



INP

11237  
2148  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

Universidad Nacional Autónoma de México

RETINOPATIA DEL PREMATURO  
FRECUENCIA EN EL SERVICIO DE  
NEONATOLOGIA DEL INSTITUTO NACIONAL  
DE PEDIATRIA, DEL 1o. DE MARZO DE 1988  
AL 28 DE FEBRERO DE 1989

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA  
P R E S E N T A :  
DR. PATRICIO FERNANDEZ MARTORELL

Director de Tesis: Dr. Gildardo Valencia S.  
Dr. J. Antonio Salazar L.

MEXICO, D. F.

1989





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N D I C E

### Introduccion

Cap.1	Bases de oftalmoscopia	p.1
Cap.2	Bases anatómicas e histológicas del fondo de ojo	p.14
Cap.3	Fondo de ojo normal	p.21
Cap.4	Antecedentes y Definición de la Retinopatía del Prematuro	p.25
Cap.5	Clasificación de la Retinopatía del Prematuro	p.31
Cap.6	Hoja de Exploracion y Registro de la Retinopatía	p.40
Cap.7	Incidencia y Etiopatogenia	p.41
Cap.8	Exploración, Regresion y Tratamiento	p.60
Cap.9	Objetivos del Estudio	p.64
Cap.10	Material, Metodologia y Personal utilizado	p.65
Cap.11	Resultados del Estudio	p.70
Cap.12	Conclusiones del Estudio	p.84
Cap.13	Bibliografía	p.86

**I N T R O D U C C I O N**

## I N T R O D U C C I O N

La retinopatía del prematuro se define como una retinopatía vascular proliferativa periférica, con una primera fase retiniana y - una segunda fase retino-vitrea, producida por un trastorno de oxigenación de la retina inmadura.

La fase retiniana se desarrolla en una primera etapa vasoconstrictiva y vasocobliterativa y una segunda, vasoproliferativa.

La primera descripción de la " fibroplasia retrolental " corresponde a Terry en 1942 ( " Extreme prematurity and fibroplastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. I. Preliminary report" ), pero hasta 1950-1952 no se consideró el "exceso de oxígeno " administrado a los prematuros en las incubadoras como causa del proceso , recomendándose a partir de entonces un estricto control de la oxigenoterapia como medida preventiva de la fibroplasia retrolental. El resultado fue una clara disminución del porcentaje de niños afectados, pero también se puso de manifiesto que una conducta altamente restrictiva en oxígeno podría aumentar la mortalidad y el porcentaje de secuelas posnatales , ya que en los prematuros con síndrome de insuficiencia respiratoria son necesarias altas - concentraciones de oxígeno.

Por otra parte, hay otros factores además del oxígeno, particularmente el grado de inmadurez vascular que influyen en la aparición de las lesiones retinianas. Ello condiciona que en todos los centros de terapia intensiva neonatal, a pesar del control riguroso de la oxigenoterapia, sigan apareciendo casos de retinopatía del prematuro más o menos graves, ya que el avance

de la pederiatría permite que sobrevivan niños cada vez mas inmeduros.

El Instituto Nacional de Pederiatría no iba a ser la excepción a esta situación por lo que el estudio se ideó con la finalidad de determinar la frecuencia con que se presenta la retinopatía del prematuro en el servicio de Neonatología de nuestro instituto. Hacer notar la necesidad de establecer una Clínica de Retinopatía del Prematuro para la detección , seguimiento, y tratamiento de nuevos casos. Sentar las bases para determinar la conducta terapéutica adecuada en base al estadio, localización y extensión de la retinopatía, y dar una mayor difusión al conocimiento de la retinopatía del prematuro para la sensibilización de todos aquellos médicos que manejan recién nacidos.

Los resultados y conclusiones se reportan esperando que el estudio continúe y se puedan realizar cortas posteriores con mayor significancia estadística.

# 1

FUNDAMENTOS DE OFTALMOLOGIA

La oftalmoscopia es una técnica de exploración basada en la iluminación del fondo de ojo del paciente y la observación de la zona iluminada a través de un sistema óptico. Esta técnica tuvo sus comienzos en 1850, con la invención por Helmholtz del primer oftalmoscopio, que consistía simplemente en tres láminas de vidrio paralelas, que, situadas en ángulo con respecto a la línea visual del ojo observado y observador, hacían la función de espejo oftalmoscópico y con ayuda de una fuente luminosa permitían observar el área del fondo de ojo iluminada.

Ese primitivo sistema de láminas de vidrio paralelas se perfeccionó utilizando un espejo plano con un orificio central para la observación y, posteriormente, un espejo cóncavo, igualmente perforado en el centro, que permitía obtener una imagen más luminosa.

Posteriormente modificaciones, como sistemas de iluminación propia incluidos en el aparato y otros dispositivos, han permitido llegar a los oftalmoscopios actualmente usados.

## FUNDAMENTO OPTICO DE LOS DISTINTOS TIPOS DE OFTALMOSCOPIO

Los oftalmoscopios constan, en esquema, de un sistema de iluminación y un sistema de observación.

**Oftalmoscopios directos.** Están basados en el primitivo sistema de Helmholtz, por el que el ojo del sujeto emétrope proyecta una imagen de su retina, derecha y virtual, en el infinito, que es recogida por el ojo del observador sin acomodar.

Como sistema de iluminación se puede emplear un vidrio plano "V" y una fuente luminosa "L". La luz se reflejará en el vidrio y penetrará en el ojo del sujeto "S". ( Fig. 1.1. )

Como se trata de iluminar un área del fondo de ojo, será preciso no formar la imagen del filamento de la lámpara sobre la retina, ya que entonces tendríamos un único punto iluminado. La técnica empleada consiste en formar un círculo de difusión sobre la retina del sujeto. En la (figura 1.1) el círculo de difusión es el MN.

El sistema de observación es el siguiente: el observador puede ver la zona iluminada de la retina del sujeto mirando a través de la lámina de vidrio plano o espejo, apantallando la fuente luminosa para evitar deslumbramiento.



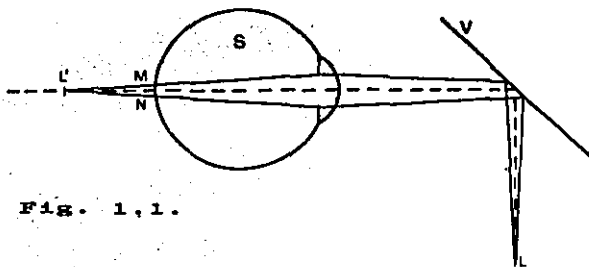


Fig. 1.1.

Sistema de iluminación en la oftalmoscopia directa. La luz procedente de la fuente luminosa L se refleja en el vidrio V, penetrando en el ojo del paciente S.

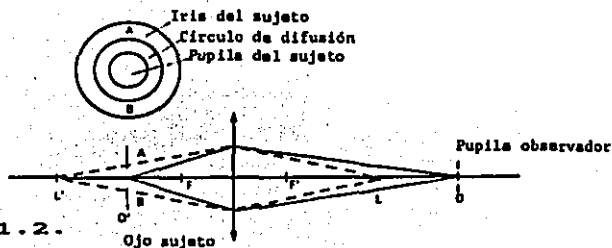


Fig. 1.2.

Sistema de observación en la oftalmoscopia directa.

Para que toda la pupila del observador "O" Fig[1.2] quede llena de luz será preciso que la imagen O'dada por el ojo del sujeto quede cubierta por completo por el círculo de difusión AB del haz que forma L'; para que esto se cumpla es preciso que la fuente luminosa L se encuentre más cerca del ojo del sujeto que el ojo del observador.

En realidad se trata de observar la retina del sujeto con los aumentos propios de su ojo, como si fuese una lupa; por tanto si es emétopa formará su imagen en el infinito, virtual y derecha.

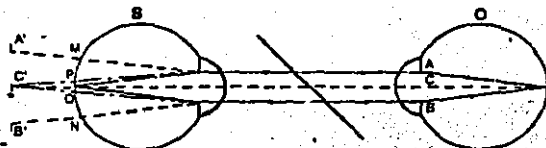


Fig. 1-3.

Campos de observación en la oftalmoscopia directa. El círculo MN corresponda al campo total. El círculo PQ corresponda al campo medio.

Para la determinación del campo de observación, hay que definir el campo total y medio.

**Campo total.** Zona de la retina de " S " de la que por lo menos un rayo llega a entrar en la pupila de " O "; estará definido Figura ( 1.3 ) por el corte de la retina de " S " con el cono formado al unir la pupila de " S " con la imagen de la pupila de " O " dada por " S ". ( En la figura 1.3 ) el círculo de diámetro MN)

**Campo medio.** Supuesta la pupila de " O " reducida a su centro " C " el campo medio sobre la figura ( 1.3 ) será el círculo de diámetro PQ.

El valor del campo medio de observación lo podremos hallar calculando el diámetro del círculo t de difusión correspondiente a C'(PQ).

$$t = d \frac{X}{D}$$

Siendo :

d = diámetro de la pupila del sujeto ( S )

D = potencia del ojo del sujeto ( S )

X = inversa de la distancia del plano principal del ojo del sujeto a " C ", centro de la pupila del observador.

Supuesta una distancia de observación de 3' cms.

$$X = \frac{1}{0,03} = 30 \text{ dt.}$$

Supuesto D= 60 dt.

$$t = \frac{1}{2} d$$

Prácticamente podemos decir que la zona observable será un círculo de diámetro mitad del de la pupila del sujeto, pero lo veremos con unos aumentos que también podemos calcular basándonos en que el ojo del sujeto actuó como lupa y el aumento es justamente:

$$\text{Aumento} = \frac{D}{4} \quad \text{es decir} \quad \frac{60}{4} = 15$$

Con el fin de mejorar la iluminación se sustituye el vidrio plano por un espejo con un pequeño orificio central de observación Fig (1.4.).

En estas condiciones varían los campos estudiados, ya que al ser la pupila del observador mayor que el agujero del espejo aquélla no juega ningún papel.

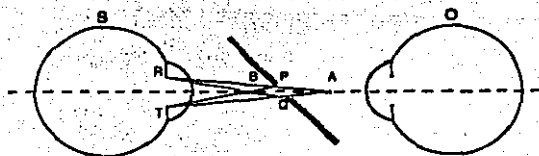


Fig. 1.4.

Oftalmoscopia directa con espejo provisto de orificio central.

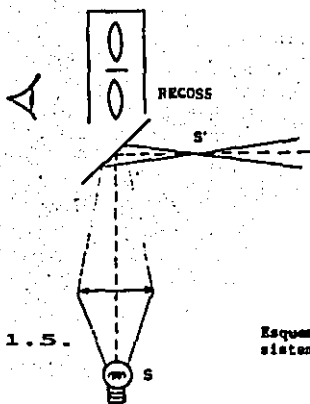


Fig. 1.5.

Esquema de un oftalmoscopio directo con sistema de iluminación propia y disco de Recoss.

Teniendo en cuenta que se trata de un espejo con el aluminado de frente al ojo del sujeto, ningún rayo de luz penetra en el ojo de aquél, pasando entre A y B, luego tampoco entre A' y B'; imágenes de A y B. De aquí se deduce que para no ver una zona central oscura será preciso que A' se forme detrás de la retina, y conseguir esto depende del diámetro del agujero del espejo (debe ser igual o menor de 2 mm de diámetro). (Figs. 1.3 y 1.4)

Hemos supuesto en todo el razonamiento que tanto el ojo del sujeto como el del observador eran emétopes. Cuando no sea así, podemos llegar a la misma situación interponiendo entre los dos ojos una lente que corrija la suma de las ametropías de ambos. Por ello, los oftalmoscopios directos actuales tienen un disco revólver con un juego de pequeñas lentes intercambiables en el trayecto de observación "sujeto-observador". (Disco de Recoss.)

Además del disco de Recoss permite hacer observaciones en cualquier zona del ojo e incluso apreciar desniveles, ya que un cambio de lente de 1.00 dt equivale aproximadamente a 1/3 de milímetro de profundidad. La figura 1.5 representa un oftalmoscopio directo en esquema.

**Oftalmoscopio Indirecto.** Permite observar un mayor campo del fondo de ojo del sujeto con un menor aumento.

Consiste este método en observar de la retina del sujeto, no la imagen en el infinito sino formar una imagen de aquélla mediante la lente (I - lente oftalmoscópica) que coincidirá con su plano focal  $F_1$  (fig. 1.6) Esta será la imagen vista por el observador que deberá acomodar. El campo observado será RP. Veamos como se calcula:

Para la máxima utilización del campo, el rayo procedente de R que pasa por el borde de la lente deberá penetrar en el ojo del observador. Esta condición implica que C y C' sean conjugados con respecto a la lente (I) y por tanto la pupila del sujeto y del observador.

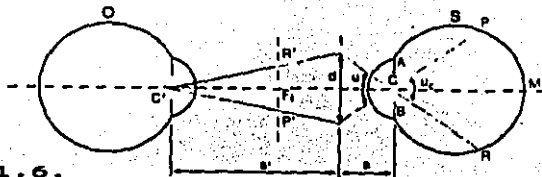


Fig. 1.6.

Fundamento óptico de la oftalmoscopia indirecta.

Llamemos "d" al diámetro de la lente oftalmoscópica.

El diámetro del campo PR está ligado con el ángulo de apertura:

$$u = \frac{PR}{CM} \quad PR = u \cdot CM$$

Pero CM es prácticamente la distancia focal del ojo del sujeto y su inversa la potencia del mismo, D:

$$PR = \frac{u}{D} \quad (I)$$

Por otro lado:

$$u = \frac{d}{a}$$

Sustituyendo en ( I )

$$PR = \frac{d}{aD} \quad (II)$$

C y C' son conjugados respecto a la lente y por tanto si llamamos  $D_1$  a su potencia:

$$\frac{1}{a} + \frac{-1}{a} = D_1 \quad (III)$$

" a " es la distancia de la lente al ojo del sujeto. Esta distancia no sobrepasa los 10 cms. y la distancia del observador a la imagen es del orden de 25 cms. ( Distancia  $C_1F_1$  más la focal de la lente oftalmoscópica)

$$a = - 0,25 - \frac{1}{D_1}$$

y supuesto  $a=0,1$  u y sustituyendo en ( III )

$$D_1^2 - 20D_1 - 40 = 0$$

de donde sale  $D_1 = 13,00$  dt (valor de la lente oftalmoscópica).

Supuesta una lente I de diámetro 30 mm y  $D = 60,00$  dt (potencia del ojo) (II) nos da para el campo observado:

$$PR = \frac{0,03}{0,1 \times 60} = 5 \text{ mm}$$

Teniendo en cuenta que en (II) donde:

$d$  = diámetro de la lente

$D_0$  = potencia del ojo

$a$  = distancia pupila-sujeto-lente

$a$  = está generalmente limitada por las distancias observador-lente/lente-sujeto. Esta distancia no puede ser superior a la del brazo del observador.

$D_0$  es fijo, es la potencia del ojo del sujeto; por tanto, vemos que al aumentar el diámetro de la lente "d" aumenta el campo de observación.

Son varios los condicionantes que limitan las variaciones en la selección de la lente oftalmoscópica, además de las señaladas. Si aumentamos la potencia (mayor de 13,00 dt) la imagen estará más distorsionada por efecto de las aberraciones de la lente así como disminuirá la distancia entre el objeto y observador. Si aumentamos el diámetro, aumentará el espesor en el centro con similares resultados.

Con el fin de solucionar estos problemas se diseñan lentes oftalmoscópicas corregidas, consistentes en un sistema de varias lentes que permitan la obtención de imágenes sin distorsionar o bien se utilizan lentes simples esféricas, para eliminar la aberración esférica.

Ejemplos de estas realizaciones son el doblete oftalmoscópico esférico de Rodenstock y las lentes esféricas oftalmoscópicas AO o Nikon de potencias 14,20 y 28 dioptrías, que son las más utilizadas.

Se debe tener en cuenta que siempre debe utilizarse la lente oftalmoscópica con la cara convexa hacia el observador para que los efectos de la distorsión sean mínimos.

Con el fin de poder observar el campo posible de la retina del sujeto, es preciso iluminarlo, cosa que se hace con un espejo cóncavo provisto de un pequeño agujero central. Como el espejo se coloca muy cerca de C (Fig 1.6.) la imagen del agujero se forma prácticamente sobre la pupila del sujeto C. Para la perfecta iluminación es preciso que la imagen del agujero sea mucho más pequeña que la pupila del sujeto (AB); por ésta razón se precisa dilatar la pupila.

Supuesto a' del orden de cuatro veces el valor de a, podemos disponer de agujeros de 4 mm ya que el de la imagen será de 1 mm.

El tamaño mínimo del espejo es función del tamaño de la pupila del sujeto.

Relación:  $\frac{a'}{a} = \frac{4}{1}$

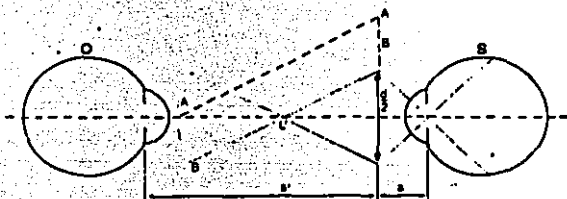


Fig. 1.7.

Relación focal del espejo cóncavo con la imagen en la oftalmoscopia invertida.

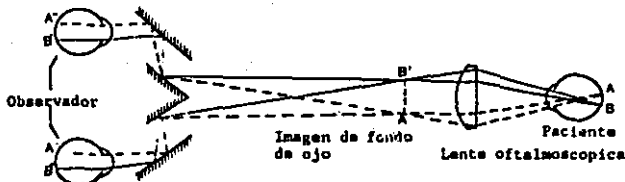
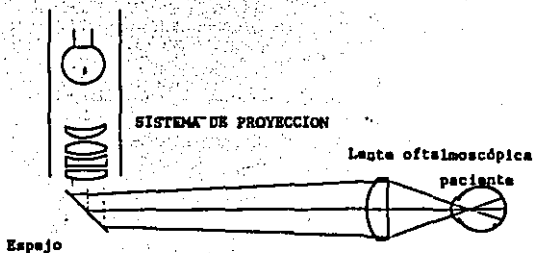


Fig. 1.8.

Esquema de oftalmoscopio binocular indirecto. La parte superior corresponde al sistema de iluminación y la parte inferior al de observación.

La imagen de la fuente L dada por el espejo estará situada de manera que la marcha de rayos cubra la zona en observación.

De la figura se deduce que para que la iluminación cubra toda la zona de posible observación la distancia del espejo a la imagen de la fuente debe ser, como máximo, igual a  $AL'$

$$\frac{AB + 2}{2} = \frac{AB}{AL}$$

Con el fin de eliminar los reflejos corneales se suele utilizar una zona de observación distinta de la iluminación, ésta es la razón por la cual los oftalmoscopios suelen tener un pequeño prisma o el espejo descentrado con respecto al agujero de observación, para que no lleguen rayos reflejados en la córnea del sujeto al ojo del observador.

El aumento de la imagen observada con el método indirecto es del orden de 3 a 5 X, según la potencia de la lente utilizada.

La figura 1.8. representa, en esquema, un oftalmoscopio binocular indirecto, la parte superior es el sistema de iluminación y la inferior el de observación.

### OFTALMOSCOPIA DIRECTA E INVERTIDA

Se describió el fundamento óptico de los dos tipos básicos de oftalmoscopios: los de imagen directa y los de imagen invertida o indirecta. En esta sección se analizarán las particularidades de cada técnica aplicada a la clínica.

**Oftalmoscopia directa:** podría realizarse con la ayuda de un espejo agujerado en el centro y una fuente de iluminación, siguiendo la primitiva técnica de Helmholtz, pero actualmente se realiza con los oftalmoscopios manuales que disponen de un sistema de iluminación propia (eléctricos, con batería recargable o pilas), y que, a través de un espejo o prisma, iluminan al fondo de ojo del paciente, permitiendo, la observación del área iluminada a través de un orificio situado encima del sistema de iluminación.

Disponen de un disco de Recoss, con lentes esféricas positivas ( marcadas en número negro) y negativas ( marcadas en números rojos) para enfocar las distintas estructuras oculares y para compensar las posibles ametropías. La prominencia



o depresión de las lesiones observadas puede medirse con relación al plano retiniano por la diferencia de dioptrías necesarias para enfocar ambos planos. Cada dioptría equivale a 1mm. Para los desniveles es útil también utilizar el dispositivo de rendija luminosa en lugar de área circular. La rendija aparece deformada si no se proyecta sobre un mismo plano.

Los oftalmoscopios de imagen recta son de manejo muy simple y permiten observar un área de fondo de ojo de unos 10-15 grados con un aumento de 15 veces aproximadamente. Es decir un área pequeña con gran aumento. El mayor inconveniente de estos oftalmoscopios es el reducido campos de observación y la imposibilidad de ver la periferia del fondo de ojo. Otros inconvenientes son la dificultad para compensar los posibles defectos de refracción y de transparencia de los medios, los movimientos del ojo observado, la visión monocular de la imagen y el precisar una distancia muy corta entre observador y paciente.

No obstante, dada la simplicidad y facilidad de manejo de estos oftalmoscopios, que permiten observar la zona central del fondo de ojo ( papila y área macular) con detalle, consideramos que es latécnica más aconsejable para el médico no oftalmólogo. Entre los actuales, unos de los más utilizados son los de luz halógena, tipo Heine o Welch-Allyn ( Figura 1.9. ).

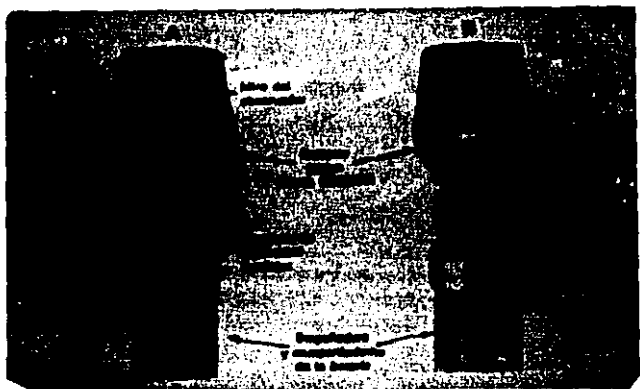


Fig.1.9.

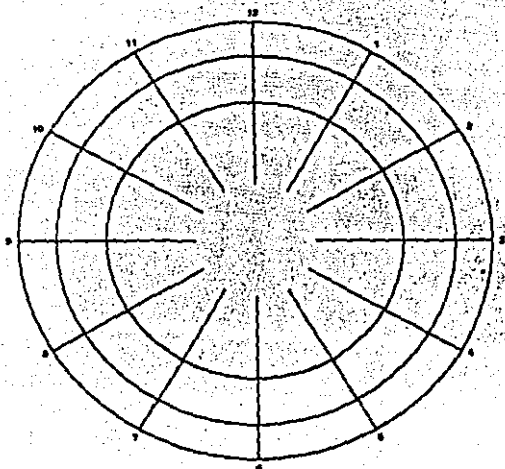
OFTALMOSCOPIO DIRECTO

### Oftalmoscopia invertida o indirecta

Es de aprendizaje más difícil y requiere más práctica, por lo que generalmente sólo la practica el oftalmólogo.

Puede utilizarse el clásico espejo cóncavo de Essad, perforado en su centro y un foco de 18 o 29 cm, que con ayuda de una fuente luminosa situada junto a la cabeza del paciente y una lente positiva de 13 o 15 dioptrías permite la observación invertida del fondo de ojo. El observador debe situarse a unos 60 cms del paciente, sujetando la lente delante del ojo observado a unos 6u 8 cm con la mano apoyada en su frente.

### ESQUEMA DE AMSLER-DUBOIS



Los círculos representan de dentro hacia afuera: al ecuador, ora serrata y extremidad posterior de los procesos ciliares. Sobre esta gráfica en posición invertida ( 6 arriba ) se dibujan las lesiones tal como se ven y al girarla 180° ( 6 abajo ) quedan tal cual están en el fondo de ojo.

Actualmente se han impuesto por sus notables ventajas los oftalmoscopios binoculares frontales ( Schepens ) que disponen de sistema de iluminación propia y que con ayuda de una lente positiva de 14,20 o 28 dioptrías, permiten la observación binocular, estereoscópica e invertida de una amplia área del fondo de ojo, con una gran nitidez. La mayor ventaja de este tipo de oftalmoscopia es precisamente el gran campo de observación, que es del orden de 40 grados, aunque el aumento es sólo de 3 a 5 veces aproximadamente. El poder dioptrico de la lente utilizada es directamente proporcional al campo de observación obtenido e inverso a la amplificación. Permiten el examen de zonas periféricas del fondo de ojo, incluso con medios poco transparentes. Otras ventajas son la facilidad para compensar los movimientos del ojo y las posibles ametropías, así como poder efectuar la exploración a mayor distancia del paciente que en la oftalmoscopia directa.

Su mayor inconveniente es la dificultad de aprendizaje, el hecho de proporcionar una imagen invertida, poco amplificada, y precisar midriasis importante.

En el cuadro siguiente se establece un estudio comparativo entre la oftalmoscopia directa e invertida.

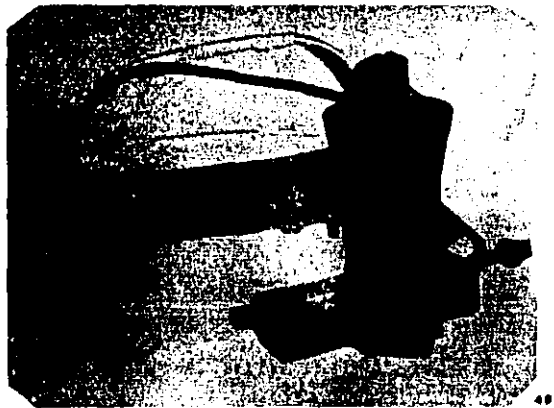
	OFTALMOSCOPIA DIRECTA	OFTALMOSCOPIA INDIRECTA
CAMPO	10°	35 - 53°
AUMENTO	15 VECES	3 a 5 VECES
APRENDIZAJE	FACIL	DIFICIL
IMAGEN ESTEREOSCOPICA	NO	SI
EXAMEN PERIFERIA FONDO	NO	SI

Cuadro 1.1.

Entre los modelos de oftalmoscopio binocular frontal de imagen invertida los más difundidos son el Keeler Fison ( Figura 1.12. ).

Un modelo de oftalmoscopio de imagen invertida muy interesante y recomendable es el American Optical "305 ", manual y monocular, de manejo similar a los de imagen recta. Proporciona un gran campo de observación y, dado que dispone de un sistema de rectificación de la imagen, ésta aparece como directa al observador Fig

Fig. 1.11



OPTALMOSCOPIO BINOCULAR FRONTAL DE IMAGEN INVERTIDA

Fig. 1.12



OPTALMOSCOPIO MANUAL MONOCULAR, INDIRECTO, DE IMAGEN INVERTIDA

# 2

BASES ANATOMICAS E HISTOLOGICAS DEL  
FONDO DE OJO EN EL NIÑO

Para interpretar las imágenes oftalmoscópicas es preciso conocer las estructuras anatómicas e histológicas fundamentales de la coroides y la retina, que son, en definitiva, las que lo forman.

La retina es una estructura nerviosa, compleja, que tanto embriológica como estructuralmente es una prolongación del cerebro y tapiza el interior de la pared del globo ocular. Clásicamente se describen en ella 10 capas, pero realmente son tres los estratos celulares fundamentales que de afuera a dentro son:

- I. Estrato de fotorreceptores ( conos y bastones ).
- II. Estrato de células bipolares.
- III. Estrato de células ganglionares.

En los fotorreceptores, la luz se transforma en impulso nervioso que llega a las células bipolares y de ellas a las ganglionares, cuyos axones forman el nervio óptico, quiasma y cintillas ópticas, terminando en el cuerpo geniculado externo. Aquí sinaptan con una nueva neurona cuyos axones llegan hasta la corteza occipital.

Tal como hemos mencionado, la estructura de la retina es más compleja y consta de 10 capas, que de fuera a dentro son:

1. Epitelio pigmentario
2. Conos y Bastones .
3. Limitante externa .
4. Nuclear externa.
5. Plexiforme externa.
6. Nuclear interna o de células bipolares.
7. Plexiforme interna
8. Células ganglionares.
9. Fibras nerviosas.
10. Limitante interna.

El epitelio pigmentario, capa más externa en contacto con los capilares coroides, está formado por una sola capa de células cuboideas de sección poligonal, firmemente adheridas entre sí, que contienen pigmentos de melanina y lipofuscina. Su misión es, además de absorber la luz, participar en el metabolismo de los fotorreceptores ( conos y bastones) y en los procesos cicatrizales. De hecho, la coriocapilar, el epitelio pigmentario y los fotorreceptores constituyen una unidad funcional.

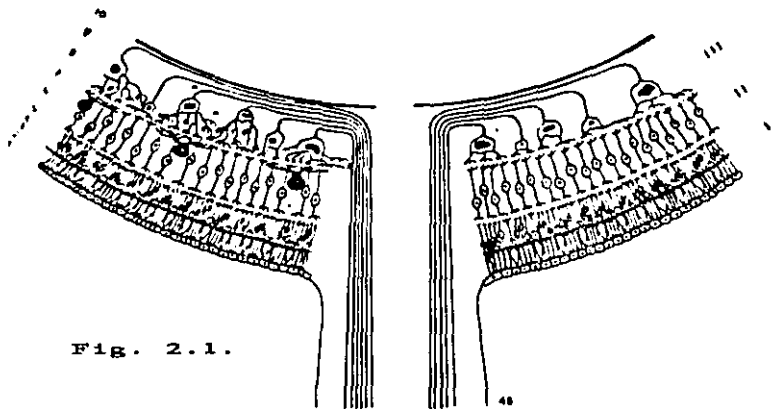


FIG. 2.1.

Representación esquemática de las 10 capas retinianas. 1) Epitelio pigmentario; 2) conos y bastones; 3) limitante externa; 4) nuclear externa; 5) plexiforme externa; 6) nuclear interna; 7) plexiforme interna; 8) células ganglionares; 9) fibras nerviosas; 10) limitante interna. Los estratos principales, señalados con I, II, III, corresponden respectivamente al de fotorreceptores (I), células bipolares (II) y ganglionares (III).

La segunda capa de la retina está formada por los conos y los bastones que son las porciones externas de los fotorreceptores. Están en íntima conexión con el epitelio pigmentario aunque son fácilmente separables de él, ya que embriológicamente provienen de distintas hojas. Los conos son los responsables de la visión diurna, cromática. Funcionan sólo con altas intensidades luminosas y proporcionan la máxima agudeza visual. Su número por unidad de superficie aumenta hacia la retina central y disminuye hacia la retina periférica, donde predominan los bastones, capaces de funcionar con escasa iluminación, por lo que son los responsables de la visión nocturna.

La membrana limitante externa no es una verdadera membrana sino que está formada por prolongaciones de células de Muller de sostén intrarretiniano. Separa las porciones externas de los fotorreceptores de sus cuerpos celulares.

La cuarta capa corresponde a los cuerpos celulares de los fotorreceptores, conos y bastones.

Las capas plexiformes, tanto la externa como la interna, son las zonas en que se realizan las sinapsis nerviosas. En la externa, entre los fotorreceptores y las células bipolares y, en la interna, entre las células bipolares y -

las ganglionares.

La capa nuclear interna contiene los cuerpos de las células bipolares así como los cuerpos celulares de otras neuronas de asociación.

Las células bipolares sinaptan con las células ganglionares, cuyos axones, que forman la novena capa retiniana, se reúnen en la papila para dar lugar al nervio óptico, llegando hasta el cuerpo geniculado externo donde sinaptan con la siguiente neurona de la vía óptica.

La limitante interna es la capa retiniana más interna en contacto con el vítreo.

La estructura histológica de la retina no es uniforme y varía según las regiones del fondo de ojo. En realidad, la descripción anterior correspondería a la porción media de la retina, pero tanto la zona central como la periférica tienen unas características histológicas específicas.

#### RETINA CENTRAL

Desde el punto de vista histológico, la porción central de la retina se divide a su vez en tres zonas concéntricas que son la mácula, la fóvea y la foveola. Es muy importante tener en cuenta que los conceptos histológicos de estas zonas no coincidan con el concepto clínico oftalmoscópico, por lo que al describirlos bajo el punto de vista histológico nos referiremos a su equivalente clínico.

La mácula o "Área centralis" tiene un diámetro de unos 5.5 mm y está situada en el lado temporal de la papila entre las arcadas vasculares superiores e inferiores. En la mácula, la retina tiene más de una capa de células ganglionares y predominan los fotorreceptores conos. Clínicamente, se suele referir a ella como polo posterior. La fóvea es la parte central de la mácula; su borde inicia un declive que causa el reflejo anular a la oftalmoscopia. Su diámetro es de 1.5 mm. Clínicamente suele referirse a ella como mácula. La foveola es el fondo de la fóvea. Su diámetro es de 0.33 mm y está comprendida en la zona de fóvea avascular que se nutre de la coriocapilar. Sólo existen en ella fotorreceptores conos. Clínicamente suele referirse a ella como fóvea.

#### PERIFERIA RETINIANA

La ora serrata es una orla dentada que señala la terminación periférica de la retina sensorial. Está situada a 8.5 mm por detrás del limbo esclerocorneal y a 6 mm delante del ecuador, que es la máxima circunferencia imaginaria del globo ocular paralela al limbo y que se utiliza como una de las zonas de referencia en la descripción de la localización de las estructuras del fondo de ojo.



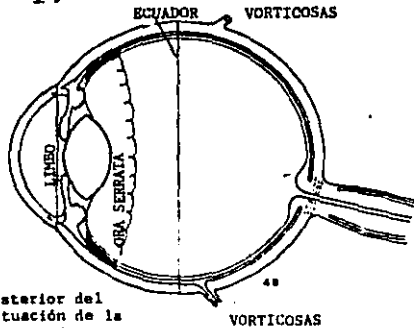


Fig. 2.2

Esquema de la sección anteroposterior del globo ocular. Se observa la situación de la ora serrata entre el limbo y el ecuador.



Fig. 2.3

Aspecto de la ora serrata

En la proximidad de la ora serrata, las capas retinianas se desestructuran fusionándose, por lo que la retina está adelgazada, tomando un color opalescente; las células son escasas y atróficas, apareciendo cavidades quísticas.

A nivel de la ora serrata, la retina sensorial desaparece continuándose hacia delante por una sola capa de epitelio pigmentario muy oscuro, que constituirá la capa plana del cuerpo ciliar. El desarrollo de la ora serrata es incompleto en el nacimiento, apareciendo una discrata línea plegada, situada cerca del borde

de las crestas ciliares. Durante los primeros años de la vida, la ora serrata se ensancha al despegarse esta línea, tonado más amplitud en el área temporal que en la nasal, donde formará dientes y bahías más marcadas.

### Concepto Histológico

**Mácula:** región circular central de 5-6 mm en la que hay más de una capa de células ganglionares y las fibras de la plaxiforme externa ( fibras Henle ) adquieren trayecto oblicuo. Hay gran predominio de fotorreceptores conos que se acentúa hacia el centro.

**Fóvea:** región del centro de la mácula, con un diámetro de 1.5 mm ( 1 DP ), en la que se inicia una ligera depresión. Hay una zona ligeramente menor y comprendida en la fóvea, denominada mácula lútea por existir en ella pigmentos amarillos.

**Foveola:** depresión central de la fóvea de 0.5 mm donde no existe vascularización central retiniana. En la zona más central ( 0.35 mm ) sólo hay fotorreceptores conos, faltando los bastones. Tampoco existen células bipolares ni ganglionares.

### Concepto Clínico

**Polo posterior:** región central de 5-6 mm delimitada por las arcadas vasculares superior e inferior. Corresponde a 15° del campo visual.

**Mácula:** región situada en el polo posterior delimitada por un brillo a su alrededor debido a la depresión. Corresponde a 5° del campo visual.

**Fóvea:** zona central de la mácula que destaca a la oftalmoscopia con un reflejo peculiar por su hundimiento. Carece de vasos retinianos que se aban a su alrededor y corresponde a 1° - 5° del campo visual.

### Cuadro 2.1.

La pars plana está, por tanto, limitada por la parte posterior de los procesos ciliares y la anterior de la ora serrata. La base del vítreo es una de las estructuras más importantes de la periferia del fondo de ojo, ya que a lo largo de su borde posterior ocurren con frecuencia rupturas retinianas y en caso de traumatismo, puede producirse arrancamiento. La base del vítreo ocupa una banda circunferencial de unión vítreo-retiniana de 3-4 mm de anchura aproximadamente. Se extiende 1.5 mm por delante de la ora serrata y posterior a ella varía entre 2 mm en el área temporal y 3 mm en el área nasal. en esta zona existe una condensación de las fibras del vítreo.

## PAPILA

La papila es la región donde convergen las fibras nerviosas amielínicas que provienen de las células ganglionares. Además de las fibras nerviosas está constituida por tejido conectivo glial. Su vascularización depende de los vasos ciliares en su parte más profunda y de los capilares retinianos en su superficie. Ocupa el canal coroideo hasta la lámina cribosa escleral donde comienza el nervio óptico. Tiene un diámetro aproximado de 1.5 mm. Su cara anterior muestra una excavación fisiológica y está en relación con el vítreo. La excavación fisiológica aparece generalmente desplazada hacia el lado temporal del disco y su diámetro no sobrepasa la mitad de la papila. Su cara posterior está en contacto con la lámina cribosa. Está atravesada por la arteria y vena central de la retina. Las fibras papilares se disponen ordenadamente en haces: en la parte temporal se sitúan las fibras que provienen de la retina temporal superior e inferior respectivamente; en la parte nasal de la papila se sitúan las fibras que provienen de la retina nasal.

## VASCULARIZACION RETINIANA:

La retina se nutre a través de dos sistemas:

- Coriocapilar: los capilares coroidales nutren la parte más externa de la retina, al neuroepitelio, incluida la porción externa de los fotorreceptores.
- Vasos retinianos: proceden de la arteria central de la retina que se divide por dicotomías sucesivas y sus ramas circulan por la capa de fibras nerviosas y de células ganglionares. Se trata de una circulación terminal, sin colaterales y anastomosis. Las venas siguen aproximadamente el trayecto de las arterias. Los capilares forman dos redes, la superficial o interna, situada a nivel de las fibras nerviosas y células ganglionares, y la profunda o externa, situada entre la nuclear interna y la plexiforme externa. Las arterias retinianas tienen inervación simpática y parasimpática.

La retina no posee vasos linfáticos.

## COROIDES

La coroides o túnica vascular está situada entre la esclerótica y la retina, a la que se adhiere íntimamente mediante la membrana de Bruch. Sus principales características histológicas son una gran riqueza en células pigmentadas, así como abundancia de fibrocitos y mastocitos que juegan un papel fundamental en las reacciones inflamatorias y el estar provista de numerosos nervios y vasos que nutren las capas externas de la retina.

Clásicamente se describen en la coroides tres capas, que de afuera a dentro son: la de los grandes vasos, la de los medianos y la coriocapilar, en contacto con

la retina. Estos capilares son muy gruesos y, a diferencia de los retinianos, son fenestrados.

El aporte sanguíneo a la coroides se realiza por las arterias ciliares cortas posteriores y por las ciliares largas temporal y medial. Las zonas periféricas reciben vascularización mediante arterias recurrentes del círculo arterial del iris.

Los vasos venosos de drenaje se canalizan hacia las dilataciones ampuliformes situadas retroecuatorialmente, generalmente una a cada cuadrante, que constituyen las venas vorticosas.

# 3

FONDO DE OJO NORMAL  
EN EL NIÑO

## FONDO DE OJO NORMAL

### Aspecto oftalmoscópico de la papila, área macular, periferia y vasos :

Al examen de fondo de ojo, la retina aparece como una superficie de color rojizo más o menos uniforme sobre la que destaca nasalmente con respecto al centro geométrico, la papila, de donde parten los vasos retinianos que dividiéndose sucesivamente la recorren.

La papila aparece al examen oftalmoscópico como un disco de color blanco rosado, ligeramente oval, de eje mayor vertical, siendo sus límites más difusos en el lado nasal. Su diámetro es de 1.5 mm aproximadamente. Generalmente está situada en el mismo plano retiniano. Su centro aparece más o menos excavado según la altura de la división de los vasos centrales de la retina y la cantidad de tejido de sostén. El lado nasal suele ser más elevado que el temporal y la excavación central es más pálida que el resto de la papila. En los casos de gran excavación fisiológica es posible observar la lámina cribosa de la esclerótica.

Los vasos centrales de la retina aparecen en el vértice de la excavación y se distribuyen por el fondo de ojo.

La papila no está situada en el centro geométrico del fondo de ojo sino a unos 2.5 mm hacia dentro y a 1.5 mm por debajo, pero resulta práctico utilizarlo como punto de referencia para la oftalmoscopia en cuanto a la localización y tamaño aproximado de las lesiones, utilizando como medida el diámetro pupilar o DP, equivalente a 1.5 mm. El hecho de usar esta referencia como medida, y no directamente milímetros viene condicionada a que, debido al aumento del tamaño de la imagen que proporcionan los distintos oftalmoscópios según sea

de imagen recta o invertida y el tipo de lente utilizada en estos últimos, es muy difícil calcular el tamaño real de las lesiones en milímetros, en cambio es muy fácil la comparación con el DP. Así para describir las lesiones del fondo de ojo se utilizan como referencia la papila y el ecuador, como tamaño y distancia, el diámetro papilar y como localización, los radios horarios ( P. ej. hemorragia de 2 DP situada a 4DP en el sector de las 9 horas).

El polo posterior destaca como una zona de 5-6 mm de diámetro situada en el lado temporal de la papila. Su coloración es más rojo oscura que el resto de la retina. En el centro, la fovea aparece más deprimida sin que lleguen a ella los vasos y con un reflejo característico denominado foveal, que está -- producido por la depresión de la limitante interna. Rodeando a la fovea está la mácula, donde los vasos retinianos acaban radialmente y son terminales como en la periferia.



Fig. 3.1

Fondo de ojo normal

Hacia la periferia, la retina va adquiriendo un tono más grisáceo hasta llegar a una línea pigmentada festoneada, que es la ora serrata. Es el límite con la pars plana, oscura, que llega hasta los procesos ciliares. La oftalmoscopia de la ora serrata precisa depresión escleral.

Desde el punto de vista oftalmoscópico se considera como zona posterior la situada por detrás de la salida de las venas vorticosas. La zona anterior es la comprendida entre la salida de las venas vorticosas y la parte posterior de los procesos ciliares. Esta zona a su vez se divide en región ecuatorial y región de los procesos ciliares. Esta zona a su vez se divide en región ecuatorial y región de la ora serrata, donde se asienta la base del vítreo.

Los vasos retinianos, partiendo de la papila se disponen radialmente y se ramifican por dicotomías sucesivas a lo largo del fondo de ojo. De la papila generalmente parte cuatro ramas arteriales fundamentales: la nasal superior, nasal inferior, temporal superior y temporal inferior; que se van ramificando al alejarse de ella. Las últimas ramificaciones acaban hacia la periferia y alrededor de la fóvea. Con frecuencia se observa en el borde temporal de la papila una arteria que se dirige a la retina y que no es rama de la central sino que procede del círculo de Zinn; es la arteria cilioretiniana.

Las venas tienen una coloración más oscura, con menor reflejo de su pared y son más gruesas que las arterias (relación calibre arteria-vena 2/3). Siguen aproximadamente el mismo trayecto y confluyen en la papila, formando la vena central de la retina.

## FONDO DE OJO EN EL RECIEN NACIDO A TERMINO Y PREMATURO

El fondo de ojo en el momento del nacimiento tiene unas características distintas a las que se observarán en edades posteriores.

En el recién nacido, y más aún en el recién nacido pretérmino, la papila aparece más pálida y con un tono grisáceo, que recuerda a la ceniza, debido a la falta



de-mielinización de las fibras del nervio óptico, que no acaba hasta unas semanas después del nacimiento. Por otra parte, por el déficit de ramificación de los capilares de la cabeza del nervio óptico, la coloración blanco-rosada de la papila normal no se adquiere hasta los dos o tres meses, ó más tarde en los niños prematuros.

En el recién nacido el área macular tiene un aspecto poco uniforme y no existe reflejo foveolar.

La retina del prematuro aparece toda ella más pálida y con los vasos menos desarrollados, ya que el desarrollo de los vasos centrales comienza al cuarto mes del desarrollo embrionario, completándose hacia el octavo mes en la zona nasal y al noveno en la zona temporal.

La hipovascularización es, por lo tanto, muy manifiesta en el sector temporal de la periferia retiniana, donde los vasos muy finos se hacen difícilmente visibles a la oftalmoscopia. Así mismo los melanocitos uvales que deben migrar desde el tubo neural, aún no han llegado por completo a su lugar definitivo.

La periferia retiniana no vascularizada tiene un aspecto grisáceo que contrasta con el polo posterior y vascularizado -aunque pálido- y la transición entre ambas zonas es difusa y progresiva.

El fondo de ojo del niño presenta mayor cantidad de reflejos, correspondientes a la membrana limitante interna, hay mayor tortuosidad vascular y el calibre venoso está más aumentado con relación al arterial que en el adulto.

El aspecto del fondo de ojo en el niño no es similar al del adulto joven - hasta los dos años de edad.

# 4

RETINOPATIA DEL PREMATURO  
ANTECEDENTES Y DEFINICION

## DEFINICION

La retinopatía del prematuro ( RP ) es una retinopatía vasoproliferativa que afecta sobre todo a los prematuros, aunque no exclusivamente. Se presenta en dos fases: 1. Una fase aguda, en la cual se interrumpe la vasculogénesis normal y se observa una respuesta retiniana a una lesión. 2. Una proliferación tardía o crónica de membranas hacia el vítreo, durante la cual se presentan desprendimientos racionales de retina, ectopia y cicatrización de la mácula así como pérdida de la visión. Más del 90% de los casos de RP aguda se resuelven espontáneamente, curando con mínima cicatrización y poca o ninguna pérdida de la visión. Menos del 10% de los ojos afectados sufren cicatrización importante.

## ANTECEDENTES

La primera descripción de la " Fibroplasia Retrolental " corresponde a Terry, en 1942 ( " Extreme prematurity and fibroplastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. I.Preliminary Report " ). Durante el decenio que siguió al reporte inicial de Terry, la conciencia de las comunidades pediátrica y oftalmológica se vio literalmente sacudida por una epidemia de ceguera entre los niños prematuros. Silverman, calculó que en el decenio de 1943 a 1953, siete mil niños en Estados Unidos y diez mil en todo el mundo se habían quedado ciegos. A partir de ahí se desató una búsqueda desorganizada sobre las posibles causas ( que iban desde la intensidad de la luz, hasta la falta de vitaminas y hierro ), sin embargo no se logró nada.

Fué en 1951 cuando el Dr. Campbell, un pediatra de Melbourne, Australia fué el primero en señalar como agente etiológico de la retinopatía del prematuro al oxígeno, al comparar la frecuencia de aparición de RP en tres cueros, con diferencias en la facilidad de acceso al oxígeno en cada uno de ellos, observando que había diferencias en la incidencia de la retinopatía. El estudio de Patz, elaborado poco tiempo después apoyó esta conclusión. Poco tiempo después se organizó un estudio prospectivo aleatorio sobre la terapia con oxígeno. Se vio que la incidencia de RP era inversamente proporcional al peso al nacer. Se es-

tableció que la incidencia de fibroplasia retroental ( como se llamaba a la enfermedad en su fase final ) era de 23 % para prematuros mantenidos durante 28 días en un ambiente con oxígeno a más de 50 %. Y del 7% en lactantes a los que se les dio oxígeno sólo en caso clínicamente necesario y en concentraciones por debajo del 50%. Finalmente, sus resultados parecían indicar que no había diferencias evidentes en la mortalidad y morbilidad entre los dos grupos. Parecía no haber relación entre las concentraciones de oxígeno inspirado y la RP. En este estudio fundamental no se estableció un nivel "seguro" de oxígeno inspirado, pero la conclusión no se basó en una prueba formal: a los lactantes no se les asignaron concentraciones específicas de oxígeno ( 30%, 40%, 50%, etc.). Poco después de su publicación se elaboró un solo estudio aleatorio, basado en un hospital. Este estudio ( que adolecía de varias fallas de diseño, según se vió años después) sugería que si el oxígeno se usaba en concentraciones inspiradas del 40% o menos, la incidencia de RP cicatrizal era de cero. Los trabajos subsiguientes promovían este punto de vista optimista, aunque Kinsey<sub>24</sub> decía que no había niveles seguros y que el oxígeno debía administrarse en las concentraciones más bajas al menor tiempo posible. Emergiendo de ese decenio y de la epidemia, parecía seguro el conocimiento médico. La RP se relacionaba causalmente con el peso al nacer y la exposición al oxígeno. Si ésta se mantenía debajo del 40%, la enfermedad desaparecía y así parecía suceder.

Lamentablemente, el libro se cerró demasiado pronto antes de darse cuenta del significado completo del estudio precursor; el estudio prospectivo aleatorio de principio de los cincuenta. Pronto tendrían que enfrentarse las consecuencias de este abandono prematuro del método científico. Aunque las etapas terminales graves de la RP estuvieron lejos de desaparecer al restringirse el oxígeno inspirado a 40% o menos, fueron sustituidas por daño cerebral y muerte entre los prematuros. A mediados de los años 60, los estudios publicados de Avery y Oppenheimer<sub>24</sub> sugirieron que la incidencia de ambos se elevó en proporción inversa a la caída de los casos de RP. Cross calculó que por cada caso prevenido de ceguera por RP, 16 lactantes murieron en Estado Unidos. A la mitad de los años 60 se empezó a usar de modo más racional

y liberal el oxígeno en los cuñeros de prematuros. La RP reapareció.

La tecnología moderna tuvo una participación importante en esta reaparición, ya que uno de los beneficios más notables e inmediatos fue el desarrollo de excelentes sistemas de sostén vital, como resultado de muchas líneas de investigación a partir de la tecnología espacial y la fisiología y cirugía cardiovascular y pulmonar. Con la miniaturización, estos sistemas de soporte podrían aplicarse a los prematuros más pequeños cuyas vidas ya se salvaban.

No obstante, son los mismos lactantes que tienen el mayor riesgo de presentar RP. Esta fue la otra razón de que reapareciera la RP. Aunque se desconoce la incidencia real de la enfermedad en la actualidad, Phelps<sub>9</sub> ha sugerido un aumento tanto relativo como absoluto de la misma. Los datos de estudios recientes parecerían indicar que este cálculo es demasiado alto.

#### VASCULOGENESIS NORMAL :

La RP es una enfermedad proliferativa de los vasos sanguíneos recién formados, por lo que es importante revisar brevemente las teorías modernas acerca de la formación de vasos sanguíneos en la retina. Según la teoría de Ashton<sub>8</sub>, el mesénquima, que es el precursor vascular, surge del disco óptico a las 16 semanas de Gestación y crece a través de la superficie retiniana en forma de onda, llegando al extremo de la retina, la ora serrata, del lado nasal, hacia las 36 semanas de embarazo. En función de la mayor distancia, no llega a la ora temporal hasta las 40 semanas, lo que probablemente explique la preponderancia de la enfermedad en la retina temporal. El precursor vascular mesénquima, crece en la capa de fibras nerviosas de la retina. En su borde de salida hay una delicada red de capilares, similar a una malla de alambre rodeadas por una malla capilar. Esta secuencia, del mesénquima a la malla capilar a las arterias y a las venas maduras, es la tesis fundamental de la teoría de Ashton y la distingue de las de Michaelson y Cogan, quienes sugieren que los capilares surgen como brotes o papilas de las arterias y venas maduras. Los hallazgos clínicos y patológicos de la RP parecerían indicar que Ashton tiene razón, pero debe subrayarse que éste es un tema que permanece abierto

a la investigación.

## VASCULOGENESIS ANORMAL :

### Lesión vascular y respuesta

Para explicar las observaciones oftalmoscópicas, Flynn y colaboradores postularon la siguiente secuencia:

- A) Una lesión infligida por agentes dañinos no identificados destruye el endotelio vascular en su parte más vulnerable, es decir, en donde acaba de diferenciarse el mesénquima para formar una red capilar primitiva.
- B) Dos tejidos, el mesénquima, las arterias y venas maduras, sobreviven y se unen a través de los pocos conductos vasculares remanentes. La supervivencia de estos tejidos constituye la respuesta o reacción vascular a la agresión, forman una estructura que sustituye el lecho capilar destruido: el cortocircuito arteriovenoso en el mesénquima.
- C) El cortocircuito arteriovenoso en el mesénquima. Esta peculiar estructura vascular, que no se ve en otra retinopatía, forma una línea de demarcación definida entre la retina vascular y avascular. Está compuesta de un nido de células endoteliales mesenquimatosas primitivas y en maduración, alimentadas por arterias y venas maduras. No se encuentran capilares en la región del cortocircuito. Es esta estructura la lesión patognomónica de la RP aguda. Tiene algunas características: primero, posee una localización y una extensión en la retina; cuanto más posterior su localización y mayor la circunferencia de la vasculatura en desarrollo afectada, más severo será el pronóstico para el ojo. Segundo, hay un período sésil después de la lesión en el que cesa todo el desarrollo vascular del ojo. Esto puede durar de días a meses, durante los cuales hay pocos cambios en los datos oftalmoscópicos. Los tejidos que forman el cortocircuito empiezan a engrosarse y la estructura que originalmente era gris-blanca cambia de rosa a salmón y luego a rojo. Durante este período, cuando se reanuda la actividad vasculogénica de la retina, se decide la suerte del ojo. Si las células dentro del cortocircuito se dividen y diferencian en un endotelio capilar normal

, forman tubos endoteliales primitivos y a la fluorangiografía se ve, en vez de una estructura gruesa sin luz que reviste el cortocircuito, un borde regular - "en cepillo" de capilares que con el tiempo crecen hacia la retina avascular y proporcionan irrigación sanguínea. Esta es la esencia del proceso de regresión que por fortuna ocurre en más del 90% de los casos de RP.

Si, por desgracia, las células primitivas dentro del cortocircuito se multiplican y rompen a través de la membrana limitante interna de la retina, pero no se diferencian como endotelio normal, crecen hacia el vítreo, sobre la superficie de la retina y el cuerpo ciliar hasta el ecuador del cristalino. Es esta falta de diferenciación y la proliferación destructiva de las células y su invasión de espacios y tejidos a los que no pertenecen, el evento principal en el proceso de proliferación de membranas que dan origen a un desprendimiento traccional. Este proceso puede ser lento e inexorable en semanas o meses, o como lo describen los japoneses como una enfermedad "precipitada", se comprime para ocurrir en cuestión de días o semanas. En cualquiera de los casos, los resultados son idénticos: un desprendimiento de retina traccional parcial o total, con la pérdida de visión concomitante.

Los factores que regulan el proceso se desconocen en gran parte. Lo que es clínicamente evidente, como se señaló, es que cuanto más posterior sea la enfermedad mayor la porción de vasculatura en desarrollo afectada, peor será el pronóstico para el ojo. Kretezer y colaboradores han sugerido que aumenta el área de superficie de la unión de la brecha entre las células mesenquimatosas expuestas al ambiente hiperóxico. Este incremento y supuestamente la actividad que representa, tienen una injerencia importante en la génesis de neovascularización, según esta teoría. La identificación de las superficies electrodenudas como uniones de brechas no es algo aceptado por todos, y además, la hipótesis, en su forma actual, no explica la tracción y los aspectos proliferativos de esta enfermedad, que parecen ser sus componentes más devastadores.

Para resumir, la vasculogénesis normal presenta una matriz general en la

que pueden colocarse muchos de los eventos de la anormal. La vasculogénesis normal empieza a las 16 semanas de embarazo y alcanza la ora serrata hacia las 40 semanas. El proceso con forma de onda se disemina de la papila óptica, en la que el mesénquima se origina a partir del sistema hialoideo primitivo. Una agresión en este proceso trae como consecuencias observables directamente: I. Cesa la vasculogénesis y el desarrollo de arterias, venas y capilares observables. II. En vez de realizarse una mezcla gradual de retina vascularizada y avascular en la que se pueda distinguir el límite entre lados, se ve una estructura abrupta. Esta es primero una línea dentro del plano de la retina que gradualmente se engruesa para formar una cresta sinuz que filtra abundante fluoresceína. Al cortar el tejido, contiene un nido de células primitivas identificadas como mesenquimatosas endoteliales. Se trata de un corto-circuito arterio-venoso que sustituye el lecho capilar destruido. Después de cierto periodo, ocurren división y diferenciación celular una vez más en esta estructura, ya sea en forma normal hasta la regresión ( + 90% ) o anormalmente hasta la proliferación de tejido fuera de la retina, desprendimiento de ésta y pérdida de la función visual ( menos del 10% de los casos RP ).



# 5

CLASIFICACION DE LA RETINOPATIA  
DEL PREMATURO

## CLASIFICACION

En 1952 Reese, King y Owens<sup>4</sup>, después de un decenio de confusión y ambigüedad, clasificaron a la nueva enfermedad, de manera que fuese aceptada inmediatamente por pediatras y oftalmólogos, ya que describían con detalle las observaciones hechas con el oftalmoscopio directo, único instrumento disponible para observar el fondo de ojo en esa época.

Ellos la dividieron en cinco estadios activos y cinco grados de lesión cicatricial. Los estadios de lesión cicatricial todavía se utilizan en la actualidad. Al restringir el oxígeno con la consecuente disminución de la RP como epidemia, una clasificación adicional parece ilógica e impráctica, ya que la Reese, Owens y King incluía todas las necesidades de una descripción de la enfermedad.

Cuando la RP resurgió en los decenios de 1960 y 1970, los médicos poseían mejores instrumentos para observar y describir lo que veían. Destaca entre éstos el oftalmoscopio indirecto binocular y la fluoangiografía, técnica sencilla y práctica, para observar in vivo la anatomía vascular de la retina con los tejidos retinianos y coroideos sustraídos de la imagen de modo eficaz. Posteriormente Patz hizo observaciones importantes sobre el papel del oxígeno en un modelo de retinopatía en gatos; en el cual los niveles excesivos de oxígeno causaban vasoconstricción grave de los vasos retinianos. Esto agragó una fase más precoz a la clasificación de la retinopatía. Patz llamó la atención acerca de la utilidad práctica de esta vasoconstricción temprana, por lo que sugirió que los oftalmólogos podrían usar la vasoconstricción como guía clínica de hiperoxia, sin embargo resultó impráctica. Esto estimuló una serie de descubrimientos que dejaron más claro el cuadro clínico, sin embargo surgieron varias clasificaciones más que no se apartaron mucho de la Reese, King y Owens. Lo más importante fue que ninguna de estas clasificaciones especificaban dos características observables críticamente importantes de la enfermedad: 1. la localización en la retina 2. la extensión de la vasculatura en desarrollo afectada.

Fu  hasta 1984 en que un grupo de oftalmólogos que representaban a once países y con un interés común en la retinopatía, desarrollaron un sistema -- nuevo de clasificación. Que cubre los dos aspectos que faltaban en las otras clasificaciones anteriores : la localización en la retina, y su extensión. Para especificar la localización de la enfermedad, la retina se divide en tres zonas:

**ZONA I.** la zona interna se extiende desde el nervio óptico hasta dos veces la distancia papila-mácula, o 30  en todas las direcciones a partir del nervio óptico.

**ZONA II.** la zona media se extiende desde el límite externo de la zona I hasta la ora serrata del lado nasal y aproximadamente hasta el ecuador del lado temporal.

**ZONA III.** la zona externa se extiende desde el borde externo de la zona II, en forma de semicírculo hacia la ora serrata.

La retinopatía del prematuro se clasifica en cada de los meridianos ( horarios ) afectados. Es muy probable que coexistan una o dos etapas de la enfermedad en un momento dado. Las etapas identificadas son:

**ETAPA I.** Líneas de demarcación: un límite o línea simple que se ve en el extremo de los vasos, divide la retina vascular de la avascular.

**ETAPA II.** Cresta : la estructura lineal de la etapa anterior ha adquirido volumen y se eleva hacia arriba de la superficie retiniana para volverse una cresta.

**ETAPA III.** Cresta con proliferación fibrovascular extrarretiniana: desde la superficie de la cresta, el tejido extrarretiniano se extiende principalmente a través de la membrana limitante interna de la retina hacia el gel vitreo, de regreso sobre la superficie de la retina vascularizada y, en etapas avanzadas puede verse que prolifera hacia adelante sobre la superficie de la retina avascular, cuerpo ciliar y ecuador del cristalino.

**ETAPA IV.** Desprendimiento subtotal de retina: las fuerzas de tracción desarrolladas a partir del tejido proliferante hacia el gel vitreo o sobre las

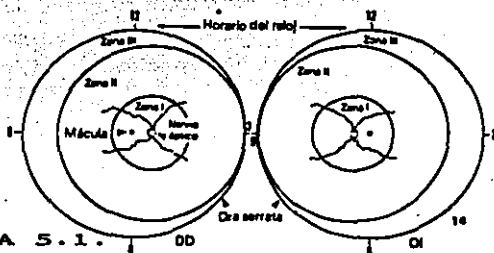
las superficies retinianas, dan origen a un desprendimiento de retina de tipo traccional. Este se subdivide en :

**a. Desprendimiento subtotal de retina sin inclusión de la fovea:**

Este tipo de desprendimiento periférico, en general tiene un pronóstico relativamente bueno para la visión, ya que no deja afectadas la mácula y la fovea.

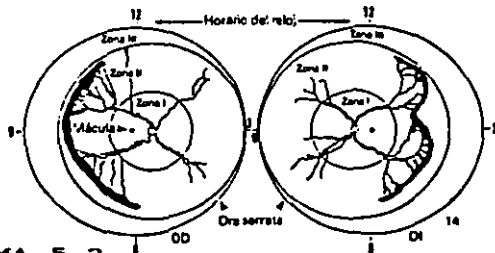
**b. Desprendimiento subtotal de retina con inclusión de la fovea:**

Este tipo de desprendimiento, afecta la mácula, la fovea y ocasiona mala visión por ese hecho. Es el típico pliegue de tracción a través de la mácula el que ocasiona esto.



ESQUEMA 5.1.

ZONAS DE AFECTACION RETINIANA; FONDO DE OJO CON EL SISTEMA DE DIVISION POR ZONAS; NUEVA CLASIFICACION.



ESQUEMA 5.2.

PREMATURO CON RETINOPATIA BILATERAL, EN ZONA II, DE CINCO HORAS (meridianos). RETINA TEMPORAL EN AMBOS OJOS.

**ETAPA V.** Desprendimiento total de retina : en contraste con la etapa previa, en la que permanece sujeta parte de la retina, esta etapa incluye un desprendimiento total en embudo, con muy mal pronóstico visual. Lo más común es que el embudo adquiera una forma abierta o cerrada, pero hay variantes.

La fase cicatricial de la retinopatía del prematuro se sigue clasificando de acuerdo a lo establecido por Reess, King y Owens en 1953, la etapa activa dura de 2 a 5 meses y da lugar a unos estadios cicatriciales, también clasificados en grados, según la lesión residual retiniana o retino-vítrea.

#### **ESTADIOS CICATRIZALES**

**GRADO I.** Pequeña masa de tejido opaco en la periferia sin desprendimiento.

**GRADO II.** Gran masa de tejido opaco en la periferia con desprendimiento localizado.

**GRADO III.** Gran masa de tejido opaco en la periferia con banda de tracción al la papila óptica.

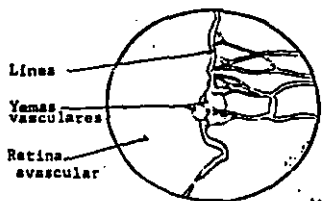
**GRADO IV.** Tejido retrolental cubriendo parte de la pupila.

**GRADO V.** Tejido retrolental cubriendo toda el área pupilar.

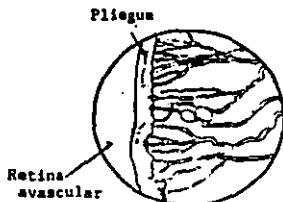
En los estadios cicatriciales se observan con frecuencia alteraciones pigmentarias periféricas del fondo de ojo, zonas pequeñas de dispersión pigmentaria o grandes placas atroficas similares a las cicatrices de coriorretinitis congénitas, además de las alteraciones vasculares.

El proceso es generalmente bilateral y simétrico, aunque, en ocasiones, puedan observarse estadios muy diferentes en cada ojo.

# RETINOPATIA DEL PREMATURO, FASE AGUDA



Línea de demarcación, Retinopatía Grado I



Pliegue de demarcación Retinopatía Grado II

Fig. 5.2

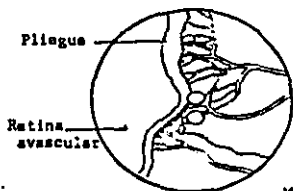


Fig. 5.3.

Pliegue de demarcación y proliferación extrarretiniana Retinopatía Grado III

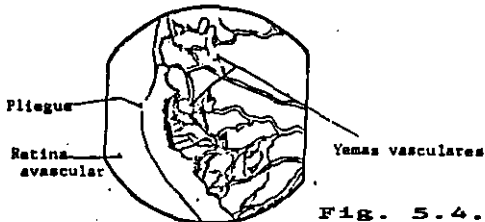


Fig. 5.4.

Pliegue de demarcación con mayor tejido fibrovascular extrarretiniano Retinopatía Grado III

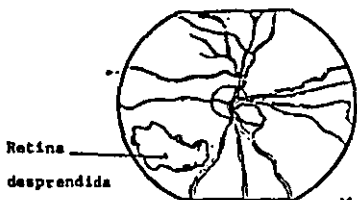


Fig. 5.5.

Desprendimiento de retina parcial Retinopatía Grado IV.



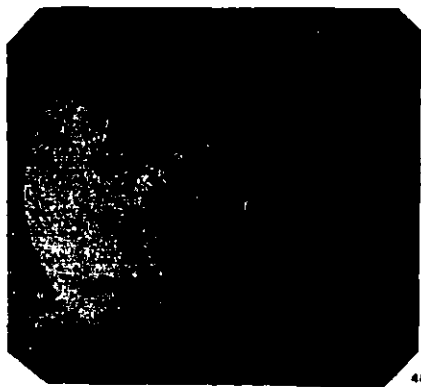
**Fig. 5.6** FONDO DE OJO DE NIÑO EXPREMATURO SIN SECUELAS<sub>1</sub>



**Fig. 5.7.** SE OBSERVA UNA PALIDEZ GENERALIZADA Y AREA MACULAR BIEN DIFERENCIADA<sub>1</sub>



**Fig. 5.8.** RETINOPATIA DEL PREMATURO: GRADO I CICATRIZAL.  
TORTUOSIDAD VASCULAR RESIDUAL SIN LESION TISULAR<sub>1</sub>



**Fig. 5.9.** RETINOPATIA DEL PREMATURO: GRADO II CICATRIZAL  
AREAS PERIFERICAS CON ALTERACION PIGMENTARIA<sub>2</sub>





Fig. 5.10. RETINOPATIA DEL PREMATURO: GRADO II CICATRIZAL  
POLO POSTERIOR DEL MISMO PACIENTE DE LA FIGURA  
5.9. TORSION DE LOS VASOS DESDE LA SALIDA DE LA  
PAPILA, DIRIGIENDOSE HACIA LA ZONA PERIFERICA  
TEMPORAL. 2

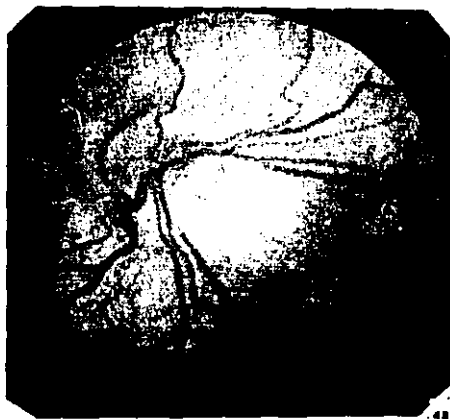


Fig. 5.11. RETINOPATIA DEL PREMATURO: GRADO II CICATRIZAL.  
TORSION DE LOS VASOS A LA SALIDA DE LA PAPILA. 1



Fig. 5.12. RETINOPATIA DEL PREMATURO: GRADO III CICATRIZAL SE OBSERVA GRAN PLIEGUE FIBROVASCULAR DE PAPILA A PERIFERIA. 1

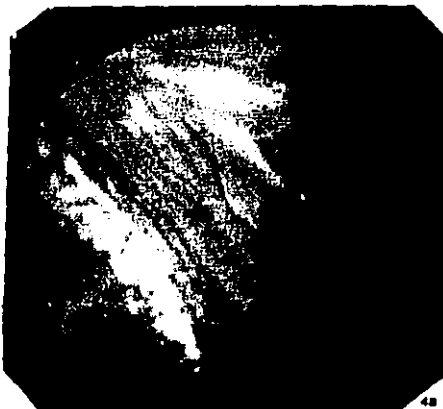


Fig. 5.13. PLIEGUE FIBROVASCULAR DEL MISMO OJO DESDE OTRO ANGULO. 1



Fig. 5.14. RETINOPATIA GRADO IV, CICATRIZAL<sub>2</sub>



Fig. 5.15. RETINOPTIA GRADO IV, CICATRIZAL<sub>2</sub>

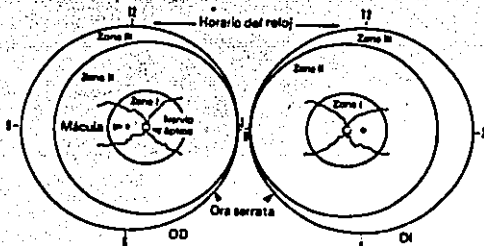
**6**

HOJA DE REGISTRO DE EXPLORACION  
DE LOS CASOS DE RETINOPATIA DEL PREMATURO

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**  
**Neonatología/Oftalmología**  
**RETINOPATIA DEL PREMATURO**  
**EXAMEN OFTALMOLOGICO**

**Ficha biográfica:**

Nombre \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_  
 Fecha de Nacimiento \_\_\_\_\_ Hospital \_\_\_\_\_  
 Peso en gramos \_\_\_\_\_ Edad Gestacional \_\_\_\_\_  
 Producto [único=1, gemelar=2, trillizo=3] \_\_\_\_\_ Exposición a O<sub>2</sub> SI NO  
 Ventilación Mecánica SI NO Transfusión Sangre SI NO  
 Persistencia de Conducto Arterioso SI NO Indometacina SI NO  
**Oftalmoscopia :** Apper \_\_\_\_\_ mto Sntos \_\_\_\_\_  
 Fecha de la Exploración \_\_\_\_\_ Examinador \_\_\_\_\_



ZONA  
 Marque con una X

LOCALIZAR DE ACUERDO A HORAS DEL RELOJ

- Sin marca = normal  
 1= Línea de demarcación  
 2= Pliegue o elevación  
 3= 2 + proliferación extrarretiniana  
 4= 3 + desprendimiento de retina  
 9= No se pudo obtener la información

12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1

12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1

12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1

12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1

12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1

12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1

MARQUE EL MAXIMO ESTADIO EN CADA HORA DEL RELOJ

- Si es estadio 3: 1=ligero, 2=moderado, 3=severo  
 Si es estadio 4: 1=exudativo, 2=traccional, 3=combinado

OTROS HALLAZGOS

- A Dilatación/tortuosidad de vasos posteriores  
 B Dilatación de los vasos del iris  
 C Pupila rígida  
 D Vitreo opaco  
 E Hemorragias  
 F Alteraciones pigmentarias

RETINOPATIA CICATRIZAL [ REESE, 1953 ]

Marque con una X

- I. Pequeña masa de tejido opaco en la periferia sin desprendimiento
- II. Gran masa de tejido opaco en la periferia con desprendimiento localizado.
- III. Gran masa de tejido opaco en la periferia con banda de tracción al disco
- IV. Tejido retrolental cubriendo parte de la pupila
- V. Tejido retrolental cubriendo toda el área pupilar

COMENTARIOS:

\_\_\_\_\_  
FIRMA

# 7

INCIDENCIA Y ETIOPATOGENIA  
DE LA RETINOPATIA DEL PREMATURO

## INCIDENCIA

En un intento por fijar los límites de las dimensiones de este problema, Phelps<sub>44</sub> revisó la incidencia actual en el mundo occidental. Los datos son escasos, dispersos y en su mayor parte consisten en valores anecdóticos de incidencia obtenidos de diferentes centros. De cualquier manera, la autora pudo cuando menos fijar algunos límites razonables para lo que las cifras podrían ser en Estados Unidos. El aumento anual de casos nuevos en etapa 4B o peor de la RP, varía desde una cifra baja de 397 hasta una alta de 883. Estos límites, como se notará son del orden de magnitud que los obtenidos en retrospectiva por Silverman<sub>45</sub> para el decenio de 1943 a 1953. En efecto, hay cifras que los ponen en duda. Kaline<sub>46</sub>, al presentar dos decenios de experiencia con enfermedades graves en la Universidad de Washington, tuvo una incidencia de 1.2 % debajo del valor más bajo de Phelps. Las cifras de McCormick<sub>47</sub> sobre el número de niños ciegos registrados en la Canadian Society for Blindness no han logrado demostrar una elevación significativa sobre las décadas de 1960-1970. Más recientemente, Johnson y Quin<sub>48</sub> informaron de cifras sobre la reducción de la incidencia y gravedad de la RP en grandes cuernos neonatales, lo que da pie a un optimismo con reservas. Además el trabajo de Treu y colaboradores en Suiza apoya esta conclusión.

Persiste el hecho de que se desconoce el número de niños con defectos visuales y ceguera ocasionados hoy en día por la enfermedad, así como la falta de datos epidemiológicos básicos sobre las diversas cifras de incidencia en áreas geográficas y niveles socioeconómicos igual que en los años 40 y 50.

En otras áreas de atención neonatal ha habido una revolución desde entonces; no obstante, esto no ha beneficiado mayormente a la RP.



## RECIEEN NACIDO VULNERABLE:

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 productos más enfermos con el menor peso al nacer son los más susceptibles de padecer la RP. El peso a nacer abruma literalmente todas las demás variables de riesgo de la enfermedad. En efecto en la mayoría de los estudios sobre factores de riesgos asociados con la RP, es necesario estratificar sobre esta variable al considerar otras posibles. La relación entre el peso al nacer y la enfermedad grave en etapas terminales, aunque sugestiva, no está bien establecida. Lamentablemente, en ningún caso es posible hacer algo respecto a esta variable demográfica hasta que se perfeccionan los métodos para prolongar los embarazos prematuros, en especial con productos de muy bajo peso. Esto es, como lo señaló McCormick, un problema tanto médico como socioeconómico.

## AGENTE LESIVO :

### Investigación clínica

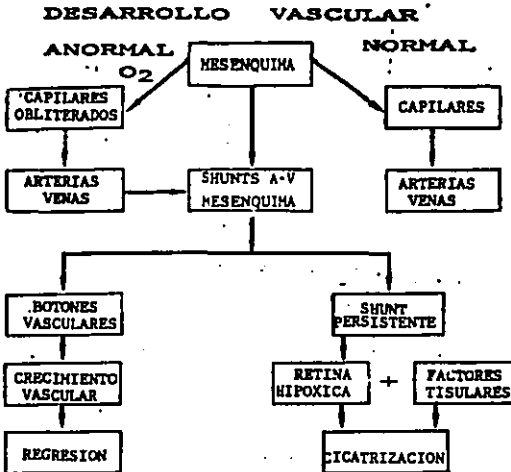
En función de su asociación precoz con la aparición de RP en los años 40 y 50, y por el hecho de que todas las variables terapéuticas en el ambiente del prematuro es la más penetrante y de las más fáciles de manipular por el médico, el oxígeno encabeza la lista de agentes sospechosos de ocasionar la agresión inicial que da origen a la RP. Al final de los años 60 y en los 70 hubo una recidiva de la RP, por lo que se llevó a cabo un estudio controlado en cinco centros a partir de 1969, tratando de definir mejor la participación del oxígeno. Se empleó el muestreo intermitente de tensión de oxígeno arterial ( $PaO_2$ ); se estudiaron 1373 lactantes hasta 1972. Se analizaron los datos y los resultados se publicaron en 1977. No obstante los datos fueron tan decepcionantes para la comunidad pediátrica, como para la oftalmológica. Como ya se sabía, el peso al nacer resultó ser el predictor más poderoso de la RP. También parecía estar implicada la duración -

del tratamiento con oxígeno, más que su concentración. No se estableció una relación clara entre ninguna PaO<sub>2</sub> y la RP. En un grupo de bebés con peso menor de 1250 grms al nacer, hubo una relación sugestiva entre el número de valores de PaO<sub>2</sub> por arriba de 150 mm Hg y la RP. El no haber podido definir una relación cuantitativa entre el oxígeno y la RP ha llevado a Silverman a cuestionar el "dogma del oxígeno". De hecho, ha sido claro durante algún tiempo que el oxígeno y el peso al nacimiento no son, en absoluto, los únicos parámetros que determinan la aparición de la RP. Se ha informado que la entidad se presenta sin la administración de oxígeno en lactantes a término, anencéfalos que mueren al nacer y en lactantes con cardiopatía cianótica. A la inversa, la hiperoxigenación sostenida en lactantes prematuros puede no dar origen a la RP. No obstante, persisten problemas en definir para la mayoría de los lactantes prematuros la relación entre oxígeno y RP. En el último decenio, se ha contado con el monitor transcutáneo de oxígeno, que permite la vigilancia casi continua de sangre capilar arterializada, calentada, a través de la piel. Recientemente Horbar y colaboradores le han agregado capacidades de microprocesador, que permiten comparar los valores transcutáneos de PO<sub>2</sub> (tcPO<sub>2</sub>) en forma de histogramas horarios. Un estudio prospectivo aleatorio, empleando esta tecnología en una población de lactantes prematuros con riesgo elevado ( peso al nacer menor o igual a 1300 grms), comparó la vigilancia constante de la tcPO<sub>2</sub> contra la vigilancia intermitente estándar en cuanto a sus efectos sobre la incidencia de RP. No se encontraron efectos positivos de la vigilancia constante, excepto en el estrato de mayor peso al nacer ( 1100 a 1300 g ), en los cuales es probable que la RP sea la más leve y menos frecuente. En un informe anexo, este mismo grupo encontró correlaciones significativas entre las horas de los valores de tcPO<sub>2</sub> en exceso de 80 mm Hg para la semana uno y las semanas dos a cuatro y tanto la incidencia como la gravedad de la RP, a la vez que se controlaban variables predictivas importantes, como el peso al nacer, la calificación de Apgar a

los cinco minutos, y el tiempo de exposición al oxígeno. La relación entre la variable oxígeno,  $\text{tcO}_2$  y RP no fué firme y explicó menos del 11% de la varianza en la variable final, la RP. No obstante, el estudio representa un primer paso en la definición de esta relación evasiva. Sugiere varias estrategias para el control del oxígeno que podrían producir formas de disminuir la exposición a riesgos para la RP en los lactantes más vulnerables y que - podrían probarse en la UCI neonatal. Entonces, clínicamente, el problema del oxígeno y su relación con la RP se ha resuelto apenas en parte y sigue entre nosotros.

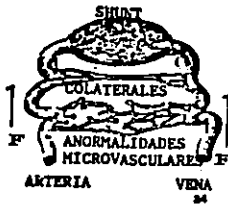
#### Investigación básica:

Aunque se ha aprendido mucho sobre los mecanismos enzimáticos por los que se maneja el oxígeno en sus diferentes formas, sigue evadiéndose la especificación exacta del mecanismo de lesión. A nivel bioquímico el oxígeno aparece como una espada de dos filos; por un lado vital para la existencia del organismo y por otro capaz de destruir con insidia las células. En el centro de esta aparente paradoja hay una serie de reacciones químicas por medio de las cuales el oxígeno se convierte en varios radicales libres transitorios, sustancias muy reactivas que contienen electrones alterados. Estas sustancias, entre ellas oxígeno aislado, el radical anión superóxido ( $\text{O}_2^-$ ), el radical hidroxilo ( $\text{OH}^-$ ) - y el peróxido de hidrógeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), al parecer son causas de daños irreversibles a los biopéptidos como las proteínas de enzimas y lipoproteínas de membrana. Los citocromos, catalasas, peroxidases y en particular el superóxido dismutasa son la "línea frontal" de los sistemas enzimáticos activos en el control de estos diversos estados del oxígeno. Cualquiera de ellas o todas, pueden ser deficientes, en particular asociadas a otras enzimas glucolíticas y respiratorias, en animales experimentales sujetos a hiperoxia. La relación entre la retina deficiente de enzimas en el ojo del lactante prematuro y las cantidades de oxígeno disuelto y - ligado a hemoglobina que circulan en los vasos de maduración reciente es, en principio, fácil de observar como el mecanismo potencial de daño por oxígeno. Falta



ALGORITMO DE LA FISIOPATOLOGIA

Fig. 7.1.



SHUNT  
Fig. 7.2

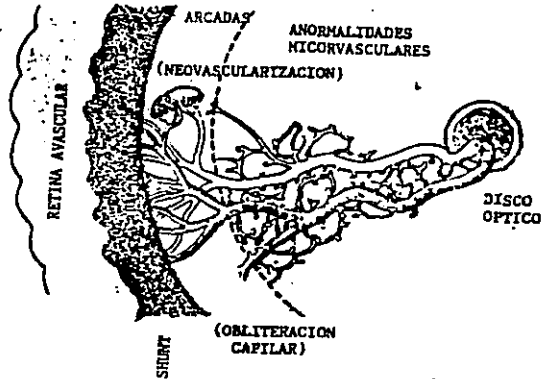


Fig. 7.3.

ESQUEMA ESTRUCTURAL DE LA RETINOPATIA DEL PREMATURO

mucha investigación básica en el animal de experimentación, en el laboratorio bioquímico y en humanos, para tener la certeza de que ésta es el mecanismo de daño que ocurra en el ojo de lactante.

En resumen, aunque el oxígeno tiene una larga tradición como causa de la RP, está claro que no es ni necesario ni suficiente para producir la enfermedad. No obstante, persiste el problema de definir mejor la relación a nivel clínico entre exposición, duración y concentraciones de oxígeno, y la RP. La secuencia de eventos que ocurren a nivel bio-molecular quizá se descubra también al mismo tiempo.

#### **HIPERCARBIA E HIPOCARBIA:**

Revisones retrospectivas de dos instituciones de los sobrevivientes de la RP nos muestran: 1) Niveles máximos de PCO<sub>2</sub> mayores entre los niños RP severas. 2) Mayor tiempo de exposición a PCO<sub>2</sub> mayores de 50 torr, en los niños con RP cicatrizal. 3) La asociación entre RP y PCO<sub>2</sub> mayor de 50 torr en muchas ocasiones coincidía con niveles de PO<sub>2</sub> mayores de 100 torr. Bauer y Widmayer determinaron entonces que los niveles altos de PCO<sub>2</sub> era el factor que producía el desarrollo de una RP. Ellos sugerían que la hipercarbia impide la vasoconstricción cerebral en respuesta a la hiperoxia como mecanismo protector, y entonces la retina quedaría expuesta al daño por una sangre hiper-oxigenada.

Wolbarsht y cols, postularon la teoría de que la hiperoxia era la responsable de la alteración en el transporte de CO<sub>2</sub> de la retina hacia otras áreas. Y esto se debía a la vasoconstricción arteriolar con la resultante hipoperfusión retiniana y la interferencia en la unión del CO<sub>2</sub> con la HB cuando ésta en la circulación venosa presenta una saturación de cerca del 100%. Por estas dos razones el CO<sub>2</sub> se acumula en los vasos retinianos, llevándonos a una vasodilatación retiniana, que precede a la vasoproliferación de la RP.

Flower<sub>10</sub> presentó los datos de un estudio realizado en perros mostrando que cuando la hiperoxia y la hipercarbia coinciden, el efecto hipercárbico es el que predomina en la circulación retiniana, llevándonos esto a una vasodilatación

y fuga capilar. Estos resultados son similares a los de Spalter y cols pero difieren de lo reportado por Ashton y Cols y Patz<sub>30</sub> utilizando el modelo de los gatos. Flower planteó que la hipercarbia nos lleva a un incremento en la presión transmural de los vasos de la retina, y como consecuencia causa hemorragias capilares, que nos lleva a la proliferación anormal de vasos en la retina periférica.

Es de notar que al segundo estudio cooperativo de la RP no mostró los mismos resultados, y no hubo una asociación entre los niveles altos de PCO<sub>2</sub> con la RP. La confusión se provocó cuando Shohat y cols sugirieron la situación inversa, presencia de hipercarbias por debajo de 25 y alcalosis de más 7.55. En su estudio los ocho niños que tuvieron esta asociación presentaron retinopatías grado II y III. Ellos sugieren que la vasoconstricción de los vasos cerebrales nos lleva a una disminución del flujo sanguíneo retiniano y a la isquemia, y que puede ser la causa de la RP. Sin embargo en la actualidad no hay nada concluyente.

#### VITAMINA E :

A esta vitamina, descrita por primera vez en la nutrición humana por Evans y Bishop en 1921 y clasificada químicamente por Bishop en 1936, se le atribuyó en 1949 un efecto protector prometedor contra la RP en un grupo de lactantes prematuros con un peso al nacer de 1360 grs o menos, administrada a razón de 50 mgs cada por vía oral en cuanto empezara la alimentación bucal. Sin embargo Kinsey y Chisholm<sub>34</sub> no lograron confirmar esta relación y el interés por la vitamina, conocido antioxidante se desvaneció al obtenerse pruebas abrumadoras de que la limitación de la exposición al oxígeno era un medio eficaz de prevenir la RP. El interés por la vitamina renació con los estudios en humanos de Johnson y cols<sub>35</sub> y en el modelo con gatos de Phelps y Rosenbaum.<sub>43</sub> Siguió en rápida sucesión varias pruebas con lactantes similares en general, ( menores o con un peso 1550 grs y que requerían de oxígeno suplementario) administrando vitamina E por varias vías y con diferentes esquemas. La variable final de la RP, se clasificó bajo diversos sistemas. Aunque las muestras fueron de tamaño marginal en tres de los cuatro estudios se notó cierta mejoría más en el grado que en la incidencia de la enfermedad. Como señaló

Phelps, en su excelente revisión del tema del tratamiento con Vitamina E, las manipulaciones estadísticas necesarias para llegar hasta esta afirmación fueron formidables al efecto no es muy firme y debe considerarse con cuidado las recomendaciones respecto al tratamiento con vitamina E, porque podría tener efectos secundarios importantes a los niveles de dosificación empleados en algunos de estos estudios. El informe de Johnson, sobre la asociación estadística de niveles sanguíneos elevados de Vitamina E circulante y enterocolitis necrotizante y sepsis, y de Phelps y Rosenbaum, sobre hemorragia intraventricular y hemorragias retinianas en lactantes con peso inferior a 1 kg, incluso con niveles sanguíneos normales, son casos que debentomarse en cuenta. La alteración de la respuesta inmune y la depresión de la actividad bacteriostática de los leucocitos, ambas complicaciones conocidas del tratamiento immoderado con vitamina E en adultos, bien pueden tener graves consecuencias para los prematuros que reciben dosis masivas de vitamina. Además los prematuros pequeños pueden ser susceptibles de tener complicaciones con el tratamiento aún no descritas en los adultos. El informe reciente del Institute of Medicine a este respecto parece definitivo.

Entonces ¿ que beneficio tiene el tratamiento con vitamina E en la RP ? En efecto, no ha logrado sostener los atributos que primero se le adjudicaron. Cualquier efecto que tenga será menor, y aún así se requerirá un gran estudio multicéntrico para demostrarlo. Ninguno de sus defensores que prescriben una pronta administración ( justo-después del nacimiento) para que sea eficaz, ha explicado por qué, si así es, afecta sólo la gravedad y no la incidencia de la enfermedad. En la actualidad parecería que la prudencia dicta no administrar más vitamina E que la necesaria para mantener niveles séricos entre 1.2 y 3.0 mcg/dl, lo que se considera un estado de suficiencia.

#### INDOMETACINA :

Este agente antiinflamatorio no esteroideo, similar a la aspirina, se usa en la actualidad en el tratamiento de la persistencia del conducto arterioso. Tiene muchos efectos similares a los de la aspirina sobre el sistema prostaciclina-troboxano. Siguiendo la trayectoria de Flowers, Sun y cols. efectuaron un análisis retrospectivo de expedientes que parecía confirmar la tesis de que la RP grave se asociaba a la

indometacina empleada en el tratamiento de la persistencia del conducto arteriaigo. Persiste la interrogante acerca de la influencia de este medicamento y otros similares en la etiología de la RP, hasta que cada uno de estos medicamentos se pruebe en un estudio aleatorio prospectivo, doble ciego, contra un placebo. Sólo entonces la comunidad neonatal estará en posesión de información suficiente para valorar contra sus beneficios los riesgos potenciales del fármaco en cuestión, por lo que respecta a la RP. El estudio conjunto publicado recientemente sobre la indometacina no es suficiente por lo que concierne a la incidencia de la RP. Primero el seguimiento de pacientes desde el punto de vista oftalmológico genera preocupaciones acerca de que pudieran haber pasado inadvertidos pacientes con formas leves o moderadas de la enfermedad. Segundo, la menor incidencia de la RP en el grupo tratado con indometacina no se predijo antes de que empezara el estudio. El resultado encontrado puede simplemente ilustrar la falacia de la enumeración de circunstancias favorables ( es decir, si se buscan suficientes asociaciones de variables independientes, las leyes de la probabilidad garantizarán que algunas se encontrarán ).

#### **EXANGUINEOTRANSFUSIONES Y TRANSFUSIONES:**

La hemoglobina fetal tiene gran avidéz por el oxígeno; la del adulto es más débil. De aquí la desviación a la izquierda de la curva de disociación de la hemoglobina fetal. La transfusión de sangre que contiene hemoglobina del adulto, tanto para tratar las anemias de la prematuréz como para restituir el volumen sanguíneo retirado para valoraciones de laboratorio, pueda dar origen a la reposición del volumen sanguíneo del prematuro enfermo varias veces durante su estancia. Esto originó la sugerenza de que la anemia o la transfusión de sangre con hemoglobina del adulto podría agravar el riesgo de la RP. La hipótesis es atractiva: el oxígeno débilmente ligado a la molécula de hemoglobina del adulto se liberaría más fácilmente en la vecindad del endotelio capilar neoformado ( para hacer daño allí ), que el oxígeno ligado con más fuerza a la hemoglobina fetal. Sin embargo, hasta ahora los estudios no han logrado demostrar esto, en particular los controlados en cuanto a otras variables que podrían confundir la de oxígeno-hemoglobina del adulto. Pareciera que un estudio definido de la relación debería incluir mediciones electroforéticas de hemoglobina seriadas de las



cantidades comparativas entre la hemoglobina del adulto y fetal en la población infantil con riesgo, para establecer si existe alguna relación cuantitativa entre la variable putativa de riesgo, la hemoglobina del adulto, y el desenlace, la RP aguda, además de la relación de la RP con el oxígeno y el peso al nacer.

#### SEPSIS :

La septicemia se ha correlacionado con la presencia de RP por algunos investigadores pero no por otros. Gunn<sup>11</sup> y cols encontraron una correlación bastante significativa por lo que ellos sugieren la posibilidad de un efecto endotóxico en el tejido retiniano. Sin embargo esto todavía se tiene que estudiar más.

#### ACIDOSIS LACTICA :

Algunos investigadores sugieren la presencia de un factor vasoproliferativo que probablemente desencadena los cambios vasculares en la RP. Este factor se ha pensado se produce como resultado de la hipoxia retiniana, y podría ser potencialmente el ácido láctico, un producto normal del metabolismo anaerobio. Esta proposición ha sido investigada por Imre y cols utilizando inyecciones intravítreas de 0.1% de ácido láctico en gatos. Las inyecciones se repetían cada dos o tres días por un periodo de 2 semanas, la vascularización intravítreas se presentó en el 50 % de los ojos (8/16). Imre postuló que un sustrato para la síntesis de glucógeno bajo condiciones de anaerobiosis, el ácido láctico pueda ayudar al crecimiento de vasos nuevos en las áreas hipóxicas de la retina.

#### PERSISTENCIA DE CONDUCTO ARTERIOSO :

Dentro de las múltiples causas de la retinopatía del prematuro se ha mencionado también a la persistencia del conducto arterioso, sin embargo en algunos otros trabajos no se ha podido demostrar esta correlación.

Sin embargo se puede afirmar que todos aquellos bebés que desarrollen un corto-circuito de derecha a izquierda através del conducto arterioso, van a ser más susceptibles de desarrollar hipoxemias no detectadas en la circulación preductal, cuando se toman las muestras de gases arteriales de la arteria umbilical ( postductal ). La mezcla se produciría después del tronco braquiocéfálico derecho y antes de la carótida izquierda, por lo que las zonas correspondientes a carótida y subclavia izquierda podrían tener una PO<sub>2</sub>

más baja. Por esta misma razón, en los casos de ductus permeable, la retina del ojo derecho recibiría mayor concentración de O<sub>2</sub> que la del ojo izquierdo, pudiendo provocar diferentes grados de lesión en ambos ojos.

#### HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR:

Dentro de las asociaciones con la RP se ha encontrado la hemorragia intraventricular. En una revisión de todos los niños con un peso menor de 1500 gram nacidos entre 1976 y 1978 y que sobrevivieron cuando menos un mes, Prociancy y cols encontraron que la hemorragia intraventricular fué la única condición que se asociaba en forma constante a la RP. Debido a que las circulaciones cerebral y retiniana responden similarmente a los cambios en la PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> y presión arterial, probablemente las dos condiciones pueden ser causadas por el mismo mecanismo. Flynn y cols indican en su experiencia que la combinación de hipoxia, choque, y hemorragia intraventricular juegan un papel importante en el desarrollo de la RP.

#### APNEAS:

La relación entre la RP y la apnea recurrente del prematuro también ha sido mencionada por algunos investigadores. Y parece que es más evidente cuando la apnea es lo suficientemente severa para requerir asistencia con ambú. LA RP no se puede prevenir en estos casos, ni manteniendo la concentración de oxígeno que se va administrar con el ambú a la misma concentración que niño requería en una condición estable. Los episodios leves de apnea no se han asociado al desarrollo de la RP, y en otros inclusive la apnea severa no ha mostrado relación. Cabe destacar que los episodios de Apnea que son resistentes al tratamiento son hallazgos comunes en niños con hemorragia intraventricular.

#### COMPLICACIONES DEL EMBARAZO:

Ocasionalmente se ha reportado en la literatura la presencia de RP en niños con antecedentes de complicaciones durante el embarazo.

Esta proposición sería aplicable a los casos de RP encontrados en recién nacidos muertos y los encontrados en recién nacidos a edades muy tempranas. Johnson y cols, encontraron una RP bilateral en un niño de 37 semanas de edad gestacional, con un peso de 2,160

y cuatro días de vida. La madre había tenido preeclampsia y el niño estaba comprimido por una circular de cordón. Se administró oxígeno por sólo cinco minutos en la sala de expulsión. Johnson especuló que probablemente se desarrolló la RP debido a factores intrauterinos. Otros han documentado RP en recién nacidos muertos al momento del nacimiento, y en niños que murieron 2 ó 3 días después del nacimiento. McCormick y cols<sub>3</sub> han descrito cambios de RP presentes al nacimiento en 12 niños con un peso menor de 2500grms. Los 12 tenían dilataciones y tortuosidades en los vasos retinianos que volvieron a la normalidad a los seis días de vida, dos de estos niños posteriormente desarrollaron una RP severa. Debido a que un exámen oftalmológico cuidadoso no se lleva a cabo a esa edad, quizá muchos de esos casos no se detecten hasta que progresan a formas más severas.

En 1977 se realizó otra investigación por Johnson y cols<sub>3</sub> para determinar la asociación de Rp y complicaciones del embarazo. Se revisaron las historias de 84 niños con un peso al nacimiento menor de 1750 grms, nacidos durante ese año, y se dividieron en dos grupos, los que tuvieron complicaciones durante el embarazo y aquellos que no las tuvieron. Las complicaciones fueron aquellas en las que se expone al feto a una hipoxemia crónica como retardo en el crecimiento, preeclampsia moderada a severa, diabetes materna severa, anemia severa, sangrados en el segundo o tercer trimestre, madres fumadoras, ruptura prematura de membranas de más de seis días y amniotitis. Y ellos encontraron cambios de RP en 11/22 ( 50% ) de los niños con complicaciones hipóxicas antenatales y 11/51 ( 22% ) en los que no tuvieron estos antecedentes. El hallazgo en común en estos casos fué la hipoxia retiniana intrauterina.

#### **EFEECTO DE LA LUZ EN LA $TO_2$ RETINIANA:**

Los efectos fisiológicos de la luz y el oxígeno en la retina son de considerable interés ya que juegan un papel en el desarrollo de la RP. Recientemente Glass y cols<sub>3</sub> reportaron que la luz brillante contribuye al desarrollo de la RP. Este trabajo muestra que la luz eleva la tensión de oxígeno a nivel retiniano en los conejos, por lo que entonces la iluminación no es un factor independiente en el desarrollo de la RP, sino que inclusive eleva la concentración de oxígeno en retina. Steffanson midió la tensión de oxígeno en la superficie interna de la retina mediante electrodos intraoculares polarográficos.

y encontró que la tensión de oxígeno retiniana en la luz brillante era de  $21 \pm 9$  mm Hg (media  $\pm$  DS, n=6) y la tensión de oxígeno cava en la obscuridad a  $6 \pm 2$  mmHg (media  $\pm$  1 DS, n=4), p<sub>menos</sub>.02). Calculó también el consumo de oxígeno retiniano en la luz y fué de 2.4 ml O<sub>2</sub> /100g/min en la luz y de 2.8 ml O<sub>2</sub>/100g/min en la obscuridad. Probablemente el mayor consumo de oxígeno en la obscuridad es el responsable que en la luz la tensión de oxígeno retiniana se mayor que en la obscuridad. Si los conejos respiraban oxígeno al 100% la tensión de oxígeno retiniana se elevaba a  $190 \pm 72$  mm Hg. (media  $\pm$  DS, n=4) en la luz.

El oxígeno es un factor de riesgo bien establecido para el desarrollo de la RP y la luz brillante tal como la que existe en las terapias intensivas neonatales puede incrementar el riesgo de desarrollar la RP debido a que dicha luz eleva la tensión de oxígeno en retina. Parver y cols. han demostrado que la elevación de la temperatura a nivel de esclera debido a un incremento del flujo sanguíneo a nivel coroidal se debe a la exposición de luz brillante en el hombre y los animales. Por lo que el incremento de flujo sanguíneo coroidal puede ser el causante de la elevación de la tensión de oxígeno en retina ante la exposición de luz brillante.

#### **SUPEROXIDO DISMUTASA :**

Una de las defensas más efectivas a nivel enzimático contra las lesiones causadas por la hiperoxia, es la superóxido dismutasa que cataliza la reducción del anión superóxido a peróxido de hidrógeno. Estudios de Bougle y cols. en gatos recién nacidos mostraron que la exposición a una FIO<sub>2</sub> del 80% por tres días puede reducir a un 50% los niveles de Superóxido dismutasa a nivel retiniano. Esto es contrario a lo que se ha encontrado en otro tipo de tejidos. Por lo que el tratamiento con superóxido dismutasa pudiera ayudar a prevenir el desarrollo de la RP.

#### **MONITOR TRANSCUTANEO DE O<sub>2</sub> :**

Antes de 1978, todos los estudios que intentaban correlacionar los niveles de PO<sub>2</sub> con el desarrollo de la RP eran criticados por lo intermitentes de las mediciones PO<sub>2</sub> y la toma de muestras postductales. Los cálculos de la duración de la hipoxemia y del la hiperoxia eran basados presuponiendo la estabilidad del PO<sub>2</sub> entre una toma y otra.

La introducción del monitor transcutáneo de oxígeno en los últimos años de la década de los 70s ofreció la oportunidad de una medición continua no invasiva de los niveles de oxígeno, el sensor se podría aplicar fácilmente sobre la mitad derecha y superior del tórax, para detectar el flujo de sangre productal. Se esperaba que esta técnica permitiría eliminar los periodos de hiperoxia con el consecuente desarrollo de la RP.

La experiencia sin embargo señala que la Rp no se puede prevenir por la monitorización continua de oxígeno en forma rutinaria. Muchos investigadores han documentado la persistencia de casos de Rp a pesar de la monitorización continua. Yamanouchi fué el que encontró una menor incidencia de RP ( 7% menos ) entre 55 bebés que tuvieron una monitorización continua cuando menos por tres horas al día. El grupo a comparar fué un grupo de 46 bebés con toma de muestras de gases arteriales en forma intermitente la incidencia fué (12/46 ) el 26%. Ninguno de los pacientes en ambos grupos presentó estadios más avanzados del grado I.

Sniderman y cols en su revisión de todos los niños con un peso menor de 1550 grms. nacidos de 1975 a 1980, no encontraron cambio en la incidencia de la RP durante los últimos dos años del estudio cuando ya estaban utilizando los monitores transcutáneos de oxígeno. Como quiera que sea, ellos notaron una tendencia a la disminución en la severidad de la RP. LA RP estadio III y IV se presentó en el 4.4% de niños nacidos entre 1976 y - 1977, pero sólo en el 1.6% de aquellos que nacieron de 1979 a 1980.

Bancalari , Flynn y cols en 1987<sub>23</sub> en Miami estudiaron un total de 296 niños con un peso al nacimiento de menos de 1300 grms fueron asignados aleatoriamente a monitorización continua de oxígeno, o bien monitorización TC intermitente. Los niños que se sometieron a monitorización continua de oxígeno transcutáneo, estuvieron monitorizados hasta que dejaron de requerir suplementos de oxígeno. Y los otros niños solo tuvieron el monitor transcutáneo de oxígeno en la fase más aguda del padecimiento. El manejo de los dos grupos en otros aspectos fué idéntico. De los 148 niños en monitorización continua, 101 sobrevivieron; de los 148 con monitorización en fase aguda 113 sobrevivieron. El promedio de los pesos al nacer y las edades gestacionales en ambos grupos fueron muy similares. La duración de la ventilación mecánica y administración de oxígeno también.

La incidencia de RP fué del 51% en el grupo de monitorización continua y de 59% en el grupo de monitorización en la fase aguda. A medida que el peso se incrementaba por arriba de 1000 grms el riesgo de desarrollar la RP, aumentaba en el grupo de monitorización en la fase aguda. Retinopatía en fase cicatricial se encontró en cuatro niños del grupo de monitorización continua, y en 5 del grupo con monitorización en fase aguda. Estos resultados sugieren que la monitorización continua de oxígeno transcutáneo reduce la incidencia de retinopatía del prematuro en niños con pesos mayores de 1000 grms, pero no en los niños más pequeños en que esta complicación ocurre con mayor frecuencia y mayor gravedad.

### DISMINUCION GRADUAL DE LA $FiO_2$ :

Phelps y Rosenbaum en 1987 estudiaron a 31 gatos recién nacidos y les administraron una  $FiO_2$  de 80% por 65 hrs iniciando al tercer día de vida y les provocaron una retinopatía moderada. Posteriormente a la mitad de los gatos los dejaron evolucionar en una concentración de oxígeno de aire ambiente, y a la otra mitad la dejaron evolucionar disminuyéndoles progresivamente la concentración de oxígeno en el transcurso de cuatro semanas, cuando llegaron a la concentración del aire ambiente. Y encontraron que los gatos que evolucionaron su retinopatía a una concentración de oxígeno de aire ambiente tuvieron una retinopatía más severa que los que evolucionaron con una disminución progresiva en la  $FiO_2$ . Estos datos sostienen la hipótesis que las condiciones de oxigenación durante el proceso de recuperación de una lesión vascular aguda provocada por el oxígeno tienen un efecto significativo en el proceso de cicatrización y por lo tanto de severidad de la RP.

### FACTOR ANGIOGENICO:

El concepto de que la hipoxia tisular es un estímulo para la angiogenesis no es nuevo, y un gradiente hipóxico es necesario para la angiogenesis en la cicatrización de heridas. Taylor y cols<sup>10</sup> en 1988 en Inglaterra encontraron la evidencia de que a nivel retiniano ocurre una situación similar, y provocaron hipoxia retiniana en animales encontrando una elevación del factor angiogénico específico. Esto no da una explicación

para la revascularización de la retina que ocurre en los gatos recién nacidos sujetos a dosis vasoobliterativas de oxígeno. Como quiera que sea esos animales de desarrollaban vasos preretinianos. Taylor cols. encontraron que el factor angiogénico específico se origina en las áreas retinianas hipóxicas ó avasculares en el caso de la retinopatía y que posteriormente hay difusión de este factor hacia vítreo. Parece que la regulación y estímulo para la formación de nuevos vasos esta bajo la influencia de factores opuestos, y que en los animales esta controlado para mantener niveles de .50 mcg. colagena degradada/h/mg proteínas. La presencia un factor antiangiogénico en el vítreo en otras especies está bien establecido. Los niveles en el vítreo del factor angiogénico específico es menor que en la retina, se cree debido a que el factor tiene dificultad para atravesar la membrana limitante interna de la retina. Sin embargo cuando el factor se eleva en la retina como respuesta a la hipoxia, esto crea un gradiente de difusión e incrementa las concentraciones de factor angiogénico en el vítreo venciendo los efectos del factor antiangiogénico, permitiendo la vascularización extra-retiniana. La secuencia de circulación retiniana disminuida, hipoxia tisular, liberación del factor angiogénico a partir de las zonas avasculares de la retina, difusión hacia vítreo y la subsiguiente angiogénesis preretiniana, no es una situación confinada a la inducción artificial en los gatos, sino que parece ser relevante también en la retinopatía que se desarrolla en el hombre.

La presencia de un factor angiogénico en el vítreo ya se ha observado en los pacientes diabéticos con retinopatía y en otras condiciones no diabéticas asociadas con angiogénesis preretiniana, y sus orígenes en la retina mal perfundida correlacionan con los hallazgos angiográficos.

#### RETINOPATIA NO HIPEROXICA:

Numerosos casos han sido reportados describiendo niños que no han recibido terapia con oxígeno y han desarrollado RP. Inicialmente estos reportes no llamaron mucho la atención, y fueron considerados como sospechosos. El diagnóstico en algunos casos se podía poner en duda. Pero hasta ahora se ha reportado más de 165 casos de RP no relacionados con la hiperoxia, en la literatura mundial y la validez de esta observación no puede seguir siendo cuestionada. Estos reportes sugieren fuertemente los factores de riesgo

además del oxígeno para el desarrollo de la RP.

#### **RECIENTE NACIDO DE TÉRMINO:**

Sesenta y cuatro de estos casos de RP no hiperóxica se han reportado en niños de término sin otras anomalías al nacer. La mayoría de ellos no recibieron oxígeno, - sólo dos niños recibieron oxígeno, uno fué por algunos minutos y el otro por 1 hora y media. Estos casos ponen en duda el dogma de que la RP es una respuesta única de la retina del prematuro a la hiperoxia. Se ha sugerido que quizá algunos niños de término nacen con un retraso en el desarrollo de la vasculatura retiniana, y que condicione un proceso similar al que se lleva a cabo en niños prematuros.

#### **PREMATUROS NUNCA EXPUESTOS A O<sub>2</sub>:**

La afirmación de que el oxígeno es la única causa de la RP ha sido puesta en duda por la aparición de casos de RP entre niños prematuros de bajo peso al nacer que nunca recibieron oxígeno. Se ha reportado 95 de estos casos y la mayoría son de peso bajo al nacer. Se invocó que estos niños tienen una respuesta exagerada a los incrementos normales en la PO<sub>2</sub> arterial y en la saturación de oxígeno que ocurre al momento del nacimiento.

Esta hipótesis puede ser factible ya que en condiciones normales estos niños tendrían dos o tres meses más de maduración fetal antes de ser expuestos a tensiones de oxígeno que aunque normales, para ellos no lo serían tanto.

#### **CARDIOPATIAS CONGENITAS CIANOGENAS:**

Otro argumento en contra de la etiología hiperóxica de la RP es la presencia de RP en dos niños con cardiopatía congénita cianótica. Kalina y cols. reportaron un niño de 940 grms con membrana hialina, tetralogía de Fallot y que su PO<sub>2</sub> máxima fué de 109 torr (medición por la arteria umbilical). El niño posteriormente falleció y se encontró en la autopsia una atresia pulmonar incompatible con cualquier situación de hiperoxia. El segundo caso fué reportado en un niño con un peso de 1700 grms con una cardiopatía cianótica compleja y fué reportado por Naiman y cols. Este niño tuvo una monitorización cuidadosa de PO<sub>2</sub> cuyos valores oscilaron entre 35 y 91 torr, y solo dos mediciones excedieron los valores de 80 torr. A su muerte a los 5 semanas se encontró un retinopatía bilateral.



### **ANENCEFALIA:**

Se practicaron estudios de necropsia a niños anencefálicos y en los casos se encontraron asociados a RP. Diez de estos niños nacieron muertos o murieron en las primeras horas de vida, excluyéndose con esto causas postnatales de los cambios oculares. Addison y cols, han postulado que los requerimientos de oxígeno en las retinas anencefálicas son menores que en las normales, debido a la ausencia de células ganglionares y de fibras nerviosas. Si los niveles normales son excesivos para sus necesidades, vasoconstricción local pueda ocurrir, llevándonos a una hipoxia retiniana. Lo anterior aunado a la degradación de productos de las células ganglionares y las fibras nerviosas, nos lleva a la liberación de mediadores químicos que estimulan la vasoproliferación. Otra hipótesis es que la hipoxia retiniana resulta de vascularidad anormal que abastece al cerebro malformado.

### **HIPOXIA:**

Al mismo tiempo que el oxígeno ha sido implicado en la etiología de la RP, otras evidencias sugieren que la falta de oxígeno, puede ser la causa. Esto se ha basado parcialmente en las observaciones tempranas con vasodilatación retiniana y tortuosidad de los vasos en respuesta a la hipoxia, que revierten al poner la niño nuevamente en un ambiente con oxígeno.

La asociación entre RP e hipoxia fué descrita por Cohen y cols que encontraron el 45% de 43 niños con RP, tenían otras anomalías neurológicas; 14% tenían una historia de anoxia en el periodo neonatal inmediato. Bruckner reportó un niño de 1930 gram con grado IV de RP, con el antecedente de que su madre tuvo una anemia severa de 3g/dk durante el embarazo. Como evidencia de hipoxia intrauterina el niño presentaba 300-400 glóbulos rojos nucleados/100 leucos en frotis de sangre periférica, con una hemoglobina de 21 g/dl al nacimiento. No se le administró ninguna terapia con oxígeno. Y se sugirió que la anoxia intrauterina había sido la responsable de los cambios retinianos.

El papel a nivel local de la hipoxia para producir la RP ha sido fuertemente sugerido por Ashton y Henkind. Ellos encontraron que cuando las arteriolas retinianas de los gatos eran embolizadas con microsferas, la proliferación vascular igual a la

a la observada en la hiperoxia, con proliferación vascular en vítreo cerca de la periferia de la retina. Estos hallazgos sugieren que la vasoobliteración con el consecuente disminución el flujo sanguíneo retiniano y la hipoxia local, fueron los factores causantes de la vasoproliferación en la RP.

La Hipoxia ha sido sujeta a una nueva atención, por muchos estudios nuevos sobre la RP. Revisando el curso de 50 niños que desarrollaron RP, Katzman y cols. encontraron una diferencia no significativa en la duración total de la terapia con oxígeno, ni en el tiempo de exposición a las diferentes concentraciones de oxígeno, cuando se comparan los estadios III y IV con los I y II de la enfermedad. Sin embargo encontraron que aquellos niños que desarrollan una enfermedad más severa presentaban mayor número de horas con niveles arteriales de PO<sub>2</sub> menores de 50 torr y niveles capilares menores de 35 torr. Resultados similares reportó Shobat y cols en niños con un peso menor de 1250 gram. Flynn y cols en un estudio sobre la utilidad de detectar cambios retinianos tempranos de vasoconstricción, encontraron constricción arterial retiniana, en mayor número en niños muy graves e hipóxicos y en menor número en niños bien oxigenados e hiperóxicos. Estos datos y observaciones clínicas fueron apoyados por los estudios experimentales de Phelps y Rosenbaum. En sus estudios los gatos expuestos al 80% de oxígeno por 65 horas desarrollaron cambios vasculares retinianos más severos, si los dejaban evolucionar en ambientes hipóxicos al 13% de oxígeno, que si los dejaban evolucionar en el aire ambiente. Ellos concluyeron que la isquemia era un factor importante en el desarrollo de las formas severas y avanzadas de la RP.

Otros investigadores no encontraron resultados similares. Johnson estableció que la mayor parte de la evidencia indica que: "Es la anoxia retiniana y no la hiperoxia, la que causa la neovascularización de la RP; solo la vasoobliteración pre-proliferativa es causada por la hiperoxia".

La hipoxia de hecho, puede ser el estímulo fisiológico para el desarrollo de los vasos retinianos in utero. Se ha postulado que aproximadamente a los 4 meses de gestación, cuando las demandas metabólicas de la retina aumentan importantemente, un estado de relativa hipoxia ocurre, que a su turno estimula el crecimiento de nuevos vasos.

# 88

EXPLORACION, REGRESION  
Y TRATAMIENTO DE LA RETINOPATIA DEL PREMATURO

## EXPLORACION OFTALMOLOGICA:

Estos aspectos críticos han recibido bastante menos atención de la que merecen en los campos de investigación tanto oftalmológica como pediátrica. Palmer, en un análisis retrospectivo de 175 lactantes, concluyó que la edad óptima para la detección de la RP en el prematuro era de cuatro a nueve semanas de edad. Flynn, en su estudio de 649 lactantes, encontró que la mayoría de los diagnósticos de RP se hacían entre la semana 32 y 46 de edad postconcepcional. En un estudio previo de unos 801 lactantes, el grupo de Miami notó que los bebés se exploraban en promedio 13 días antes de su egreso. En este punto, los lactantes sin RP tenían 28 días de edad y los que padecían RP tenían 55 (p menor 0.001). Recientemente, Brown y cols. han sugerido como guía el peso de 1600 grms al nacer, o de menos para explorar a los prematuros en busca de RP, en vez del peso estándar de 2000 grms, según el análisis de su propio material del decenio pasado. La única excepción a este lineamiento fueron los pacientes que recibían más de 50 días de terapia suplementaria con oxígeno. Claramente, sigue faltando una definición en lo que respecta a que neonatos deben examinarse, cuando y con que frecuencia. Tanto la neonatología como la oftalmología deben darse a la tarea simple, pero vital, de proporcionar lineamientos seguros y sensibles para explorar estos pacientes. El prematuro es después de sobrevivir los rigores de enfermedades que ponen en peligro la vida, una criatura adaptable pero frágil. La exploración oftalmológica efectuada con el oftalmoscopio indirecto, el blefarostato infantil y gotas midriáticas, constituye un estrés para el neonato. Como parte del protocolo de investigación, de 1981 a 1984 Flynn hizo exploraciones repetidas en unos 296 lactantes prematuros (con un peso al nacer menor de 1300 grms). Estas exploraciones empezaron a las 32 semanas de edad postconcepcional y se repitieron cada dos semanas, de permitirlo el estado del paciente, hasta su egreso. Se obtuvo una dilatación pupilar adecuada con una gota de ciclopentolato al 0.5 % y una de fenilefrina al 2.5 %, administradas 30 minutos antes del examen. La enfermera mantenía los ojos abiertos 30 segundos después de instilar las gotas, para alojarlas en el saco conjuntival y le oclufa los puntos lacrimales. Luego le secaba el exceso de la cara después de cerrar los párpados. Cada lactante explorado se fijó a un aparato de vigilancia pulso-audio portátil y se mantuvo en una cuna térmica después de la exploración. Un

grupo de lactantes ( 10 ) se fijó a un monitor de TC durante la exploración y no se notó hiper o hipoxia durante la oftalmoscopia efectuada suave y rápidamente. En este proyecto se efectuaron más de 1 000 exploraciones, sin complicaciones para el lactante, con la simple observación de estas precauciones. Después de la exploración, se observaron cada hora la circunferencia abdominal y los signos vitales, ya que debe tenerse en mente la toxicidad del ciclopentolato y la fenilefrina.

Según Flynn, para el oftalmólogo y neonatólogo en el contexto clínico, interesados en detectar, cuidadosamente e inocuamente la presencia de RP en los lactantes de su unidad, se deberían seguir las siguientes normas:

El prematuro debe explorarse cuando su condición clínica es estable y el riesgo de hacerlo relativamente pequeño. En la mayoría de los casos, tal vez signifique que la exploración se realice una a dos semanas antes del egreso. En el caso especial del lactante muy enfermo o con peso al nacer extremadamente bajo o antecedentes de enfermedad y terapia perinatal prolongada, la exploración debe hacerse antes, pero sólo cuando no dependa ya de los sistemas de sostén vital. Para el oftalmólogo, la interrogante clave en esta exploración es el estado de la vasculatura en desarrollo. Si la vascularización ha avanzado bastante más allá del ecuador del ojo en dirección temporal ( zona II en la nomenclatura ICRP ), es decir si la ora puede verse en el campo del lente indirecto junto con los extremos de los vasos, y si no se ven anomalías en las puntas de los vasos en desarrollo, el lactante no tiene riesgo esencial de desarrollar RP y no es necesario verlo de nuevo. Si la vascularización está en el ecuador, justo en él o poco más allá ( zona limítrofe II-III ), pero sin que se vean anomalías en las puntas de los vasos, aunque el riesgo pueda ser bajo o nulo, será prudente una exploración en cuatro o seis semanas, para asegurarse que la vascularización sea completa. Si ésta no ha progresado hasta este punto, el lactante debe explorarse luego bimensualmente. Si por otro lado, se descubre RP, hay que valorar con cuidado su extensión y localización. Si la enfermedad en la retina es anterior al ecuador ( en la zona II de la nomenclatura ICRP ) nunca hay más enfermedad y el desenlace de regresión es caso universal, en la experiencia del Dr. Flynn ( datos más también serían dilatación y tortuosidad de venas y arterias en el polo posterior ). Si la enfermedad ocupa parte o toda la región temporal zona II,

están indicadas exploraciones cada dos o tres semanas. Bien puede aparecer enfermedad adicional en estos lactantes y ocurrir algo de tracción en las estructuras del polo posterior. En el caso de enfermedad entre la mácula y el ecuador ( zona interna II, zona externa I ) y de afección más posterior cuya extensión sea uniforme las 12 - horas, es indispensable un seguimiento estrecho a intervalos no mayores de una semana. Quizá esté indicada una interconsulta con un especialista en vitreo y retina para la enfermedad posterior al ecuador que aparece en más de la mitad de la circunferencia de la vasculatura en desarrollo. Si se encuentra menos enfermedad, con toda la probabilidad involucionará por sí sola. El lactante deberá mantenerse bajo supervisión oftalmológica, por las complicaciones de la RP en regresión, como lo señalan Kushner y cols.

#### REGRESION:

Como lo señaló Flynn<sup>3</sup>, los datos sobre este importante desenlace son escasos. Empezan a surgir tanto su descripción clínica como una descripción completa de su espectro. Los datos cuantitativos sobre la duración de la enfermedad desde el inicio hasta la regresión completa ( en una serie pequeña ) sugerirían que cuando se diagnostica el problema por lo menos a las ocho semanas o nueve después del nacimiento, dura hasta las 25 o 26 semanas, cuando el proceso oftalmoscópicamente es completo. Obviamente se necesitan más datos pertinentes para una investigación exhaustiva de la RP.

#### TRATAMIENTO:

En los últimos años, en el tratamiento de las enfermedades del ojo adulto se han aplicado adelantos tecnológicos sin precedentes. El tratamiento de la retinopatía diabética con coagulación de luz y láser y de las afecciones vítreas con instrumentación perfeccionada para permitir la extracción de sangre, membranas y tejido del gel vítreo, ha dado origen a la natural y lógica esperanza de extender estas modalidades al prematuro. Han aparecido artículos que informan del uso de la fotocoagulación, láser y crioterapia y procedimientos de depresión escleral. Los lactantes en etapa 5, desprendimiento total de retina, esencialmente ciegos, que se dejaron sin tratamiento, se ha tratado quirúrgicamente empleando las más modernas técnicas vitreoretinianas.

### Estadio 3 :

Criocoagulación retiniana transescleral, sobre la retina avascular en 360° de circunferencia o sectorial según el caso. Evitándose la proliferación vascular anormal y por lo tanto la fase cicatrizal de la retinopatía. En 1988 se dieron los resultados preliminares del estudio multicéntrico de Crioterapia en la retinopatía del prematuro en Estados Unidos. Se incluyeron en el estudio aquellos ojos que presentaban cinco o más horas de extensión en estadio tres en zona 1 ó 2 con grado plus de enfermedad. Se consideró una mala evolución en aquellos ojos que presentaron desprendimiento de retina posterior, pliegues retinianos que involucraron la mácula, o bien la presencia de tejido fibroso retrolental después de tres meses. Hasta la fecha 172 niños se han examinado después de tres meses de haberse seleccionado en forma aleatoria. Y se encontró que sólo el 21.8 % de los niños que se sometieron a crioterapia tuvieron una mala evolución, comparado con el 43% de los niños que no se sometieron a crioterapia. Estos resultados apoyan la eficacia de la crioterapia para reducir aproximadamente a la mitad la mala evolución de los niños con una Retinopatía del prematuro grado III, con una extensión de cinco horas o más en zona 1 ó 2 con grado plus de la enfermedad.

### Estadio 4 :

Criocoagulación retiniana con bloqueo escleral, en zonas de desprendimiento de retina. Bert, Friedman y Ballard, presentan una estadística en donde hay repegamiento de la retina en estadio 4 del 100% de sus casos, con una conservación de la agudeza visual que varía del 20/40 al 20/800 o cuenta de dedos; con un tiempo de duración de 1 a 6 años posterior a la cirugía.

### Estadio 5 :

Vitrectomía cerrada por vía de la pars plana o pars plicata; se establece como una opción aleatoria en los casos con vasoproliferación y membranas vitreo-retinianas-lenticular. Machemer operó a 15 pacientes con repegamiento total de retina en 7 casos y parcial en uno con una preservación de agudeza de 20/200 0

# TRATAMIENTO DE LA RETINOPATIA DEL PREMATURO

## ALGORITMO

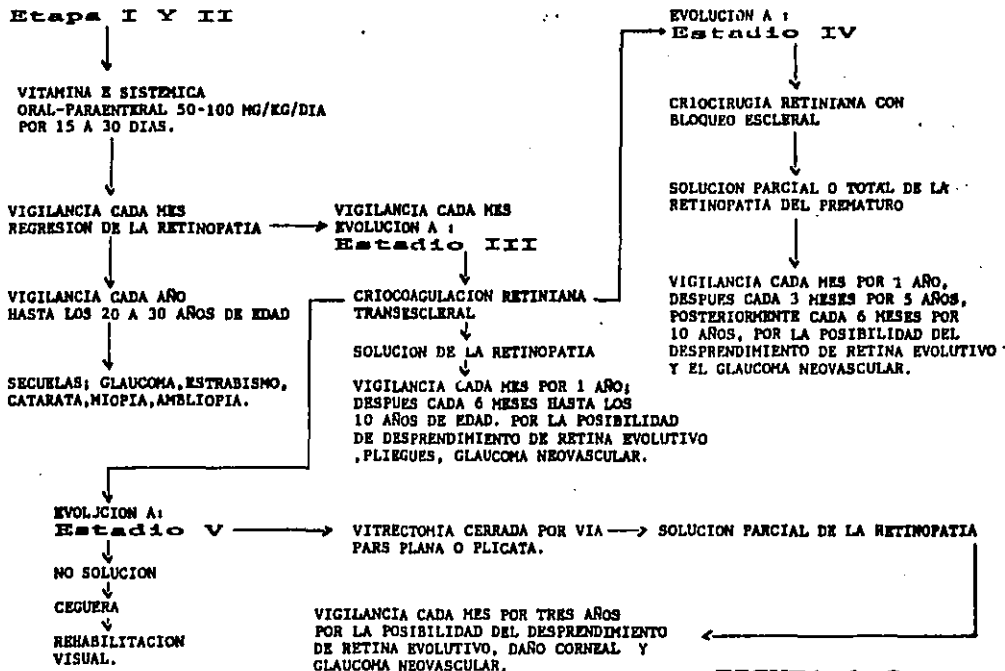


FIGURA 1.8.



# 9

OBJETIVOS DEL ESTUDIO  
SOBRE RETINOPATIA DEL PREMATURO EN EL I. N. P.

1. Determinar la frecuencia con que se presenta la Retinopatía del Prematuro en el Servicio de Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría.

2- Hacer notar la necesidad de establecer una Clínica de Retinopatía del Prematuro en el Instituto Nacional de Pediatría, para la detección de nuevos casos, su seguimiento y tratamiento.

3-Definir al recién nacido de alto riesgo para el desarrollo de la misma. A que edad se debe realizar la primera exploración y con que frecuencia se debe llevar a cabo el seguimiento de estos niños.

4.Sentar las bases para determinar la conducta terapéutica en base al estadio, extensión y localización de la retinopatía.

5. Dar una mayor difusión y ampliación al conocimiento de la Retinopatía del Prematuro para sensibilizar a todos aquellos médicos que manejan recién nacidos.

**10**

MATERIAL Y METODOLOGIA DEL ESTUDIO  
SOBRE RETINOPATIA DEL PREMATURO EN EL I.N.P.

## CRITERIOS DE INCLUSION

1. Todos aquellos niños menores de 32 semanas de edad gestacional o con un peso menor o igual a 2000 grms, que llegaron al hospital dentro de sus primeras 24 horas de vida.

2. Todos aquellos niños con una edad gestacional de 32 a 36 semanas, que al nacimiento recibieron oxígeno por más de seis horas.

**CRITERIOS DE EXCLUSION:**

1. Todos aquellos niños que a pesar de cumplir los criterios de inclusión fallecieron antes de las primeras cuatro semanas de vida.

2. Todos aquellos niños que desarrollaran una Retinopatía del Prematuro grado III ó estadios más avanzados, sería sacado del estudio para crioterapia o cirugía, pero se contabilizaría para resultados.

M A T E R I A L , E Q U I P O Y  
P E R S O N A L

1. Oftalmoscópico binocular frontal  
[ Schepens ó Keeler Fison ] que disponen  
de una fuente de luz propia.
2. Lente positiva de 14,20 o 28 dioptrías .
3. Midriáticos: Ciclopentolato y Fenilefrina  
(0.5%) (2.5%)
4. Blefaróstatos infantil .
5. Cuna térmica .
6. Monitor de Apneas .
7. Gasómetro .
8. Unidad de Terapia Intensiva Neonatal .
9. Capilares heparinizados .
10. Depresor escleral .
11. Hoja de registro de la exploración  
oftalmoscópica.
12. Cinta métrica
13. Servicio de Radiología ( aparato  
portátil ).
14. Enfermera Neonatal
15. Oftalmólogo Pediatra
16. Neonatólogo

## M E T O D O L O G I A

Se exploraron 25 niños prematuros que llenaron los criterios de inclusión. La primera exploración se llevó a cabo a las 4 semanas de vida y posteriormente se volvía a revisar al niño cada semana mientras estuvo hospitalizado. Después cada mes durante los dos primeros años de la vida.

La exploración de los niños se realizó cuando la condición de ellos era estable y ya no dependían de sistemas de sostén vital, por lo que el riesgo de hacerla era relativamente pequeño.

Se colocaba al niño en una cuna térmica, se conectaba a un monitor de apneas. Y posteriormente se envolvía en una pequeña sábana o en su defecto se le sujetaban los miembros superiores. Después la enfermera neonatal le instilaba una gota de ciclopentolato al 0.5% y una de fenilefrina al 2.5% en cada ojo 30 minutos antes de la exploración. Al instilar las gotas, la enfermera le mantenía los párpados separados por 30 segundos después de la aplicación de las gotas y le ocluía los puntos lacrimales para alojar las gotas en el saco conjuntival. En ocasiones algunos niños no dilataban bien con esta esquema y requerían dos o más instilaciones de ciclopentolato para lograrlo.

Una vez dilatado el oftalmólogo pediátra, examinó a los niños con el oftalmoscopio binocular fñental con sistema de iluminación propio, y con ayuda una lente positiva que podía tener de 14 a 28 dioptrías, observando en forma binocular, estereoscópica e invertida una amplia área del fondo de ojo. Durante la exploración siempre se encontraba presente un neonatólogo por si alguna complicación surgía. Después de la exploración se observaba cada hora el perímetro abdominal y los signos vitales, ya que tanto el ciclopentolato como la fenilefrina tienen efectos colaterales, como la distensión abdominal,

hipertensión arterial, taquicardia, rubicundez, fiebra, que en ningún caso se presentaron.

En forma aleatoria se les administró desde su ingreso a los pacientes dentro del estudio, 100 mg/kg/día de vitamina E, que es la dosis recomendada para la prevención y disminución en gravedad de la retinopatía del prematuro. No encontrándose en ningún caso efectos colaterales.

Posteriormente se llenaba la hoja de registro de exploración oftalmoscópica. Para la contabilización y análisis de los datos se le asignó al niño el grado más avanzado de retinopatía que alcanzó antes de la regresión. Y se utilizó para estos fines la Clasificación Internacional de la Retinopatía del Prematuro publicada en 1984.

Se analizaron, número de casos de retinopatía en los pacientes estudiados, diagnósticos asociados con la retinopatía comparándolos con los del grupo de niños sin retinopatía. Se analizó y comparó entre los dos grupos al número de horas que estuvieron expuestos a una  $FIO_2$  entre el 80-100 %, así como el número de días que recibieron oxigenoterapia entre 40 - 80 %. Se analizó y comparó entre los dos grupos también el número de niños que en algún momento de su evolución presentaron una  $PO_2$  menor de 50 y mayor de 80 torr, una  $PCO_2$  menor de 30 y mayor de 40, así como un PH menor de 7.35 o uno mayor de 7.45. Se graficaron en forma individual los valores medios diarios de PH,  $PO_2$ ,  $PCO_2$ , en niños con retinopatía y en niños sin retinopatía comparando después ambas gráficas en busca de diferencias o de algún factor precipitante. Se determinó a que edad gestacional corregida y edad en días se detectó por primera vez la retinopatía del prematuro. Se determinó cuantos niños con retinopatía recibieron Vitamina E comparándolos con los niños que no la desarrollaron y se vió si hubo algún efecto colateral en los que la recibieron. Posteriormente se discutieron y analizaron los resultados expresándolos gráficamente, sacándose las conclusiones.

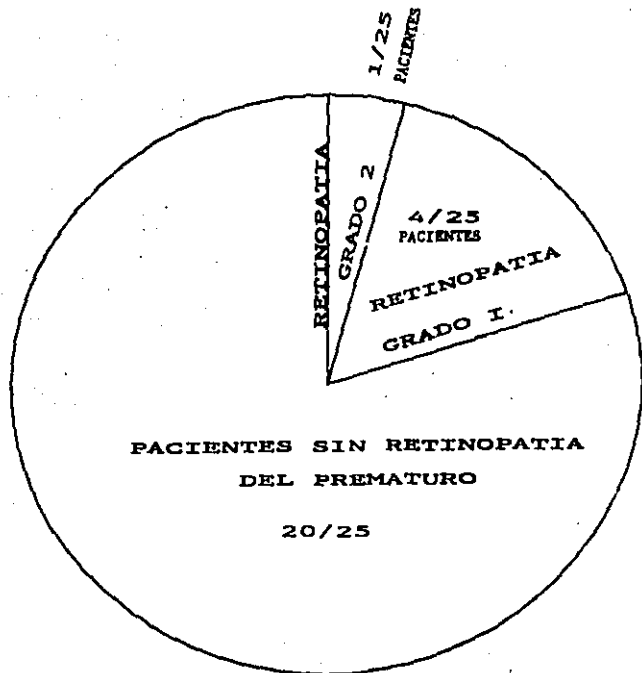




## R E S U L T A D O S

Durante el periodo comprendido entre el 1° de marzo de 1988 al 28 febrero de 1989, se examinaron 25 niños prematuros, entre 32 y 36 semanas de edad gestacional al nacimiento, que llenaron los criterios de inclusión para el estudio con la metodología ya descrita. Se encontró que de estos 25 niños 5 de ellos desarrollaron retinopatía aguda del prematuro en alguna de sus formas. Tres de ellos desarrollaron una retinopatía grado I en zona I, bilateral, que abarcaba de las 2 a las 6 horas. Uno de ellos presentó una retinopatía grado I, en zona II, bilateral que abarcaba de las 12 a las 4 hrs. Y el último presentó una retinopatía grado II, en zona I que abarcaba de las dos a las seis horas. En resumen 5/25 niños explorados desarrollaron retinopatía del prematuro en su fase aguda. 4/25 desarrollaron una retinopatía grado I, 1/25 desarrolló una retinopatía grado II, y el resto 20/25 de los niños examinados no presentaron datos de retinopatía ( Fig. 11.1. ).

La edad de los niños al momento de la primera exploración positiva varió de los 35 a los 44 días de vida extrauterina; y de las 36 a las 40 semanas de edad gestacional corregida ( Fig. 11.3. ). Se comparó el valor medio del peso al nacimiento de los niños con retinopatía y de los niños que no la desarrollaron siendo de 1440 grm. para los primeros y de 1660 grm. para los segundos. Lo mismo se hizo con el valor medio de la edad gestacional al nacimiento encontrándose que fué de 33.2 semanas de edad gestacional para los niños con retinopatía y de 34.6 semanas de edad gestacional para los niños sin retinopatía. Se comparó el valor medio del número de días de hospitalización de los niños con retinopatía que fué de 45 días, con el de los niños sin retinopatía que fué de 34 días. Por último comparamos el valor medio de la cantidad de mililitros de sangre transfundidos a niños que desarrollaron la retinopatía del prematuro que fué de 60 ml



NUMERO DE PACIENTES EXPLORADOS QUE DESARROLLARON  
LA RETINOPATIA DEL PREMATURO

Figura 11.1

VALORES MEDIOS DE PESO, EDAD GESTACIONAL, DIAS DE HOSPITAL Y MILILITROS DE SANGRE TRANSFUNDIDOS.

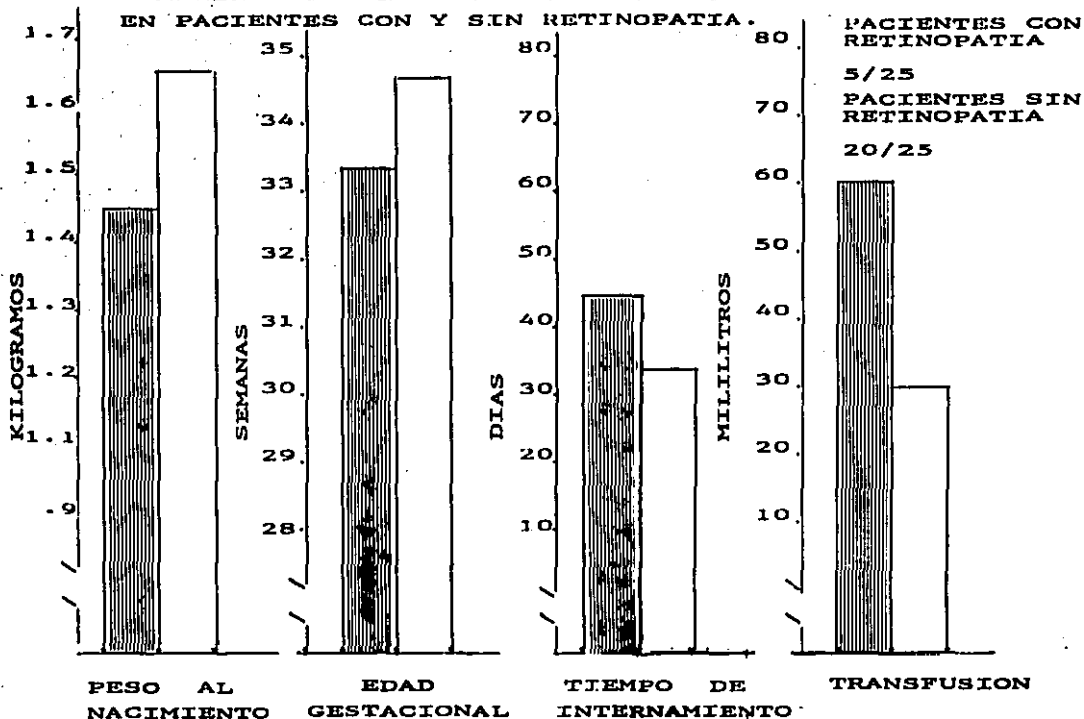
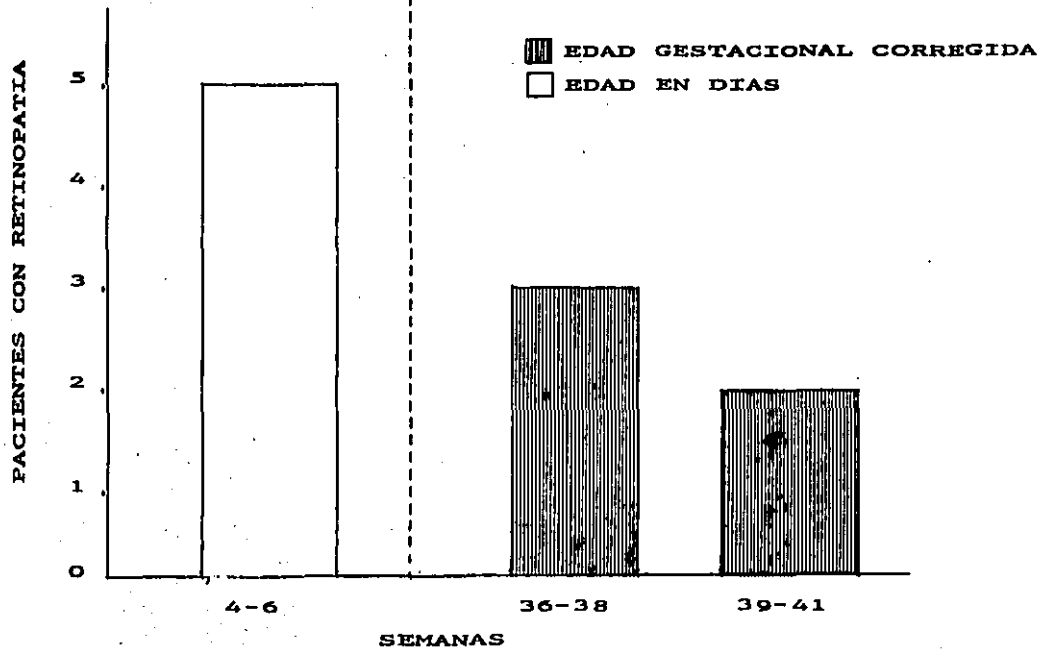


Figura 11.2

EDAD A LA QUE SE REALIZO LA  
DETECCION DE LA RETINOPATIA



Se grafica la edad en semanas de vida y edad gestacional corregida en que se detectó la retinopatía.

Figura 11.3

por 30 ms de los niños sin retinopatía aguda ( Fig. 11.2. ).

Los diagnósticos asociados que se encontraron en los niños con retinopatía aguda del prematuro fueron: 5/5 niños presentaron Enfermedad por membrana hialina, prematuréz y un peso menor de 2000 grm. 4/5 presentaron anemia, - granuloma umbilical, e hipocarbía en algún momento de la evolución del niño.

3/5 presentaron Persistencia del Conducto Arterioso, Asfíxia severa al nacimiento, e hiperoxia en algún momento de su evolución. 2/5 cursaron con Asfíxia moderada al nacimiento, policitemia, fueron producto de embarazo gemelar, desarrollaron septicemias con hemocultivos positivos para *Klebsiella* y *Staphylococo Albus* ( coagulasa negativo ), ictericia multifactorial y crisis convulsivas. 1/5 se presentaron CID, Apneas, Hemorragia Intraventricular, Broncodisplasia pulmonar y Enterocolitis necrotizante. Comparando los diagnósticos

principales entre los niños que desarrollaron la retinopatía y aquellos que no la desarrollaron tenemos: que 5/5 de los niños con retinopatía, tuvieron membrana hialina en comparación con 9/20 de los niños sin retinopatía. 3/5 de los niños con retinopatía presentaron PCA por 6/20 de los niños sin retinopatía.

Las crisis convulsivas se encontraron en 2/5 de los niños con retinopatía por 4/20 de los niños sin retinopatía. La Hemorragia Intraventricular se presentó en 1/5 de los niños con retinopatía por 8/20 de los niños sin la retinopatía.

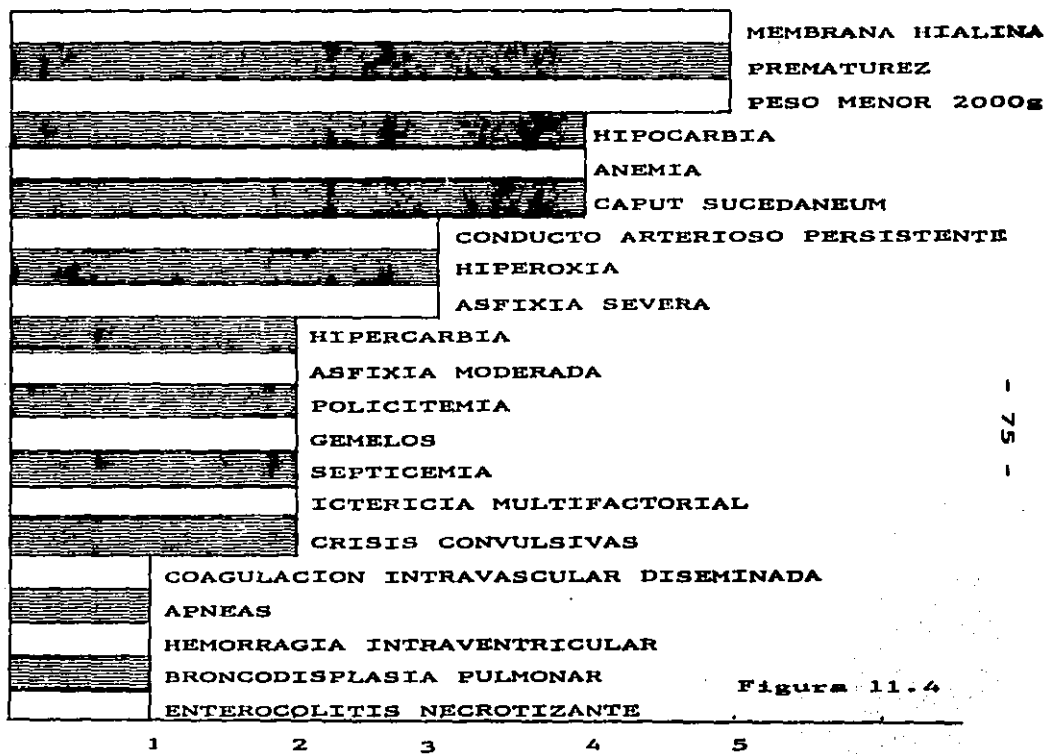
La Broncodisplasia pulmonar se encontró en 1/5 en los niños con retinopatía por 3/20 en los niños sin retinopatía ( Fig. 11.4. y 11.5. ).

Se compararon también la cantidad de horas que estuvieron expuestos a una  $FIO_2$  entre el 80 y 100% los niños que desarrollaron la retinopatía y aquellos que no la desarrollaron. Y se encontró que 10/20 niños sin retinopatía recibieron esa concentración de 0 a 24 hrs, por 1/5 de los niños con retinopatía. De 25-

48 hrs, recibieron 5/20 niños sin retinopatía por 3/5 niños con retinopatía del prematuro. De 49-72 hrs la recibieron 5/20 niños sin retinopatía por 1/5 -

niños con retinopatía. Posteriormente se analizó cuantos días estuvieron recibiendo oxigenoterapia entre 40 y 80 % los niños que desarrollaron la retinopatía y aquellos que no la tuvieron y se encontró: que 10/20 niños sin retinopatía re-

DIAGNOSTICOS ASOCIADOS



PACIENTES CON RETINOPATIA DEL PREMATURO

Figura 11.4

PORCENTAJE DE DIAGNOSTICOS ASOCIADOS EN PACIENTES  
CON Y SIN RETINOPIA DEL PREMATURO.

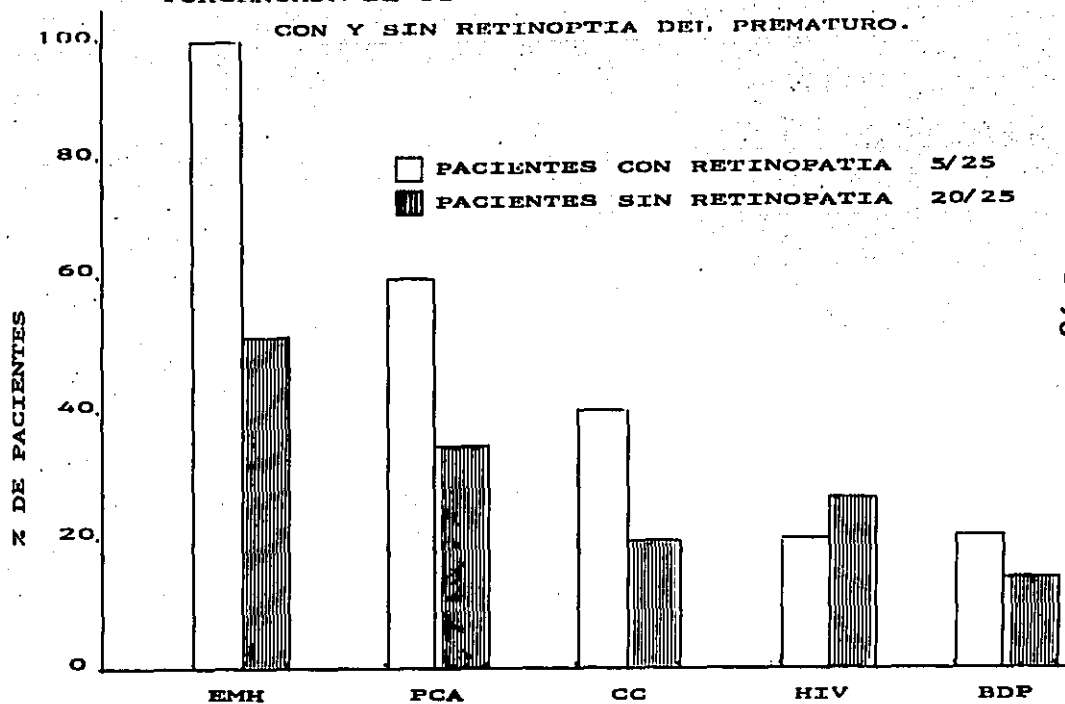


Figura 11.5



tinopatía recibieron ese apoyo por 3 a 10 días, por 0/5 de los niños con retinopatía. De 11 a 15 días la recibieron 5/20 niños sin retinopatía por 3/5 niños con retinopatía del prematuro. De 16-20 días recibieron oxígeno entre 40-80 %, 3/20 niños sin retinopatía, por 1/5 con retinopatía. Más de 21 días lo recibieron 2/20 niños sin retinopatía por 1/5 niños con retinopatía del prematuro. Se analizaron también cuantos niños en cada grupo desarrollaron en algún momento de su evolución  $PaO_2$  menor de 50 y encontramos que 19/20 niños sin retinopatía por 5/5 niños con retinopatía. Cuantos desarrollaron en algún momento de su evolución una  $PO_2$  por arriba de 80 , y encontramos que 12/20 niños sin retinopatía por 5/5 niños con retinopatía. Se vió también cuantos niños tuvieron una  $PCO_2$  por debajo de 30 en algún momento de su evolución y se encontró que 11/20 niños sin retinopatía la presentaron por 4/5 con retinopatía. Una  $PCO_2$  por arriba de 40 la presentaron 12/20 niños sin retinopatía por 4/5 niños con retinopatía. Un PH menor de 7.35 en el transcurso de su evolución lo presentaron 15/20 niños sin retinopatía por 5/5 niños con retinopatía. Un PH mayor de 7.45 los presentaron 11/20 niños sin retinopatía por 5/5 niños con retinopatía ( Fig. 11.9.).

En cuanto a determinados tratamientos recibidos que se han relacionado con la retinopatía se vió que 16/20 pacientes sin retinopatía fueron transfundidos por 5/5 niños con retinopatía. La indometacina la recibieron 7/20 niños sin retinopatía por 3/5 niños con retinopatía. La vitamina E la recibieron 12/20 niños sin retinopatía por 3/5 niños con retinopatía, no encontrándose en ningún caso los efectos colaterales asociados a ésta ( Fig. 11.6.).

Se graficaron individualmente los valores medios diarios de la  $PCO_2$ ,  $PO_2$  y PH y se analizaron con la finalidad de determinar si en los pacientes con retinopatía aguda había habido algún evento gasométrico importante, precediendo el diagnóstico de la retinopatía, no encontrándose ninguno. Al mismo tiempo se graficaron igualmente en pacientes que no la desarrollaron, y posteriormente se compararon, no encontrándose ninguna diferencia significativa. ( Fig. 11.10. y 11.11. ).

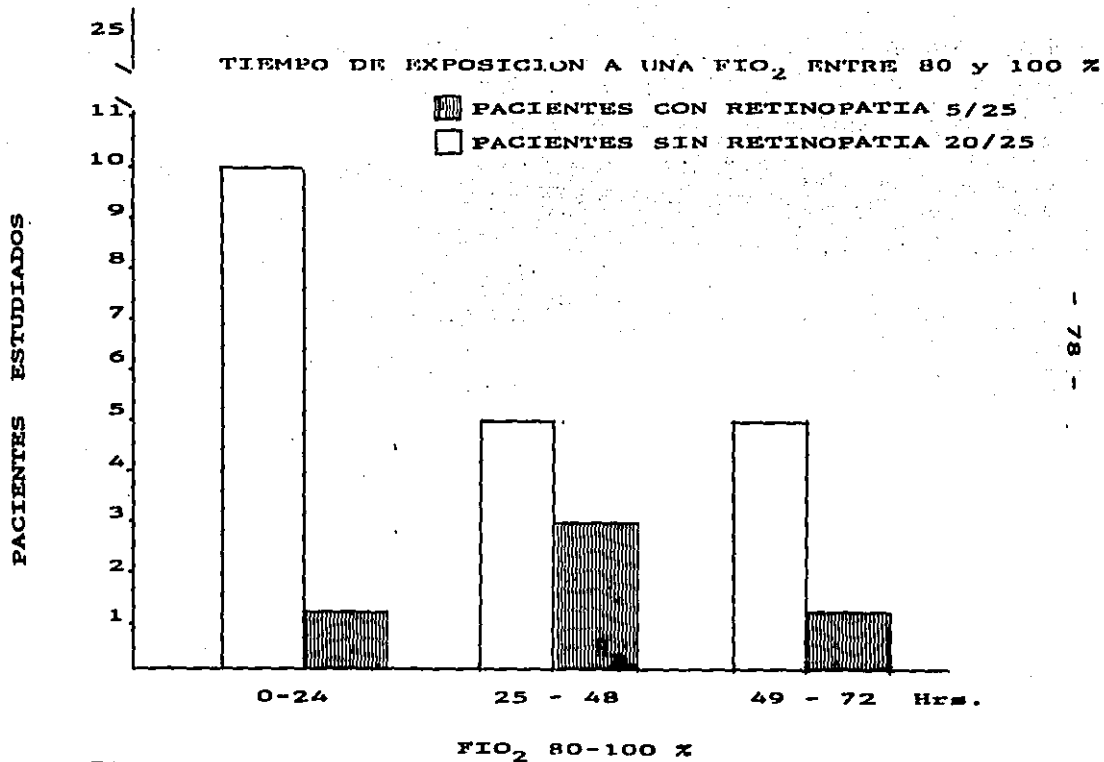
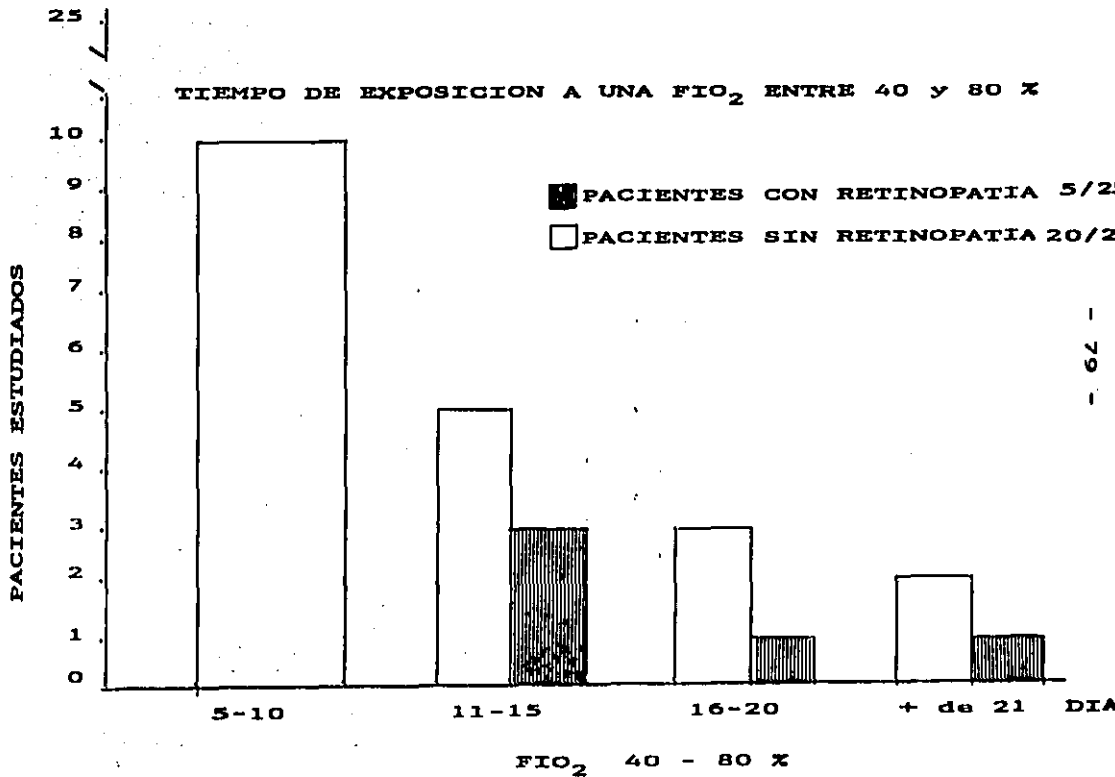


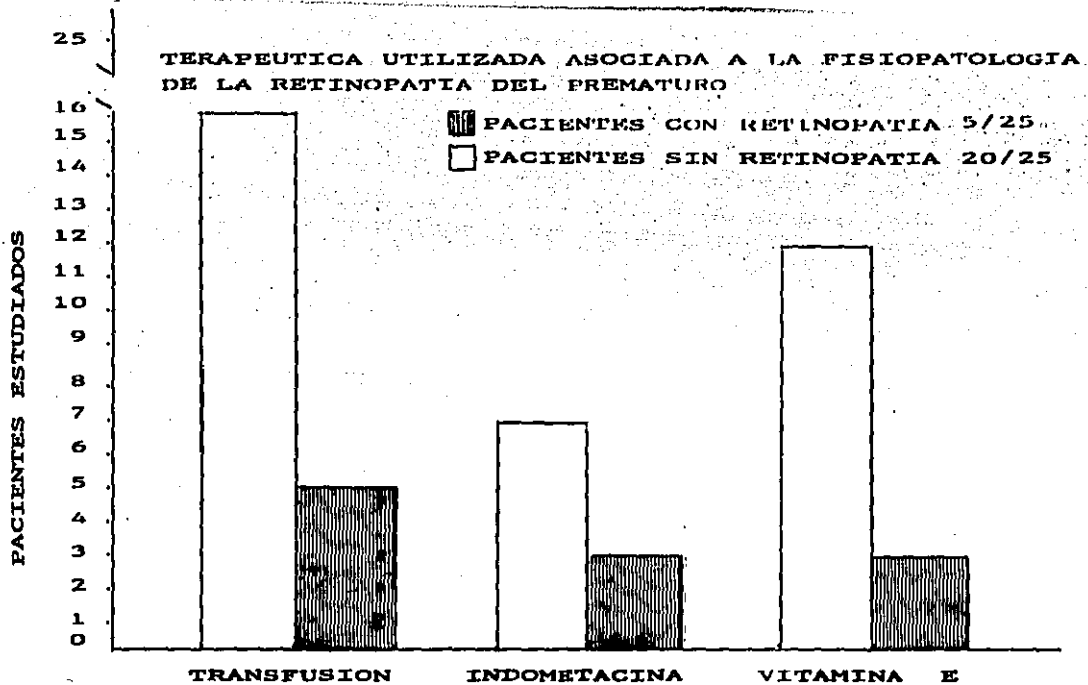
Figura 11.7

Graficado del número de horas que estuvieron expuestos los niños con retinopatía y sin retinopatía a esa  $FI_{O_2}$



**Figura 11.8**

Gráfica del número de días que estuvieron expuestos a esa FIO<sub>2</sub> los niños con retinopatía y sin retinopatía.



**Figura 11.6**

Gráfica del número de niños con retinopatía y sin retinopatía que recibieron indometacina, vitamina E o sangre.

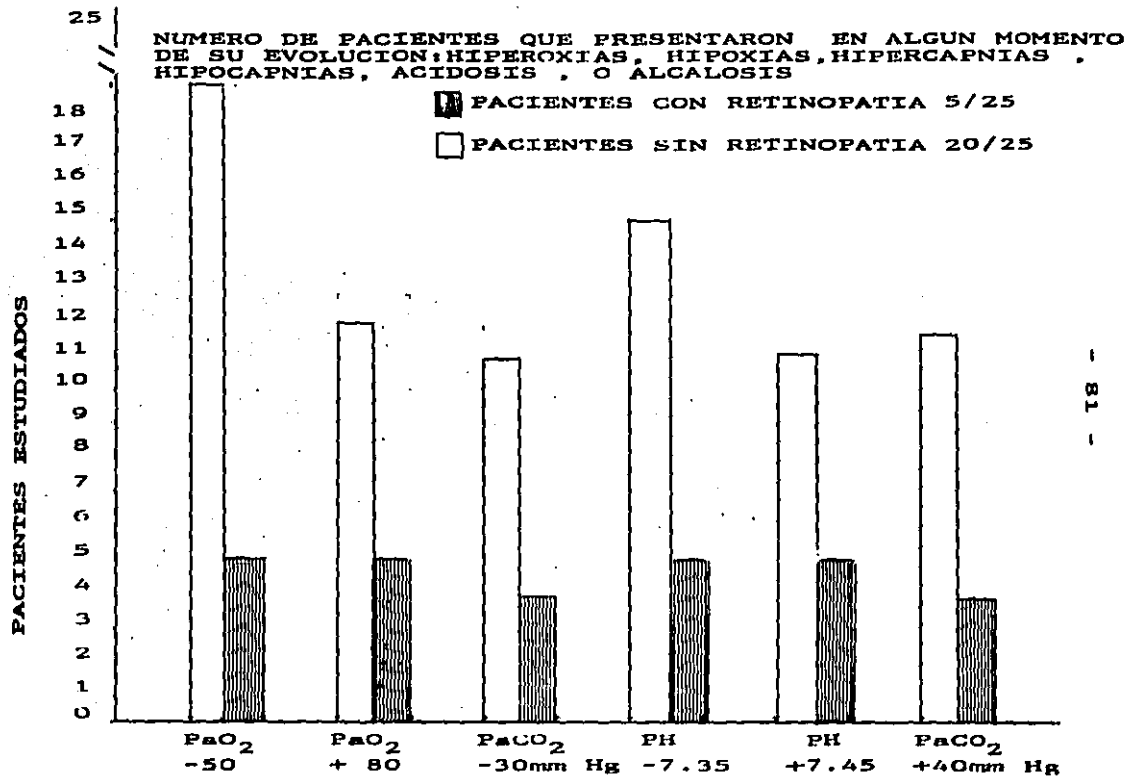


Figura 11. 9

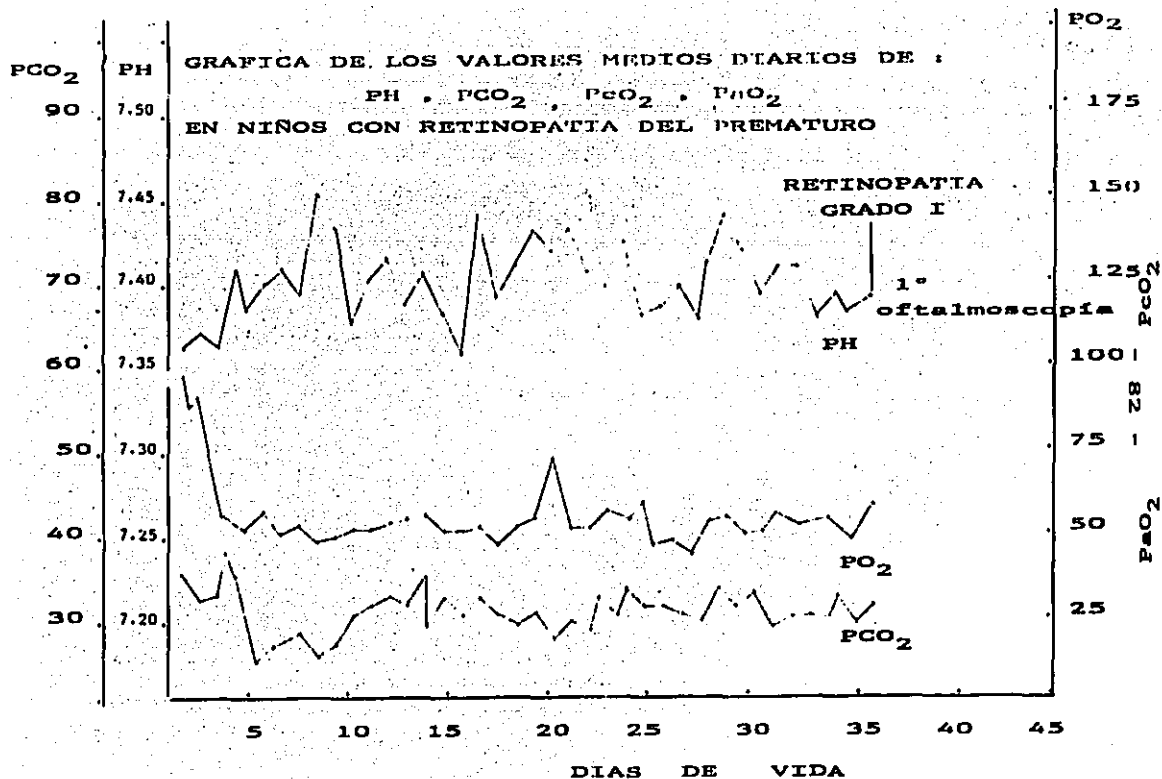


Figura 11.10

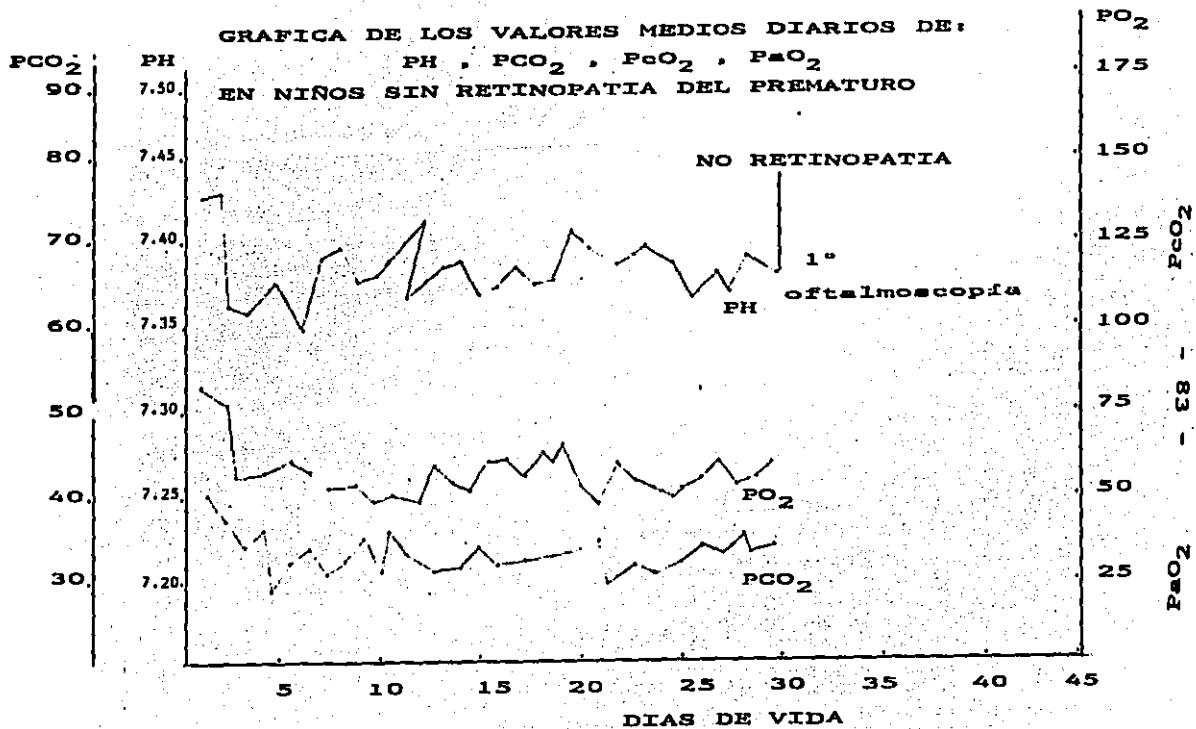


Figura 11.11

## DISCUSION

Con el incremento en la sobravida de los recién nacidos prematuros muy pequeños, se ha hecho evidente que la Retinopatía del prematuro ha vuelto a ser una de las causas de morbilidad neonatal importantes. Como respuesta a este, en muchas unidades de terapia intensiva neonatal han hecho rutinaria la exploración con oftalmoscopia indirecta antes de su alta de todos aquellos recién nacidos con un peso menor de 2000 gr, con una edad gestacional menor de 36 semanas, que hayan recibido oxígeno durante su estancia hospitalaria. Sin embargo la Retinopatía del prematuro persiste como una causa frecuente de ceguera en los niños. El bajo peso y la edad gestacional menor de 36 semanas han sido identificados como factores de riesgo para el desarrollo de la misma. Ya que mientras más inmadura es la retina mayor suceptibilidad de daño por oxígeno tiene. En niños muy inmaduros puede ser suficiente el oxígeno ambiental para provocar la retinopatía y en niños poco inmaduros, incluso en recién nacidos de término, ciertas condiciones patológicas, pueden igualmente originar lesión tisular, dado que la vascularización de la retina temporal no es aún completa. En nuestro estudio encontramos que los niños que desarrollaron la retinopatía del prematuro tuvieron un valor medio de peso y edad gestacional al nacimiento menor que los niños que no la desarrollaron. Quizá la razón de que no hayamos encontrado retinopatías agudas en estadio III, IV y V o en fase cicatrizal es que a nuestro servicio de neonatología no tiene una maternidad que lo provea de pacientes sino que es un servicio al que la llegan todos los niños referidos de hospitales periféricos, por lo que la cantidad de prematuros menores de 1000 gr que nos llegan es mucho menor que en otro tipo de servicios. El segundo factor y el más importante es el oxígeno. Desde que se puso de manifiesto la relación entre la hiperoxigenación y la aparición de la retinopatía del prematuro, se han aplicado controles más estrictos sobre la terapia con oxígeno. No obstante hay que insistir que el hecho de controlar la  $PO_2$  no previene totalmente la aparición de la retinopatía



del prematuro, incluso mediante la monitorización transcutánea de oxígeno en forma continua la incidencia de la retinopatía del prematuro en niños de menos de 1000 gr sigue siendo la misma, mejorando ligeramente en los niños mayores de 1000 gr. En nuestro estudio encontramos que efectivamente aquellos niños que requirieron una  $FIO_2$  entre 80 y 100% por más tiempo y una oxigenoterapia entre el 40 y 80 % mayor número de días durante su estancia hospitalaria fueron los que desarrollaron la retinopatía del prematuro, además de que proporcionalmente el número de picos de hiperoxia que desarrollaron en el transcurso de su evolución fué mayor en los niños que desarrollaron la retinopatía en comparación con los que no la desarrollaron.

Cuando los vasos retinianos se exponen a altas concentraciones de oxígeno se produce un vasoespasmo reflejo que protege a la retina del daño por hiperoxia. Frayser y Hickam<sub>2</sub> en 1964 demostraron que un incremento en la  $CO_2$  sanguínea podía bloquear el vasoespasmo producido por el oxígeno. Recientemente Floer y Bauer<sub>3</sub> sugirieron que un nivel elevado de  $CO_2$  en sangre, así como la utilización de indometacina bloquean este vasoespasmo protector y permiten que la retina quede expuesta a altas concentraciones de oxígeno, con la consiguiente posibilidad de daño. Por lo que en nuestro estudio analizamos y graficamos en forma individual los valores medios de  $PO_2$ ,  $PCO_2$  y PH, tratando de ver si encontrábamos esta combinación gasométrica de hiperoxia e hipercapnia en algún momento previo al diagnóstico de la retinopatía, suponiendo que el daño tisular requería de un día o más de valores gasométricos anormales para producir el daño a nivel vascular y provocar la invasión a vítreo. Sin embargo no encontramos previo al diagnóstico de la retinopatía esta combinación gasométrica y comparando las graficas de niños con retinopatía y de los que no la desarrollaron no encontramos diferencias significativas. Pudiendo ser que los cambios gasométricos en minutos u horas hacia valores anormales sean importantes en el desarrollo de la misma.

Teniendo en cuenta las curvas de disociación de la hemoglobina, se ha considerado que las transfusiones con hemoglobina del adulto, cuya curva de disociación está

a la derecha de la correspondiente a la hemoglobina fetal, podrían influir en cuanto a la incidencia de la retinopatía del prematuro. En nuestro estudio encontramos que los niños que desarrollaron la retinopatía fueron transfundidos un mayor número de veces que los que no la desarrollaron teniendo un valor medio en mililitros de sangre transfundidos del doble que los que no la desarrollaron. Hay que tener en cuenta que probablemente estos niños debido a su estado así lo requirieron y es difícil separar a cada una de las variables que intervienen en el desarrollo de la retinopatía. En cuanto a la Vitamina E no hubo ninguna diferencia significativa entre aquellos que la recibieron y los que no la recibieron en la incidencia de la misma, sin embargo lo que sí es importante señalar es que no se encontró ningún efecto colateral asociado a la administración de la misma. Es importante señalar la presencia de la retinopatía como causa de morbilidad en nuestro servicio y la importancia de la detección, seguimiento y tratamiento de nuevos casos mediante el establecimiento de la Clínica de Retinopatía del prematuro, en nuestro hospital y continuar con el estudio para que un corte posterior se analicen resultados con mayor significancia estadística.

# 12

CONCLUSIONES DEL ESTUDIO SOBRE  
LA RETINOPATIA DEL PREMATURO EN EL I.N.P.

## C O N C L U S I O N E S

1. La retinopatía del prematuro se presenta en el Servicio de Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría, en el 20% de los casos de niños con un peso menor de 1500grms, coincidiendo con los reportes de la literatura mundial. La significancia estadística en este número de niños explorados es poca sin embargo se deberá seguir con el estudio y verificar en un corte posterior si la frecuencia es la misma.
2. Es mucho más frecuente la retinopatía grado I que cualquier otra en nuestro servicio; no encontrándose hasta el momento retinopatías agudas severas o en fase cicatrizal.
3. El promedio de sangre transfundida en los niños con retinopatía fué el doble que en aquellos sin retinopatía.
4. Los niños con retinopatía tuvieron como diagnósticos asociados a su problema en orden de frecuencia: Enfermedad por membrana hialina, Prematuros, Anemia Persistencia del Conducto Arterioso, Asfixia Severa.
5. Los niños con retinopatía tuvieron un valor medio de peso y edad gestacional menor que aquellos que no la desarrollaron y una estancia hospitalaria más prolongada que los niños sin retinopatía.
6. Los niños con retinopatía estuvieron expuestos más tiempo a una  $FiO_2$  80-100% y 40-80% y en mayor porcentaje desarrollaron en algún momento de su evolución - picos de Hiperoxia e Hipercapnia que los niños sin retinopatía.

7. No se encontraron diferencias en el graficado individual de los valores medios gasométricos entre los niños con retinopatía y aquellos que no la desarrollaron. No se detectó ningún evento gasométrico importante previo como desencadenante de la retinopatía.

8. Es necesario establecer una Clínica de Retinopatía del Prematuro en el I.N.P. coordinada por los servicios de Neonatología y Oftalmología para la detección de nuevos casos, seguimiento y tratamiento de los ya detectados.

9. Es necesario establecer en forma coordinada por los dos servicios un algoritmo de manejo en base al estadio, localización y extensión de la retinopatía.

**13**

**BIBLIOGRAFIA SOBRE RETINOPATIA DEL PREMATURO**

## BIBLIOGRAFIA

1. Adamkin DH, Shott RJ, Cook LN, Nonhiperoxemic retrolental fibroplasia. *Pediatrics* 60:828-830,1977
2. Addison DJ, Font FL, Manshot WA: Proliferative retinopathy in anencephalic babies. *Am J Ophthalmol* 74: 967-976, 1972
3. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn: History of oxygen therapy and retrolental fibroplasia *Pediatrics* 57 ( Suppl): 591-642, 1976
4. Aranda JV, Clark TE, Maniello R et al: Blood Transfusions: Possible potentiating factor in retrolental fibroplasia. *Pediatr Res* 9:362,1975
5. Aranda JV, Sweet AY: Sustained Hyperoxemia without cicatricial retrolental fibroplasia. *Pediatrics* 54:434-437,1974
6. Ashton NM: Oxygen and the growth and development of retinal vessels. *Am J Ophthalmology* 62:412-435,1966
7. Bancalari E, Flynn JT,Goldberg R: Influence of continuous transcutaneous oxygen monitoring on the incidence of retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 79: 663-669,1978
8. Bauer CR, Trottier MCT, Stern L: Systemic cyclopentolate (cyclogyl) toxicity in the newborn infant. *J Pediatr* 82:501-505,1973
9. Bauer CR, Widmayer SM: A Relationship between PaCO<sub>2</sub> and retrolental fibroplasia ( RLF). *Pediatr Res* 15: 649, 1981
10. Borromeo-McGrail V, Bordiuk JH, Keitel H: Systemic hypertension following ocular administration of 10% phenylephrine in the neonate. *Pediatrics* 51: 1032-1036, 1973
11. Brown DR, Milley JR, Repipi U et al: Retinopathy of Prematurity: Risk factors in a five year cohort of critically ill premature neonates. *Am J Dis Child* 141:154-60, 1987
12. Campbell K: Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia: A clinical approach. *Med J Aust* 2:48-50, 1951
13. Clark C, Gibbs JH, Maniello R et al: Blood transfusions: A possible risk factor in retrolental fibroplasia. *Acta Pediatr Scand* 70: 535-543, 1971
14. Committee on Classification of Retinopathy of Prematurity: An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 102:1130-1134, 1984
15. Committee on Classification of the Late Stages of ROP: An international classification of retinopathy of prematurity II: The classification of retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 105:906-912,1987
16. Cross KW: Cost of preventing retrolental fibroplasia?, *Lancet* 2:954-956, 1973

17. Finer MN, Schindler RE, Grant G et al: Effect of intramuscular vitamin E on the frequency and severity of retrolental fibroplasia: A controlled trial *Lancet* 1:1087,1982
18. Flowers R, Blake DA, Waser SD: Retrolental fibroplasia: Evidence for a role of the prostaglandin cascade in the pathogenesis of oxygen-induced retinopathy in the newborn beagle. *Pediatr Res* 15:1293-1302,1982
19. Flynn JC, Cassady J, Essner D: Fluorescein angiogram in retrolental fibroplasia Experience from 1969-1971. *Ophthalmology* 86:1700-1723,1979
20. Flynn JT, O'Grady GE, Herrera J et al: Retrolental Fibroplasia: I. Clinical observations. *Arch Ophthalmol* 95:217-223,1977
21. Flynn JT, Bancalari E, Bavoil R et al: Retinopathy of prematurity: A randomized prospective trial of transcutaneous oxygen monitoring. *Ophthalmology* 94:630 - 637, 1987
22. Flynn JT, Bancalari E, Bavoil R et al: Retinopathy of prematurity: Diagnosis severity and natural history. *Ophthalmology* 94:620-629,1987
23. Flynn JT., Bancalari E, Gillings D et al, Retinopathy of prematurity: the relationship between transcutaneously monitored levels of oxygen and the incidence and severity of retinopathy of prematurity, *N Engl J Med* 307,1342-1349 1988
24. Glass P, Avery GB, Silva Subramanian KN: Effect of bright light in the hospital nursery on the incidence of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 333:401-404 1985
25. Gola GA, Henderson D et al: Vitamin E effect questioned. *Pediatrics* 73:734 , 1984
26. Hickam JB, Fraser R: Studies on the retinal circulation in man: Observations on vessel diameter, arteriovenous oxygen difference and mean circulation time. *Circulation* 33:302-316,1966
27. Hittner HM, Godio LB, Rudolph AJ et al: Retrolental fibroplasia: Efficacy of Vitamin E in a double blind clinical study of pre-term infants. *N. Engl J Med* 305:1365-1371,1981
28. Hittner HM, Godio LB, Speer ME, et al: Retrolental fibroplasia: Further clinical evidence and ultrastructural support for efficacy of vitamin E in the pre-term infant. *Pediatrics* 71:423-432,1983
29. Johnson L, Bowen FW, Abbassi S et al: Relationship of prolonged pharmacologic serum levels of vitamin E to incidence of sepsis and necrotizing enterocolitis in infants with weight 1550 grms or less. *Pediatrics* 4:619-638,1985
30. Johnson LH, Schaffer D, Goldstein DE: influence of vitamin E treatment and adult blood transfusion on mena severity of retrolental fibroplasia in premature infants *Pediatr Res* 11:534,1971
31. Kalina RE, Ophthalmologic examination of children of low birthweight. *Am J Ophthalmol* 67:134-136,1962



32. Kalina RE, Hodson WA, Morgan BC: Retrolental fibroplasia in a Cyanotic infant. *Pediatrics* 50:765-768,1972
33. Kalina RE, Karr DJ: Retrolental Fibroplasia: Experience over two decades in one institution. *Ophthalmology* 81:91-95, 1982
34. Kingham JD: Acute retrolental fibroplasia. *Arch Ophthalmol* 95:39-47,1977
35. Kingham JD: Acute retrolental fibroplasia II. Treatment by cryosurgery. *Arch Ophthalmol* 96:2044-2043,1978
36. Kinsey Va, Kalina RE et al: PO<sub>2</sub> levels and retrolental fibroplasia and the use of oxygen. *Pediatrics* 60:665-668,1977
37. Kushner BJ, Essner D et al. Retrolental Fibroplasia, II. Pathological correlation. *Arch Ophthalmol* 95:29-38,1977
38. Mc Cormick AQ : Retinopathy Prematurity: Current problems. *Pediatrics* 71:1-28 1977
39. Palmer EA, Phelps D.: Multicenter trial cryotherapy for retinopathy of prematurity. *Pediatric* 77:428-429,1986
40. Patz A: Retrolental Fibroplasia ( retinopathy of prematurity). *Am J Ophthalmol* 94:552-554,1983
41. Phelps D: Retinopathy of prematurity: An estimate of vision loss in the United States in 1979. *Pediatrics* 67:924-926,1981
42. Phelps D: Vitamin E and retrolental fibroplasia in 1982. *Pediatrics* 70: 420-424,1982
43. Phelps D, Rosenbaum AL: Vitamin E protection in experimental retrolental fibroplasia in kittens *Pediatr Res* 24:194-198,1976
44. Phelps DL, Rosenbaum A, Isenberg S et al: Tocopherol efficacy and safety for preventing retinopathy of prematurity: A randomized, controlled double-masked trial. *Pediatrics* 79:489-500,1987
45. Reese AB, KING M, Owenas WC: Classification of retrolental fibroplasia. *Am J Ophthalmol* 38:1333-1335,1953
46. Silverman WA: RETinopathy of prematurity: Oxygen dogma challenged. *Arch Dis Child* 57:731-733,1982
47. Terry TL: Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. *Am J Ophthalmol* 25:203-204,1942.
48. Gil, Gibernau J.J, El Fondo de Ojo en el Niño, Expax, Iera edición, Barcelona 1982.
49. Foos, Robert, Roy H.R., Respirator REtina. *Arch. Opth.* 102; 296-303,1984.
50. Kushner, B.J., Strabismus and Amblyopia associated with regressed retinopathy *Arch. Ophth.*, 100; 256-261, 1982.
51. Broner L.B., Rogers G., The efficacy of Vitamins E in Retinopathy of Prematurity *Journal of pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 23 (3), 132-135, 1986.

52. Machmer Robert, Closed vitrectomy for severe retrolental fibroplasia in the infant., *Ophthalmology* 90 ( 3); 436-441, 1983.