinopathy of prematurity. Angiogenesis 2007; 10: 133-40.
42. 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
43. Flores-Nava G, Barrera-Vázquez CN, Fuente-Torres MA, Torres-Narváez P. Retinopatía del prematuro. Determinación de algunos factores de riesgo, Bod Med Hosp Inf Mex 2009; 66: 425-30.
44. Fernández Ragi RM, Toledo González Y, García Fernández Y, Mayling Rodríguez Rivero M, García Díaz O. Incidencia de la retinopatía de la prematuridad en el bajo peso. Rev. Cubana Oftalmol 2010;23(supl.1): versión On-line ISSN 1561-3070
45. Zimmermann Carrion J, Borges Fortes Filho J, Tartarella MB, Zin A. Dorneles Jornada I: Prevalence of retinopathy of prematurity in Latin America. Clin Ophthalmol 2011; 5:1687-95
46. Trujillo E, Areas R. Factores de Riesgo y Tratamiento en recién nacidos pre términos con diagnóstico de Retinopatía del Prematuro en el Hospital de Maternidad Bertha Calderón Roque en el periodo comprendido de Enero 2010-Dic2011.
47. Dr. Jorge Arturo González Sampson: Prevalencia, y características clínico-terapéuticas de la Retinopatía del Prematuro en recién nacidos atendidos en el Hospital Bertha Calderón en el periodo de Enero 2013 a Diciembre 2015: Revisado el Abril, 2016 repositorio.unan.edu.ni/2969/1/75084
48. Martínez-Ezquerro y Herrera,: ANGIOGÉNESIS: VEGF/VEGFRs como Blancos Terapéuticos en el Tratamiento Contra el Cáncer, Cancerología 1 (2006), , revisado el 22/01/18: <http://incan->

mexico.org/revistainvestiga/elementos/documentosPortada/1172284727.pdf

49. 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
50. Travassos A, Teixeira S, Ferreira P, et al: Intravitreal bevacizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2007
51. Roohipoor R, Ghasemi H, Ghassemi F, Karkhaneh R, Riazi-Esfahani M, Nili-Ahmadabadi M: Intravitreal bevacizumab in retinopathy of prematurity: an interventional case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011
52. Choovuthayakorn J, Ubonrat K: Intravitreal bevacizumab injection in advanced retinopathy of prematurity. *J Med Assoc Thai* 2012
53. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ: Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011
54. 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
55. Roohipoor R, Ghasemi H, Ghassemi F, Karkhaneh R, Riazi-Esfahani M, Nili-Ahmadabadi M: Intravitreal bevacizumab in retinopathy of prematurity: an interventional case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011
56. DR Humberto Ruíz Orozco, et al: retinopatía del prematuro grupo ROP México, 30 dic. 2011 - 2013 www.sp-rop.com/publicacoes/2013-retinopatia-del-prematuro-grupo-rop-mexico.pdf