



Universidad Nacional Autónoma de México
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”
ISSSTE**

“Epidemiología de la Retinopatía del Prematuro y respuesta al tratamiento protocolizado, durante los últimos 5 años en una Institución Médica de Tercer Nivel.”

Número de registro: 292.2017

**Tesis de posgrado, que para obtener el título de médico especialista en
NEONATOLOGÍA**

Presenta:

DRA. MARÍA ALEJANDRA VALDÉS FIGUEROA

Asesor de tesis:

DR. MANUEL CÁZAREZ ORTÍZ

Ciudad de México, Noviembre de 2017



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.

Dra. Aura A. Erazo Valle Solís

Subdirectora de Enseñanza e Investigación del CMN "20 de Noviembre"

Dr. Manuel Cázarez Ortíz
Profesor Titular

Dr. Manuel Cázarez Ortíz
Asesor

Dra. María Alejandra Valdés Figueroa

Médico Residente

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
ABSTRACT.....	6
INTRODUCCIÓN.....	8
OBJETIVOS.....	24
MATERIAL Y MÉTODOS.....	24
RESULTADOS.....	25
DISCUSIÓN.....	31
CONCLUSIONES	32
BIBLIOGRAFÍA.....	34

RESUMEN

La Retinopatía del Prematuro es una alteración proliferativa de los vasos sanguíneos de la retina que afecta especialmente al recién nacido prematuro de peso muy bajo (< 1,500 g) y de acuerdo con su gravedad puede provocar daño visual severo. Consiste en una interrupción de la vasculogénesis, cuyos cambios básicos son la isquemia local, angiogénesis y la inducción de neo-vascularización. Esta neo-vascularización se presenta entre la retina vascular y a vascular que potencialmente puede provocar ceguera.

Objetivo general

Conocer los aspectos epidemiológicos de la Retinopatía del Prematuro y la respuesta a la terapia empleada en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” en los pacientes con ROP.

Material y métodos

La presente investigación es un estudio transversal en el cual la población estuvo conformada por los recién nacidos prematuros, nacidos y hospitalizados a cargo del servicio de Neonatología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” en el periodo que comprendió de enero de 2007 a diciembre 2016 .

Se incluyó a los pacientes que cumplieron los siguientes criterios:

Recién nacidos prematuros, nacidos y estado hospitalizados en el área de terapia intensiva neonatal, valorados por Oftalmología, con diagnóstico de Retinopatía del Prematuro que recibieron tratamiento.

Resultados

Se encontraron a 19 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión de los cuales el (73.7%) eran mujeres y (26.3%) hombres, todos con edad gestacional al nacimiento menor a las 37 semanas, encontrándose, 6 pacientes con edad al nacimiento menor de 28 semanas, 11 entre 28 a 31.6 sdg y 2 mayores de 32 semanas de gestación, el peso al nacimiento osciló entre 540 a 1470 gr. El grueso de la población revisada fue valorada por el servicio de Oftalmología entre las 30 a 34 semanas de edad gestacional corregida.

Dentro de las causas que produjeron el nacimiento pretérmino se encontraron:

Ruptura prematura de membranas 52.6%, preeclampsia 15%, sufrimiento fetal, placenta previa, desprendimiento prematuro de placenta e insuficiencia cervical éstas últimas cuatro con un 5.2%. Todos los pacientes que integraron la muestra estuvieron expuestos a oxígeno mediante ventilación mecánica.

El promedio de días entre el diagnóstico y la aplicación de antiangiogénico fue de 3.6 días y de láser diodo de 4.6 días. El 100% de la población presentó remisión de la retinopatía posterior al tratamiento y ningún paciente requirió manejo quirúrgico.

Conclusiones

En primer término se identificó que existe una mayor prevalencia a la ROP en pacientes del sexo femenino.

Pudo observarse que la edad gestacional al nacimiento guarda una relación inversamente proporcional a la presentación de retinopatía del prematuro, es decir: a mayor edad gestacional, menos prevalencia de la enfermedad, esto asociado a factores como las hospitalizaciones prolongadas y la ventilación mecánica. Al analizar la variable del peso, los pacientes que integraron la muestra presentaron pesos menores a 1500 gr encontrándose dentro del grupo de mayor riesgo de presentar Retinopatía del Prematuro

Un aspecto preponderante en el estudio fue el papel fundamental que el tamizaje de los pacientes con riesgo juega en la prevención de estadíos avanzados de la ROP.

ABSTRACT

Retinopathy of Prematurity is a proliferative alteration of the blood vessels of the retina that especially affects the premature infant of very low weight (<1,500 g) and according to its severity can cause severe visual damage. It consists of an interruption of vasculogenesis, whose basic changes are local ischemia, angiogenesis and induction of neo-vascularization. This neo-vascularization occurs between the vascular and vascular retina that can potentially cause blindness.

General objective

To know the epidemiological aspects of Retinopathy of Prematurity and the response to the therapy used in the National Medical Center November 20 in patients with ROP.

Methods

The present investigation is a cross - sectional study in which the population was composed of the preterm infants born and hospitalized in charge of the Neonatology service of the National Medical Center November 20 in the period from January 2007 to December 2016.

Patients who met the following criteria were included:

Preterm newborns, born and hospitalized in the area of neonatal intensive care, evaluated by Ophthalmology, with diagnosis of Retinopathy of the Premature that received treatment.

Results

We found 19 patients who met the inclusion criteria, of which (73.7%) were women and (26.3%) men, all with gestational age at birth less than 37 weeks, with 6 patients with a lower birth age 28 weeks, 11 between 28 and 31.6 sdg and 2 greater than 32 weeks of gestation, birth weight ranged from 540 to 1470 g. The bulk of the reviewed population was assessed by the Ophthalmology service between 30 to 34 weeks corrected gestational age.

Among the causes that produced the preterm birth were:

Premature rupture of membranes 52.6%, preeclampsia 15%, fetal distress, placenta previa, premature placental abruption and cervical insufficiency are the last four with a 5.2%. All patients included in the sample were exposed to oxygen by mechanical ventilation.

The mean number of days between diagnosis and antiangiogenic application was 3.6 days and laser diode was 4.6 days. 100% of the population presented remission of retinopathy after treatment and no patient required surgical management.

Conclusions

First, it was identified that there is a higher prevalence of ROP in female patients.

It was observed that the gestational age at birth is inversely proportional to the presentation of retinopathy of prematurity, that is to say, at a higher gestational age, less prevalence of the disease, associated to factors such as prolonged hospitalizations and mechanical ventilation. When analyzing the weight variable, the patients included in the sample had weights less than 1500 g and were among the group at greatest risk of presenting Retinopathy of Prematurity

A preponderant aspect in the study was the fundamental role that the screening of patients with risk plays in the prevention of advanced stages of ROP.

INTRODUCCIÓN

RETINOPATÍA DEL PREMATURO

Definición

La Retinopatía del Prematuro es una alteración proliferativa de los vasos sanguíneos de la retina que afecta especialmente al recién nacido prematuro de peso muy bajo (< 1,500 g) y de acuerdo con su gravedad puede provocar daño visual severo. Consiste en una interrupción de la vasculogénesis, cuyos cambios básicos son la isquemia local, angiogénesis y la inducción de neo-vascularización. Esta neovascularización se presenta entre la retina vascular y avascular que potencialmente puede provocar ceguera.

Factores de riesgo

Entre los factores de riesgo conocidos para el desarrollo de retinopatía del prematuro se encuentran: el oxígeno suplementario, las transfusiones sanguíneas, choque, paro cardiorrespiratorio, sepsis, persistencia del conducto arterioso, hemorragias intraventriculares, enterocolitis necrosante, barotrauma y atelectasias pulmonares.

Otros factores asociados son cirugía mayor bajo anestesia general, presión arterial del bióxido de carbono (PaCO₂), candidiasis, hiperbilirrubinemia, concepción asistida y pérdidas sanguíneas antes del nacimiento.

Los factores farmacológicos asociados incluyen el uso de esteroides, surfactante, indometacina, xantinas y dopamina. 1

Antecedentes

Orozco y cols. en el año 2011 publicaron un estudio cuyo objetivo general era evaluar la eficacia de la terapia combinada láser-ranibizumab en pacientes prematuros con enfermedad umbral, preumbral y “plus”, así como alteraciones en el desarrollo infantil. Se trató de un estudio prospectivo, experimental, longitudinal y abierto en niños prematuros menores de 32 semanas de gestación o menores de 1500 g con retinopatía en estadios umbral, preumbral o “plus”. Contó con un coeficiente de correlación entre la severidad de la retinopatía del prematuro con las semanas de gestación al nacer de 0.07, y con el bajo peso al nacer de -0.13 . La transformación a Fisher demostró que fue de 0.001 para semanas de gestación y de 2.5 para la variable de bajo peso al nacer, lo que determinó estadísticamente una mayor relación entre la severidad de la enfermedad retiniana y las semanas de gestación al nacer. Demostró una posibilidad de desarrollar una enfermedad umbral a preumbral en prematuros de 29.4 semanas de gestación o un peso de 1204 gr. 2

Darius, et al. en el año 2011 realizaron un estudio prospectivo multicéntrico randomizado donde analizaron a los pacientes que recibieron bevacizumab vs fotocoagulación con láser convencional de diodo, incluyeron a pacientes de 1500 gr o menores de 30 semanas de gestación con estadio 3 ROP o zona II con patología posterior en ambos ojos. Dando las siguientes conclusiones:

Bevacizumab es superior para tratamiento en zona I estadio 2.

La vascularización retiniana periférica continúa de manera normal en los pacientes tratados con bevacizumab . 3

Mintz Hittner, et al. en 2008 realizaron una serie de casos retrospectiva no comparativa de retinopatía del prematuro estadio 3 zona I o enfermedad posterior zona II tratada con inyecciones bilaterales de bevacizumab, se incluyeron a 11 recién nacidos prematuros entre 515 a 1015 gr con edades de gestación entre 23 a 28 semanas, quienes recibieron inyecciones intravítreas de antiangiogénico a quienes nunca se les aplicó terapia con láser teniendo como resultado 22 ojos

tratados de manera satisfactoria sin complicaciones, concluyendo al tratamiento antiangiogénico eficaz y seguro. 4

A su vez, Quinrui Hui, et al. realizaron un estudio cuyo objetivo fue determinar la prevalencia y los factores de riesgo asociados a la recurrencia de retinopatía del prematuro en zona II estadio 3 después del tratamiento con ranibizumab, estudio retrospectivo no randomizado, no controlado. Se estudió a 42 pacientes con ROP estadio 3 zona II con enfermedad plus y que recibieron inyección intravítrea con ranibizumab 11 de los 42 pacientes 26.2% presentaron recurrencia de la ROP posterior al tratamiento inicial.

En un análisis con una variable la hemorragia pre-retinial antes del tratamiento fue significativamente diferente entre dos grupos ($P=0000$), en un análisis de multivariantes se encontró a la hemorragia prerretinial posterior al tratamiento como el único factor asociado a la recurrencia de ROP ($P=0004$). 5

Historia

La ROP fue reportada por primera vez en 1942 por Terry quien publicó una descripción de los hallazgos histológicos de lo que ahora se considera la enfermedad terminal cicatricial llamada en ese entonces “fibroplasia retrolenticular”.

Por su parte, Owens y Owens demostraron el desarrollo de ROP después del nacimiento en bebés que tenían un fondo de ojo normal al nacimiento. La ROP posteriormente se convirtió en la principal causa de ceguera en los niños en los Estados Unidos y una epidemia similar de ROP se observó en algunos países de Europa durante los años cuarentas y cincuentas.

A su vez, Campbell sugirió que la aparición de esta condición podría estar asociada a la introducción de la terapia de oxígeno en las unidades de niños prematuros y después, estudios clínicos y experimentales apoyaron el concepto de un efecto tóxico del oxígeno en la vasculatura de la retina inmadura.1

Epidemiología

El grupo de recién nacidos con prematurez extrema desarrollan algún grado de retinopatía, en niños menores de 1,250gr las incidencias se reportan entre el 66 y el 68%.

Existe una relación inversamente proporcional entre el desarrollo de retinopatía, la prematurez y el peso al nacimiento.

En los países con alto nivel de desarrollo el riesgo de presentar retinopatía del prematuro ha cambiado, estos cambios se atribuyen a un conocimiento de los factores de riesgo y patogénesis disminuyendo los agentes agravantes y mejorando la atención neonatal. Entre las mejoras que se han llevado a cabo destacan el uso conservador de oxígeno, el seguimiento minucioso de los niveles de oxígeno en la sangre, la monitorización continua de las saturaciones de oxígeno en los pacientes con oxígeno suplementario.

Se estima que dos tercios de los 50,000 niños reportados con ceguera por ROP en todo el mundo viven en América Latina, esto asociado al aumento en las tasas de natalidad y de partos prematuros, el déficit de recursos para el cuidado del recién nacido prematuro, la falta de conciencia del personal calificado y las limitaciones financieras que no permiten que existan programas de detección y tratamiento oportunos de la ROP en las unidades de cuidado intensivo.

Retinopatía del prematuro en México

En el año 2011 se realizó una encuesta en nuestro país por parte del grupo ROP México obteniéndose información de 14 estados de la república mexicana con un total de 79 unidades públicas para atención de los recién nacidos. En el 53% de dichas unidades se realizan programas de detección de ROP y en el 44% se otorga

tratamiento protocolizada del ROP. El tipo de tratamiento empleado para ROP fue láser en el 20%, el tratamiento combinado de láser con algún antiangiogénico en 60% y el uso de antiangiogénico como tratamiento único en 20% de las unidades.

En el año 2011 debido a la relevancia de la ROP, la Secretaría de Salud a través del Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva incorporó el tema de diagnóstico y tratamiento de ROP dentro de las modificaciones que se llevaron a cabo en la Norma Oficial Mexicana 034. 1

Fisiopatología

Desarrollo vascular normal de la retina.

Hasta el cuarto mes de gestación la retina permanece avascular, las células mesenquimales primitivas cercanas a la retina hialoidea invaden la capa de fibras nerviosas; es en la semana 14 cuando los primeros vasos retinianos aparecen como cordones endoteliales a partir de la cabeza del nervio óptico para formar un sistema arterial central primitivo.

Entre las semanas 16 a 18 los vasos forman un lumen que se extiende a partir del disco óptico y migra hasta llegar a la ora serrata nasal a las 36 semanas de gestación y a la ora serrata temporal entre la semana 39 y 42, esto es hasta dos semanas posteriores al nacimiento.

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

El desarrollo vascular consiste en la formación de vasos ya sea por vasculogénesis o angiogénesis remodelación vascular o maduración de los vasos. El desarrollo vascular retiniano mediado por angiogénesis es el responsable de la porción periférica de la retina capilar interna así como de todos los elementos de la vasculatura externa y de los vasos perifoveales.

La angiogénesis está mediada por la hipoxia tisular relativa durante la vida fetal.

La vasculogénesis o primera fase se caracteriza por la formación “de novo” de los vasos sanguíneos a partir de células precursoras endoteliales dentro de la retina central, mientras que la segunda fase o angiogénesis se caracteriza por el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos que brotan de los vasos sanguíneos existentes.⁶

Existe evidencia que sugiere que la formación de vasos es secundaria a la respuesta de la hipoxia fisiológica mediada por el Factor de Crecimiento Vascular Endotelial expresado por la neuroglia: está fuertemente asociada con la formación vascular durante el desarrollo retiniano y es inhibido por hiperoxia. En la actualidad, diversos estudios refieren que el proceso de vascularización es mediado por el FCVE.

La angiogénesis es la única vía de formación de vasos en las regiones del haz papilo-macular y perifoveolar, son áreas de células ganglionares con alta demanda metabólica. Así mismo es responsable de la propagación de la vasculatura periférica después de la semana 21 de gestación y sigue al gradiente del centro a la periferia de madurez de las células ganglionares. El factor de crecimiento vascular endotelial se expresa en estos dos momentos del angiogénesis.

La ROP se define como una enfermedad de dos etapas:

La primera comienza con la interrupción del desarrollo de la retina normal en el neonato prematuro y está asociada con la pérdida de factores normalmente provistos por la madre en el útero. La fase I es también precipitada por la aparición de factores en el ambiente extrauterino, principalmente el oxígeno que está por arriba de los niveles intrauterinos, el rango normal de la saturación arterial de oxígeno en el feto se encuentra entre el 30-70%, acompañada por una disminución repentina de factor de crecimiento similar a la insulina IGF 1 y CEGF. Smith observó la importancia de IGF 1 durante el desarrollo de las dos fases, por lo que en 2004

sugirió que la administración de IGF1 dentro de la primera etapa de la retinopatía podría inhibir la progresión de la segunda.

Conforme la retina madura después del nacimiento, aumentan sus requerimientos metabólicos y la retina avascular se convierte en hipóxica llevando así a la fase II de la enfermedad. La segunda fase de la retinopatía del prematuro comienza entre la semana 32 a 34 de gestación.⁶

La hipoxia de la fase II lleva a un rápido aumento de los factores de crecimiento inducidos por hipoxia que estuvieron suprimidos en la fase I, y esto lleva a la neovascularización. Los factores maternos ausentes pueden aumentar ligeramente si el hígado fetal y otros órganos que los producen han madurado suficientemente, pero siempre son menores a los niveles in útero.

La obliteración vascular que se produce secundaria a la estimulación hipóxica regulada por la VEGF y el uso de eritropoyetina estimulan la neovascularización.

La neovascularización y fibrosis cicatricial son responsables del desprendimiento de la retina, por consiguiente, de la ceguera.

Factor de crecimiento vascular endotelial

Es una proteína que aumenta en los fluidos oculares de pacientes con neovascularización retiniana incluida la retinopatía del prematuro. El Ácido Ribonucléico mensajero de FCVE ha sido detectado en la retina avascular de niños con ROP estadio 3. ⁶

El oxígeno suplementario en niños prematuros interfiere con el desarrollo vascular normal mediado por FCVE. En la fase I de ROP, la hiperoxia suprime la expresión del FCVE lo que lleva a la detención del crecimiento vascular y a la regresión al menos parcial de los vasos ya formados. La vaso-obliteración inducida por hiperoxia

es causada por apoptosis de las células endoteliales vasculares. En la fase II, ante la demanda acelerada de oxígeno por la retina avascular periférica hipóxica, la expresión del FCVE aumenta en los astrocitos y las células de Müller y esto conlleva a la neo-vascularización patológica.

Eritropoyetina (EPO)

La EPO estimula la eritropoyesis en la médula ósea favoreciendo la proliferación y la diferenciación de los precursores eritroides, la inhibición de la apoptosis en las células vasculares y las neuronas, y la regulación de la angiogénesis.⁷

La expresión de la EPO depende de la saturación de oxígeno, muy similar al FCVE, y ambos están regulados por el factor inducible por la hipoxia. La EPO es necesaria para el desarrollo de la retina. La adición de EPO puede aumentar el nivel umbral de factores angiogénicos que conduzca a una vascularización anormal y aparición de ROP. La administración de la EPO es crítica, ya que parece tener un papel protector durante la fase 1 de la ROP, mientras que puede exacerbar la neo-vascularización si se administra durante la fase proliferativa de la enfermedad. ¹

Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1)

El IGF 1 es esencial para el desarrollo vascular normal de la retina, la falta de IGF 1 se asocia con la falta de crecimiento vascular que sienta las bases para la posterior neo-vascularización impulsada por hipoxia. Los niveles bajos de IGF 1 contribuyen al desarrollo de la fase I de ROP porque altera la supervivencia de las células vasculares endoteliales. Los niveles séricos promedio de IGF-1 en niños prematuros están inversamente relacionados con la severidad de la ROP. Bajos niveles postnatales de IGF 1 en suero de niños prematuros son un factor de riesgo determinante para ROP al igual que la edad gestacional y el bajo peso al nacimiento.⁸

Ácidos grasos poliinsaturados

Los ácidos grasos omega 3 y omega 6 influyen significativamente en el crecimiento y patología vascular. El omega 3, a través de metabolitos bioactivos reduce la neovascularización patológica mediante una mayor regeneración de los vasos después de la pérdida y lesión vascular, mejorando la recuperación de la fase I de ROP, así como inhibiendo directamente la proliferación neo-vascular en la fase II. 1

Clasificación:

En el año 2003 se llevó a cabo la clasificación internacional de la ROP y fue publicada en 2005 basada en lo siguiente:

Localización de la retina involucrada por zonas.

La extensión de la enfermedad que es registrada como horas de un reloj o un sector de 30 grados.

El estadio o severidad de la retinopatía en la unión de la retina vascular y avascular.

La presencia o ausencia de dilatación y tortuosidad.

Para realizar el diagnóstico se deberá examinar a todos los recién nacidos prematuros a las 31 semanas de edad gestacional corregida o a las 4 semanas de edad cronológica cualquiera de ellas que ocurra primero.

La revisión de retina se deberá realizar por un oftalmólogo capacitado, deberá explorarse en el área donde se encuentre el paciente al momento que le corresponda la primera revisión; previa dilatación pupilar amplia y con blefaróstato e identador escleral neonatal por medio de un oftalmoscopio binocular indirecto y una lente convergente esférica. Se debe visualizar toda la retina

Dilatación pupilar con tropicamida 2.5% en gotas oftálmicas, aplicar 2 o 3 gotas 1 hora antes del

examen de fondo de ojo.

Material necesario para el examen clínico de fondo de ojo:

- Personal médico especializado (oftalmólogo y neonatólogo o pediatra) con experiencia.
- Blefarostato pediátrico.
- Depresor escleral.
- Oftalmoscopio binocular indirecto.
- Lupa esférica

Monitor de oximetría de pulso, frecuencia cardíaca y tensión arterial para vigilancia continua de signos vitales.

Localización de lesiones en la retina

I Lesiones por inmadurez retiniana muy cercanas al nervio óptico y mácula, enfermedad con riesgo muy elevado de ocasionar ceguera, requiere de láser o crioterapia en el área avascular antes de las 72 horas de establecido el diagnóstico.

II Lesiones por inmadurez retiniana cercanas al nervio óptico y mácula, enfermedad con alto a mediano riesgo de ocasionar ceguera. Requieren de vigilancia cada 3 a 7 días hasta resolución, en caso de progresión se debe brindar tratamiento antes de las 72 horas.

III Lesiones por inmadurez retiniana lejanas del nervio óptico y mácula, enfermedad con bajo o nulo riesgo de ocasionar ceguera, requieren de vigilancia semanal a quincenal hasta su resolución.

Zona I: Se trata de un área circular cuyo radio es el doble de la distancia que existe entre el nervio óptico y la papila-fovea. Cuando se coloca una lupa de 28 dioptrías en el borde nasal de la papila, el campo que se observa corresponde a esta zona.

Se trata de una zona de evolución rápida por lo que cualquier alteración vascular en esta zona puede ser muy grave.

Zona II o Retina Periférica: el radio que la determina va desde donde termina la zona I hasta la ora serrata (límite periférico de la retina en el ojo) del lado nasal.

Zona III: Zona residual ubicada en la retina temporal que se encuentra entre el círculo exterior de la zona II y ora serrata. Tiene forma de media luna y es mucho muy raro que se convierta en enfermedad agresiva. Debe evaluarse cada dos semanas.

Estadio I: Línea de demarcación.

Estructura lineal plana con bordes bien definidos, sin sobre-elevación que separa la retina posterior vascularizada de la retina anterior no vascularizada. Generalmente se resuelve sin dejar secuelas aunque en algunas ocasiones puede evolucionar a Estadio II.

Estadio II: Cresta o muralla.

La cresta se forma en el borde de la línea de demarcación al ensancharse y elevarse de la zona avascular, involucran sin dejar secuelas y en ocasiones evoluciona a estadio III.

Estadio III: Proliferación fibrovascular extra retiniana.

Existe neo-vascularización desde el borde posterior de la cresta hacia el vítreo. También se observan vasos terminales en abanico, ovillos vasculares y hemorragias perilesionales. Se subdivide en leve, moderada y grave dependiendo de la extensión del tejido fibrovascular extrarretiniano en usos horarios. Sin tratamiento, el 50% de los pacientes que presentan esta anomalía progresan a desprendimiento de retina.

Estadio IV: Desprendimiento parcial de retina periférica.

Caracterizado por presentar desprendimiento de retina parcial al inicio de la cordillera. La retina es traccionada anteriormente hacia el vítreo por la zona fibrovascular.

IV a: El desprendimiento no involucra la zona macular o fovea.

IV b: El desprendimiento involucra la mácula o fovea.

Estadio V: Desprendimiento total de retina.

Este estadio representa un desprendimiento de retina total en forma de túnel abierto o cerrado.

Enfermedad Umbral: hay un 50% de probabilidad de ceguera por progresión de la retinopatía del prematuro (ROP). Clínicamente se define por la presencia de 5 horas continuas u 8 horas acumuladas de etapa 3 +.

Enfermedad Plus: Se define como la presencia de tortuosidad arteriolar e ingurgitación venosa en el polo posterior, que puede acompañarse de ingurgitación vascular en iris, rigidez vascular y turbidez vítrea. La presencia de enfermedad Plus es indicativa de tratamiento urgente.

La Enfermedad Pre-plus se define como aquellas alteraciones vasculares en el polo posterior que son insuficientes para diagnosticar Enfermedad Plus.¹

Enfermedad agresiva posterior

Patología poco frecuente, se presenta en pacientes de muy bajo peso al nacimiento y se describe como ROP-AP, caracterizada por presentar dilatación e ingurgitación importantes tanto de arterias como de venas en los cuatro cuadrantes del polo posterior así como proliferación fibrovascular.¹

¿En qué momento se debe realizar la valoración oftalmológica?

Debido a que existe una relación indirecta entre la edad gestacional y el tiempo de inicio de la enfermedad, se debe utilizar la edad posmenstrual o corregida para determinar la primera revisión oftalmológica. A los prematuros de edad gestacional menor a 27 semanas el primer examen oftalmológico debe realizarse a la semana 30-31 de edad post-menstrual o edad corregida.

De 27 a 32 semanas de gestación el primer examen oftalmológico debe realizarse en la semana 4 a 5 de edad posnatal.

A los prematuros mayores de 32 semanas pero con peso al nacer menor de 1500 gr el primer examen oftalmológico debe realizarse en la semana 4-5 de edad posnatal.

En prematuros con peso al nacimiento de >1500 gr o edad gestacional >32 semanas la primera exploración deberá realizarse antes del alta hospitalaria.⁹

Tamizaje

Los protocolos de tamizaje del Lineamiento Técnico para el manejo de la Retinopatía del Recién Nacido Prematuro editado por la Secretaría de Salud en el año 2007, donde se establece que se debe revisar a:

1. Todos los recién nacidos pretérmino de 34 o menos semanas de edad gestacional, y/o menos de 1750g de peso al nacimiento.
2. A criterio del médico tratante, los recién nacidos pretérmino mayores a 34 semanas de gestación y con peso al nacimiento igual o mayor de 1750 g que hayan recibido oxígeno suplementario por largos periodos de tiempo.
3. A criterio del médico tratante, los recién nacidos pretérmino que tengan factores de riesgo asociados.

La frecuencia de vigilancia de acuerdo con el Lineamiento Técnico para el manejo de la Retinopatía del Recién Nacido Prematuro editado por la Secretaría de Salud en el año 2007 recomienda:

Semanal • ROP tipo II.

- ROP con vascularización incompleta en zona II, hasta que la vascularización llegue a la zona III.

Quincenal • ROP en zona II con Estadio 2 sin enfermedad Plus.

- Vascularización incompleta en zona II pero sin ROP, hasta llegar a zona III.

- Vascularización incompleta en zona III o ROP en zona III.

Una a dos semanas: • Estadio 1 o 2 de ROP en zona I.

- Estadio 3 de ROP en zona II.

Dos semanas: • Estadio 1 de ROP en zona II. • ROP en regresión en zona II.

Dos a tres semanas: • Vascularización inmadura en zona II (no ROP).

- Estadio 1 o 2 de ROP en zona III.

- ROP en regresión en zona III.

Todos aquellos prematuros con ROP estadio umbral (estadio 3, 5 horas continuas u 8 discontinuas y enfermedad plus) requieren la aplicación de tratamiento. 1

Tratamiento

Crioterapia: De manera inicial se recomendó en los pacientes con estadio 3, en la zona II o I con compromiso de 5 o más meridianos continuos u ocho meridianos discontinuos, en presencia de enfermedad Plus (estadio Umbral de la enfermedad).

También se ha recomendado como tratamiento complementario al láser en los casos de enfermedad posterior que ameritan tratamiento de zonas muy extensas utilizando la crioterapia para la retina periférica y el láser para las áreas periecuatoriales. 10

Los pacientes sometidos a crioterapia pueden tener mayor prevalencia de defectos refractométricos principalmente miopía, además de la posibilidad de desarrollar glaucoma secundario, reducción del campo visual, estrabismo y alteraciones estructurales en la retina tanto en el polo posterior como en la retina periférica y ambliopía, por lo que deberán ser evaluados en forma integral periódicamente.11

Láser transpupilar. Evita la progresión de la enfermedad hacia el desarrollo de un desprendimiento de retina y minimiza la pérdida visual, su principal objetivo es ablacionar las áreas de retina avascular y lograr de esta manera disminuir la

producción de factores angiogénicos que favorezcan el desarrollo de la enfermedad. Se realiza con un láser de diodo de 530 nm de longitud de onda.

La aplicación de láser transpupilar con oftalmoscopio indirecto es el tratamiento actualmente aprobado para la detención de la progresión de la retinopatía del prematuro en estadio umbral/preumbral.

Láser transescleral.

Tratamiento para estadios en fases avanzadas:

- Cerclaje para estadio 4.A
- Vitrectomía con conservación de cristalino para estadio 4.A
- Vitrectomía + lensectomía vía pars plana.4B
- Vitrectomía a cielo abierto para estadio 5.12

Uso de anti-factor de crecimiento vascular endotelial

El uso de anti-VEGF está justificado en la ROP porque:

Los anti-VEGF han demostrado su eficacia en patología oftalmológica con neovascularizaciones⁶

Está indicado el tratamiento con anti-VEGF en:

- ROP tratada en 360° con láser con riesgo de progresión y amenaza de pérdida visual, si no hay membranas fibrosas marcadas.
- ROP en la que no pueda realizarse tratamiento con láser (por mala midriasis, opacidad a medios como primer tratamiento)
- ROP que precisa vitrectomía, asociada a la misma.¹³

El ranibizumab es un aptámero de un anticuerpo monoclonal que actúa directamente sobre todas las isoformas del factor de crecimiento vascular endotelial humano, fue aprobado por la FDA en junio de 2006 para el tratamiento de la

degeneración macular relacionada con la edad en su variedad húmeda, limita el crecimiento de vasos anómalos sin afectación de los vasos normales , su aplicación es local a través de una inyección intra vítreo a 3 o 3.5 mm del limbo corneo escleral y no se han descrito complicaciones sistémicas o locales por su uso intraocular; la dosis aprobada es de 0.5mg en 0.5ml.14,15

El aflibercept es uno de los antiangiogénicos más recientes que ha sido aprobado por la FDA para la degeneración macular y el edema macular por oclusión venosa. Es una proteína de fusión que inhibe todas las isoformas de VEGF-A tiene mayor afinidad y mayor vida media intraocular lo cual resulta de un mayor tiempo de acción clínica. 15 ,16

La aplicación se puede realizar en quirófano en la sala de cuidados neonatales previa asepsia y aplicación de antibiótico y timolol se realiza la inyección a 2-3 mm limbo esclerocorneal en el cuadrante temporal o nasal inferior , en dirección hacia el nervio óptico, una vez realizada la inyección se aplica antibiótico, se debe revisar a las 24 horas del tratamiento para detectar complicaciones.8

Vitrectomía se hace únicamente en el estadio V. En la vitrectomía se requiere hacer varias pequeñas incisiones en el ojo para eliminar la gelatina vítreo y reponerla con una solución salina, para mantener la forma y la presión en el ojo. Después que el vítreo se ha removido, el tejido de cicatrización se puede cortar o remover, permitiendo que la retina se relaje y vuelva a ocupar su posición contra la pared del ojo. Sin embargo, de acuerdo a estudios recientes realizados en los Estados Unidos, cuando se realiza la vitrectomía en estadios más tempranos (Estadio IV-A, cuando la retina responsable de la visión central está todavía aplicada) el porcentaje de éxito sube al 90% y la visión final es mucho mejor.9

Protocolo realizado en el Centro Médico Nacional “ 20 de Noviembre”.

Se realiza revisión de fondo de ojo en los recién nacidos prematuros de <32 semanas de gestación y <1250 g con 3-4 semanas de vida extrauterina por parte del retinólogo del servicio de Oftalmología para detección de retinopatía del

prematureo en estadio umbral / preumbral con enfermedad plus; en caso de presentarla se realiza firma de consentimiento informado por parte de los padres para la aplicación de láser Diodo de 530 nm de longitud de onda y Ramibizumab anti-VEGF intravítreo en sala de quirófano bajo sedación y se evalúa el resultado de tratamiento una semana después.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Conocer los aspectos epidemiológicos y la respuesta a la terapia empleada en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en los pacientes con Retinopatía del Prematuro.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Describir los tratamientos que se aplican a los pacientes con retinopatía del prematuro de acuerdo a estadio.
- Conocer la incidencia de la ROP por edades gestacionales.
- Señalar la eficacia de los tratamientos utilizados en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

MATERIAL Y MÉTODOS

La presente investigación es un estudio transversal en el cuya población de estudio estuvo conformada por los recién nacidos prematuros, nacidos y hospitalizados a cargo del servicio de neonatología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” en el periodo que comprende de enero de 2007 a diciembre 2016

El estudio se llevó a cabo durante el primer semestre de 2017, se incluyendo a los pacientes que cumplieron los siguientes criterios:

Criterios de inclusión.

Todos los recién nacidos prematuros con riesgo para ROP.

Que hayan nacido y estado hospitalizados en el área de terapia intensiva neonatal.

Que hayan sido valorados por Oftalmología.

Que hayan presentado retinopatía del prematuro.

Que se les haya aplicado tratamiento.

Criterios de exclusión.

Neonatos prematuros con ROP ingresados a nuestra unidad para su tratamiento que hayan nacido y se hayan atendido en otras instituciones del ISSSTE o privadas.

Criterios de eliminación.

Neonatos con diagnóstico de ROP o riesgo que no cuenten con toda la información durante las fases de diagnóstico y tratamiento.

Pacientes con diagnóstico de ROP que no hayan recibido tratamiento, solamente vigilancia clínica. En este estudio se hizo un muestreo por conveniencia en el cual se incluyó a todos los prematuros nacidos en esta institución con riesgo para ROP.

RESULTADOS

En el servicio de Oftalmología de este centro médico nacional desde 2007 se han registrado 112 casos de pacientes con ROP que recibieron tratamiento, sin embargo después de haber realizado una búsqueda minuciosa se encontró que solo 19 de estos pacientes nacieron en este centro médico cumpliendo los criterios de inclusión.

De los 19 pacientes 14 (73.7%) eran mujeres y 5 (26.3%) hombres, todos con edad gestacional al nacimiento menor a las 37 semanas encontrándose 6 pacientes

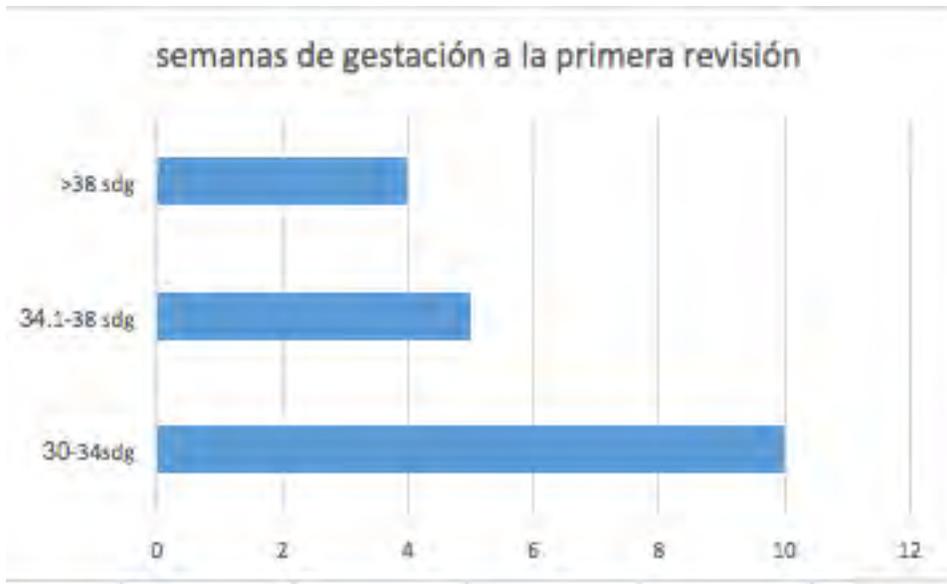
con edad al nacimiento menor de 28 semanas, 11 entre 28 a 31.6 sdg y 2 mayores de 32 semanas de gestación. (ver gráfica 1)



Gráfica 1: edad gestacional al nacimiento

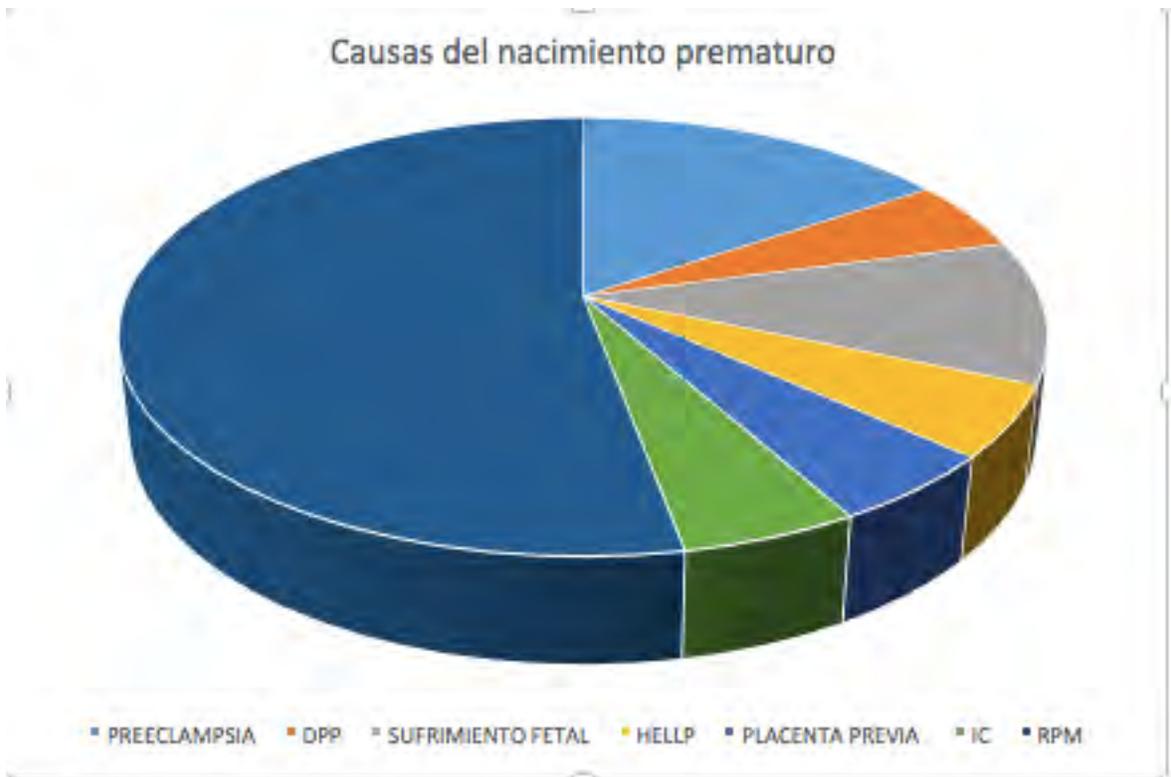
El peso al nacimiento osciló entre 540 a 1470 gr, 10 pacientes con peso menor a 1000gr y 9 pacientes entre 1000 a 1500 grs.

El grueso de la población revisada fue valorada por el servicio de Oftalmología entre las 30 a 34 semanas de edad gestacional corregida. (ver gráfica 2)



Gráfica 2: semanas de gestación a la primera revisión oftalmológica

Dentro de las causas que produjeron el nacimiento pretérmino se encontraron: Ruptura prematura de membranas 52.6%, preeclampsia 15%, sufrimiento fetal, placenta previa, desprendimiento prematuro de placenta e insuficiencia cervical 5.2%. (Gráfica 3)



Gráfica 3 : Causas del nacimiento prematuro

RPM: ruptura prematura de membranas

DPP: desprendimiento prematuro de placenta

IC: insuficiencia cervical

Se encontraron 5 embarazos múltiples (gemelares) obtenidos de manera espontánea, 3 por reproducción asistida y 11 embarazos con producto único concebido de manera espontánea.

(ver tabla 1)

TIPO DE EMBARAZO	REPRODUCCIÓN ASISTIDA	ESPONTÁNEO
ÚNICO	0	11
MÚLTIPLE	3	5

Tabla1: la siguiente tabla muestra el tipo de embarazo y el método de concepción.

Todos los pacientes que integraron la muestra estuvieron expuestos a oxígeno mediante ventilación mecánica.

La moda de concentrados eritrocitarios recibidos durante su hospitalización fue de 4.

Las terapias que se brindaron a los pacientes para el manejo de ROP fueron antiangiogénico (ranibizumab) y fotocoagulación con láser diodo.

4 pacientes fueron tratados de manera exclusiva con ranibizumab, 1 con fotocoagulación a base de láser diodo y 14 con láser diodo y ranibizumab .

Los pacientes que solo fueron tratados con antiangiogénico se encontraban en los siguientes estadíos y zonas:

Estadio 1 Zona 2 no plus.

Estadio 2 zona 2 no plus.

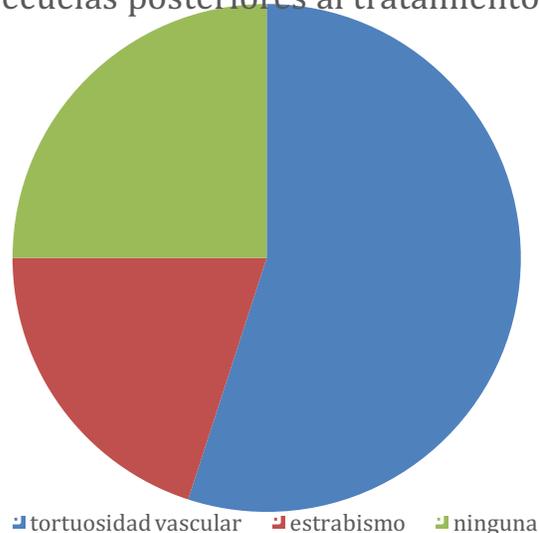
Estadio 3 zona 2 preplus

Estadio 2 zona 3

Estadio 1 zona 2

11 pacientes presentaron como secuela tortuosidad vascular y 4 pacientes fueron vistos por el servicio de Oftalmología por estrabismo.(ver gráfica 4)

Secuelas posteriores al tratamiento



Gráfica 4 :la siguiente gráfica muestra las secuelas posteriores al tratamiento

En la zona 1 conocida como de mayor riesgo se encontró a un paciente con edad gestacional al nacimiento de 26 sdg recibiendo la primera valoración a la semana 30.3 de edad gestacional corregida, se le administró el ranibizumab el mismo día del diagnóstico y la fotocoagulación con láser diodo a los 18 días posteriores al diagnóstico .

El promedio de días entre el diagnóstico y la aplicación de antiangiogénico fue de 3.6 días y de láser diodo de 4.6 días.

La siguiente tabla muestra el estadio y zona de los pacientes que presentaron enfermedad umbral y preumbral plus y los días que transcurrieron desde el diagnóstico hasta la aplicación de tratamiento. (ver tabla 2)

ESTADIO OD	ZONA OD	ESTADIO OI	ZONA OD2	TIPO	D A T
II		2 III		2 PRE UMBRAL	3
III		2 III		2 UMBRAL PLUS	3
III		2 III		2 UMBRAL PLUS	3
III		2 III		2 PRE UMBRAL	1
III		2 II		3 UMBRAL PLUS	3
III		2 III		2 UMBRAL	2
III		2 III		2 UMBRAL PLUS	4
II		2 III		2 UMBRAL PRE PLUS	1
I		2 II		2 PRE UMBRAL	15
III		2 III		2 UMBRAL PLUS	2
II		3 IR		IR PRE PLUS	3
III		2 III		2 PRE PLUS	1

Tabla 2: la siguiente tabla muestra los días transcurridos desde el diagnóstico hasta la administración de tratamiento según estadio, zona y tipo de enfermedad.

El 100% de la población presentó remisión de la retinopatía posterior al tratamiento.

Ningún paciente presentó estadio IV, ni requirió manejo quirúrgico.

DISCUSIÓN

La literatura consultada para la realizar la siguiente investigación plantea que son los hombres quienes presentan mayor riesgo de presentar retinopatía de la prematuridad, sin embargo los resultados de la población investigada arrojaron mayor incidencia en el sexo femenino, el peso al nacimiento continua teniendo una relación inversamente proporcional para el riesgo de ROP, de igual manera la edad gestacional al nacimiento y el peso contribuyen a la presentación de estadios y zonas de mayor riesgo los cuales requieren tratamiento dentro de las primeras 72 horas posteriores al diagnóstico.

La ROP en Zona I, puede ser de aparición precoz y evolución rápida y agresiva, por lo cual el tratamiento se debe administrar dentro de las primeras 72 horas posteriores al diagnóstico. Se debe utilizar la edad posmenstrual o corregida para determinar la primera revisión oftalmológica a los treinta días de vida posnatal, esto con el fin de realizar un tamizaje oportuno que permita tratar a los pacientes de riesgo en los primeros días de diagnóstico. El tamizaje que se lleva en la sala de cuidados intensivos de nuestra unidad cumple los criterios estandarizados en el Lineamiento Técnico para el manejo de la Retinopatía del Recién Nacido Prematuro editado por la Secretaría de Salud en el año 2007.

La ruptura prematura de membranas secundaria a infecciones maternas es una causa común de nacimientos prematuros aumentando el riesgo de presentación de retinopatía de la prematuridad, así como las técnicas de reproducción asistida y los embarazos múltiples. Diversos estudios han sido publicados, en ellos se hace referencia a la asociación de prematuridad y alteraciones en la refracción y

presencia de estrabismo, cuyas frecuencias son mayores en los niños pretérminos, nuestro estudio coincide en que la presencia de ROP incluso en regresión incrementa el riesgo de desarrollar estrabismo. El adecuado tamizaje y aplicación de tratamiento permiten la regresión de la retinopatía sin tener que llegar a procedimientos quirúrgicos y a secuelas como la ceguera.

CONCLUSIONES

Para la presente investigación, se revisaron expedientes que correspondían a los pacientes prematuros nacidos y hospitalizados en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” en el periodo de enero de 2007 a diciembre 2016. Fueron numerosos los hallazgos realizados en torno a la ROP en los casos revisados a partir de los cuales fue posible arribar a las siguientes conclusiones.

En primer término se identificó que existe una mayor prevalencia a la ROP en pacientes del sexo femenino.

También pudo observarse que la edad gestacional al nacimiento guarda una relación inversamente proporcional a la presentación de retinopatía del prematuro, es decir: a mayor edad gestacional, menos prevalencia de la enfermedad, esto asociado a factores como las hospitalizaciones prolongadas y la ventilación mecánica.

Al analizar la variable del peso, los pacientes que integraron la muestra presentaron pesos menores a 1500 gr encontrándose dentro del grupo de mayor riesgo para presentar Retinopatía del Prematuro.

Un aspecto preponderante en el estudio fue el papel fundamental que el tamizaje de los pacientes con riesgo juega en la prevención de estadios avanzados de la ROP.

De igual modo, fue posible advertir que la administración del tratamiento a base de ranibizumab y láser diodo dentro de las primeras 72 horas posteriores al diagnóstico logra la remitir la retinopatía.

Otro aspecto que apunta a la prevención de estadios avanzados y secuelas irreversibles de la retinopatía es el apego a protocolos estandarizados el cual permite un seguimiento eficaz de los pacientes, coadyuvando a resultados exitosos como los obtenidos en los expedientes revisados de pacientes hospitalizados en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” donde en tantos de cada tantos se lograron prevenir los estadios avanzados de la enfermedad.

Así mismo, cabe resaltar la importancia de las revisiones oftalmológicas apegadas a lineamientos técnicos para evitar el desprendimiento de retina y en caso de detección, el brindar tratamientos adecuados y de manera oportuna.

Los pacientes con estadios umbral y preumbral con enfermedad plus recibieron tratamiento dentro de las primeras 72 horas posteriores al diagnóstico, lo cual permitió que la enfermedad no avanzará a estadios en los cuales se requiriera tratamiento quirúrgico.

Finalmente, es posible concluir que la sala de cuidados intensivos neonatales del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, lleva a cabo un adecuado protocolo de detección y tratamiento, hecho que queda de manifiesto en la nulidad de casos de pacientes de la muestra que hayan requerido tratamiento quirúrgico (cerclaje) ni presentado secuelas irreversibles como la “ceguera”.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Grupo ROP México Retinopatía del Prematuro. 2011
- 2.-Orozco L.P. cols Láser-ranibizumab para tratar retinopatía del prematuro en estadio umbral-preumbral. Tres años de experiencia Cir Cir 2011;79:225-232
3. Darius M. Moshfeghi et al Retinopathy of Prematurity in the Time of Bevacizumab: Incorporating the BEAT-ROP Results into Clinical Practice American Academy of Ophthalmology. 2011
4. Mintz Hittner et al. Intravitreal injection of bevacizumab for treatment of stage 3 retinopathy of prematurity in zone I or posterior zone II. Retina, The Journal of Retinal and Vitreous diseases 2008, vol 28, number 6.
5. Qinrui Hu, Yujing Bai et al. Recurrence of Retinopathy of Prematurity in Zone II Stage 3+ after Ranibizumab Treatment: A Retrospective Study Hindawi Journal of Ophthalmology Volume 2017
- 6.-Cavallari G, Fillipi L, Banoli P et al The pathophysiology of retinopathy of prematurity: An update of previous and recent knowledge Acta Ophthalmol.2014;92:2-20.
- 7.- Figueres alloy J. Administración precoz de eritropoyetina en el prematuro extremo, ¿Factor de riesgo de la retinopatía del prematuro? Anales de Pediatr  (Barcelona). 2010;73(6).
- 8.-Ann Hellstr m y cols Retinopathy of prematurity The Lancet Vol 382 October 26, 2012.
- 9.- American Academy of Pediatrics. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity Volume 131, Number 1, January 2013.
- 10 -Ferrer C. González I, Protocolo de tratamiento de la retinopatía del prematuro en España. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología 2013.
11. Hartnett E., Penn J., Mechanisms and management of retinopathy of prematurity N Engl J Med. 2012 December 27; 367(26).
- 12.-Hartnett. Pathophysiology and Mechanisms of Severe Retinopathy of Prematurity, Ophthalmology October 2014.
- 13.-Zamorano C., Salgado M,. Factores de riesgo asociados a retinopatía del prematuro Gaceta Médica de México 2010.
- 14 . Secretaría de Salud Detección, diagnóstico y tratamiento de Retinopatía del prematuro en el segundo y tercer nivel de atención Guía de Práctica Clínica 2015.
15. Bakri SV, Snyder MR, Reide JM et. Al. Pharmacokinetics of Intravitreal Ranibizumab (lucentis). Ophthalmology 2007.
16. Fatih Mehmet Mutlu and Serdar Umit Sarici. Treatment of retinopathy of prematurity: a review of conventional and promising new therapeutic options Int J Ophthalmol. 2013; 6(2): 228–236.