



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN NEONATOLOGIA

**“APLICACIÓN INTRAVITREA DE AGENTES ANTI-ANGIOGENICOS EN
RECIEN NACIDOS PREMATUROS CON RETINOPATIA SEVERA EN EL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES BELISARIO DOMINGUEZ”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
CLINICA**

**PRESENTADO POR
DR. OMAR ESDREL GUZMÁN PALACIOS**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN NEONATOLOGIA

**DIRECTOR DE TESIS
DR. GUADALUPE CECILIA LÓPEZ ANACLETO**

2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



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).

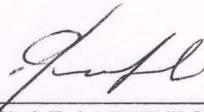
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**“APLICACIÓN INTRAVITREA DE AGENTES ANTI-ANGIOGENICOS EN
RECIEN NACIDOS PREMATUROS CON RETINOPATIA SEVERA EN EL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES BELISARIO DOMINGUEZ ”**

DR. OMAR ESDREL GUZMÁN PALACIOS

Vo. Bo.

DRA. GUADALUPE CECILIA LÓPEZ ANACLETO



PROFESOR TITULAR Y DIRECTOR DE TESIS

Vo. Bo.

DR. ANTONIO FRAGA MOURET

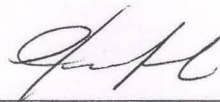
DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

**“APLICACIÓN INTRAVITREA DE AGENTES ANTI-ANGIOGENICOS EN
RECIEN NACIDOS PREMATUROS CON RETINOPATIA SEVERA EN EL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES BELISARIO DOMINGUEZ”**

DR. OMAR ESDREL GUZMÁN PALACIOS

Vo. Bo.

DRA. GUADALUPE CECILIA LÓPEZ ANACLETO



PROFESOR TITULAR Y DIRECTOR DE TESIS

DRA. GUADALUPE CECILIA LÓPEZ ANACLETO

JEFE DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL
HOSPITAL “ DR. BELISARIO DOMINGUEZ”

AGRADECIMIENTOS

A mis padres Socorro y Santiago con todo mi corazón, gracias por que me dieron la vida, por que me dieron un hogar y la oportunidad de estudiar, y hoy más que nunca les doy las gracias por darme una carrera, gracias por creer en mí, por brindarme sus consejos, así como su apoyo incondicional, gracias por todo lo que me han dado.

Doy gracias como hijo, como hermano, como nieto, como sobrino, como amigo, como pareja, como médico, como pediatra y ahora como neonatólogo. Por que la carrea mas dura aún no ha comenzado, no basta con soñarlo, hay que luchar hasta conseguir el éxito.

Gracias a Dios por ponerme en este camino.

Y en especial gracias a Daniela por su amor, su cariño, su comprensión así como su apoyo incondicional.

A mis amigos y compañeros residentes, a todos los médicos adscritos que fueron mis maestros, que confiaron en mi y colaboraron en mi formación, gracias por el tiempo dedicado, pero sobre todo gracias a los Recién Nacidos por todo lo que me enseñaron.

INDICE

	Pág.
Resumen.....	1
Planteamiento del problema.....	3
Antecedentes.....	3
Hipótesis.....	27
Objetivos.....	27
Justificación.....	27
Material y Métodos	28
Resultados.....	29
Conclusiones.....	29
Bibliografía.....	31
Anexos.....	34

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar la eficacia de la terapia anti-angiogenica (inyección intravítrea de bevacizumab) en recién nacidos prematuros con retinopatía severa, en el Hospital de Especialidades Belisario Domínguez.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio clínico de tipo experimental, prospectivo y longitudinal. Se revisaron un total de 65 pacientes menores de 1500gr, los cuales presentaron factores de riesgo para desarrollar retinopatía del prematuro, como son (edad gestacional, peso, sepsis, ventilación mecánica, y transfusiones sanguíneas) en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital "Dr. Belisario Domínguez", en el periodo comprendido entre el 01 de junio del 2011 y el 01 de junio del 2012; de estos pacientes solo 8 tuvieron diagnóstico de retinopatía severa, y ameritaron tratamiento de urgencia. Se les aplicó 0.03ml de agentes anti-angiogenicos (bevacizumab) intravítreo como modalidad terapéutica y se dio seguimiento 7 días después posterior a la aplicación, para determinar si había mejoría ó no y si requerían tratamiento con cirugía laser.

RESULTADOS: El estudio incluyó un total de 65 pacientes menores de 1,500gr, de los cuales, solo 8 pacientes tuvieron diagnóstico de retinopatía severa; 5 de los cuales eran hombres (62.5%) y 3 mujeres (37.5%) tabla 1; con un peso de 1000 a1500gr, fueron 4 pacientes (1 mujer 12.5% y 3 hombres 37.5%): peso menor de 1000gr, 4 pacientes (50%); (2 mujeres 25% y 2 hombres 25%).

Todos con los diagnósticos de retinopatía severa del prematuro. El rango de peso fue de 830gr a 1482gr con una media de 1081.8 gr. Tabla 2. El rango de edad gestacional fue de 27 a 34 SDG, con una media de 29.5 SDG.

Tabla 2. La edad de inyección intravítrea fue de 6.4 semanas a 12.5 semanas con una media 9.5 semanas. Tabla 3. Se les aplicó agentes anti-angiogénicos intravítrea y se les dio seguimiento posterior a la aplicación. 3 niños tuvieron enfermedad Plus, 1 de forma bilateral. El seguimiento fue de 1 a 12 semanas con una media de 4.6 semanas. Tabla 4.

CONCLUSIONES: Con una sola dosis de bevacizumab intravítrea de 0.03ml fue potencialmente útil en el tratamiento de la retinopatía severa del prematuro y así se evitó el uso de la terapia láser. No fue necesaria una segunda dosis intravítrea de bevacizumab en ninguno de los casos y no se observó ningún efecto secundario ni, local ni sistémico en los pacientes. El seguimiento a los 7 días y 1 mes posterior a la aplicación mostró regresión neovascular. Los cuidados que se dieron a los pacientes posterior a la aplicación de bevacizumab fue antibiótico local moxifloxacino por 5 días cada 4 horas. El uso de bevacizumab puede ser prometedor en el tratamiento de pacientes con retinopatía severa, y podría reemplazar a la terapia convencional con láser, así como sus complicaciones y el costo de dicho tratamiento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Es eficaz la aplicación Intravítrea de agentes antiangiogénicos en recién nacidos prematuros con retinopatía severa, en el Hospital de Especialidades Belisario Domínguez?

ANTECEDENTES

RETINOPATIA DEL PREMATURO

La retinopatía del prematuro es un trastorno retinal de los niños prematuros de bajo peso, caracterizado por proliferación de tejido vascular que crece en el límite entre la retina vascular y avascular que potencialmente puede provocar ceguera.

(1)

Con el avance de la tecnología, ha aumentado la supervivencia de los niños prematuros de menos de menos de 1,250g de peso y está presentándose en forma creciente el problema de Retinopatía del Prematuro (ROP), que consiste en el desarrollo anormal de los vasos en la retina periférica y de los cuales la mayoría se resuelve espontáneamente. Sin embargo existen algunos que progresan llegando inclusive a la ceguera total o una pérdida sensible de la visión. (1)

Este problema es prevenible en un 50% con un tratamiento oportuno a base de cirugía laser y crioterapia. Para poder llegar a esta diagnóstico es necesario realizar un tamiz a todos los prematuros de riesgo que sean atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) en el que se requiere la participación de los médicos oftalmólogos, retinólogos, neonatólogos, pediatras, médicos generales, enfermeras especialistas que con conciencia y compromiso detecten el problema. (1)

Esta enfermedad fue descrita como fibroplasia retrolental por Theodore Lasater Terry en 1942. La primera gran epidemia en niños ciegos en E.U. ocurrió entre 1848-1952, y en la década de los 50's se empezó a relacionar con el oxígeno, lo que llevó un control estricto del mismo, restringiendo su uso en las unidades de cuidado neonatal, lo que provocó una disminución brusca de la incidencia de ROP en prematuros. Se estima que, en esa época, por cada caso que se previno de ROP al disminuir el uso de oxígeno, murieron 16 niños prematuros. En 1951 el Dr. P. Heath introdujo el término de "Retinopatía del prematuro". (1)

La ROP aunque no se identificaba como tal, ocurría esporádicamente antes de 1940. En 1942 Terry y col. dio un informe que sacudió a las comunidades pediátricas y oftalmológicas en relación a una epidemia de ceguera entre lactantes prematuros. Silverman (1980) calculó que en el decenio de 1943 a 1953 7000 niños en Estados Unidos y 10000 en todo el mundo estaban ciegos. Se inició una búsqueda turbulenta de causas posibles, que iban desde la intensidad de la luz, hasta la falta de hierro y vitaminas, pero sin encontrar resultados positivos sobre su origen. Una pediatra de Melbourne, Australia, proporcionó la primera pista clínica sustancial al comparar la frecuencia de aparición de la ROP en tres retenes, con diferencias en la facilidad de acceso al oxígeno en cada uno de ellos. Observó ella que había diferencias en la incidencia de ROP. Esto señaló al oxígeno como posible factor etiológico. Pronto se organizó un estudio prospectivo aleatorio sobre terapia con oxígeno, llamado estudio Kinsey (1956). Sus resultados pusieron en claro que la incidencia de la ROP era inversamente proporcional al peso del nacimiento. También se estableció que la incidencia de

fibroplasia retrolental (como se le llamaba a la enfermedad en su fase final), era del 23% para prematuros mantenidos durante 28 días en un ambiente con oxígeno a más del 50% y del 7% en lactantes a los que se les dio oxígeno solo en caso clínicamente necesario y en concentraciones por debajo del 50%. (11)

Modelo de vasculogénesis normal: la ROP 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 (1966), el mesénquima que es el precursor vascular, surge del disco óptico a las 16 semanas de embarazo 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 mesenquima, 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 que, por absorción y remodelación, da origen a arterias y venas maduras rodeadas por una malla capilar. Esta secuencia, del mesénquima a la malla capilar a las arterias y venas maduras, es la tesis fundamental de la teoría de Ashton y la distingue de las de Michaelson (1949) y Cogan (1963 y 1986) quienes sugieren que los capilares surgen como brotes o papilas de las arterias y venas maduras. Los hallazgos clínicos y patológicos de la ROP parecerían indicar que Ashton tiene razón, pero debe subrayarse que éste es un tema que permanece abierto a la investigación.

La segunda gran epidemia se produjo en los años 70's a 80's por que los avances técnicos y científicos aumentaron la sobrevivencia de prematuros más pequeños y de más bajo peso. En el año de 1980 se le denominó "Retinopatía del Prematuro" y el nombre de Fibroplasia Retrolental quedó para los estadios cicatrízales.

Hoy en día un bebé de 25-26 semanas de edad gestacional y de 750grs tiene una probabilidad de supervivencia del 50%. En países industrializados, los bebés prematuros en riesgo de presentar ROP han cambiado a la fecha la modalidad grave afecta casi exclusivamente a los bebés extremadamente prematuros (es decir aquellos con peso al nacimiento igual o menor de 1,000gr).

Los bebés de mayor edad gestacional y peso sólo se examinan a consideración del neonatólogo. Sin embargo, sin embargo los datos provenientes de países con ingresos económicos medianos a bajos, sugieren que los bebés con características de "primera epidemia" desarrollaran ROP severa. Esto implica que bebés más grandes y maduros necesitan ser incluidos en los programas de tamizaje para asegurar que ninguno que necesite el tratamiento sea excluido. El criterio de tamizaje de estos países desarrollado en unidades de cuidados neonatales en EUA y Europa Occidental no aplica en países donde los recursos para el cuidado neonatal son escasos.

Se estima que la incidencia de ROP en una población de prematuros de menos de 1500grs y/o menor de 30 semanas de gestación en países desarrollados será entre el 16 al 56% dependiendo de la terapia neonatal. La frecuencia de ROP en países en desarrollo se reporta de 21.7% hasta 71.2%. (1)

En Estados Unidos, la ROP es la segunda causa mas común de ceguera en niños menores de 6 años de edad y se estima que en América Latina de 100 000 niños

que son ciegos, 24 000 tuvieron ROP.(16)

La retinopatía del prematuro se define como una enfermedad de los vasos sanguíneos de la retina y que afecta esencialmente a niños prematuros. Esta patología se puede presentar en dos fases:

- a) Una fase aguda en la cual se interrumpe la vasculogenesis normal y se observa respuesta retiniana a una lesión.
- b) Una fase de proliferación tardía o crónica de membranas hacia el vítreo durante se producen desprendimientos traccionales de retina, ectopia y cicatrización de la mácula, lo cual lleva a un pérdida considerable de la visión, pudiendo llegar a la pérdida total de esta.

La retina es avascular hasta las 16 semanas de gestación después comienza a Proliferar una red arteriovenosa que parte del nervio óptico y que avanza hacia el borde anterior de la retina. A las 32 semanas de gestación la periferia nasal se encuentra vascularizada, lo que no ocurre en la zona temporal de la retina hasta las 40 ó 44 semanas.

Cuando se produce un nacimiento prematuro, el proceso de vasculogenesis normal de la retina puede alterarse. Una multiplicidad de factores pueden provocar primero una detención y luego un crecimiento anormal de los vasos retinales, produciéndose así la retinopatía del prematuro.

En etapas posteriores y partiendo del límite entre la zona vascularizada y avascular de la retina, se produce un crecimiento anormal de los vasos, vasos de neoformación y shunt arteriovenoso. A esto puede seguir una tracción que se provoca sobre el tejido retinal, el que termina desprendiéndose produciéndose así

una disfunción retinal, que puede conducir a la ceguera.

La retinopatía del prematuro también puede en sus etapas iniciales (antes del desprendimiento de retina), regresar espontáneamente y la retina completar su vascularización en forma casi normal.

La proliferación vascular anormal de la retina del prematuro sería causada por un desbalance en la producción de factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) un déficit de insulinlike growth factor I (IGF-I), entre otros. El desbalance en la producción de VEGF sería causado por una variación inoportuna en la tensión de oxígeno.

Desde el punto de vista sistémico, se ha intentado relacionar la ROP a la presencia de luz ambiental, candidemia, factores genéticos y exceso de O_2 entre otros. Sin embargo ninguno de estos ha demostrado una relación causa efecto con el desarrollo de ROP. Se sabe que mientras más prematuro sea y más grave se encuentre el recién nacido prematuro, tendrá mayor riesgo de desarrollar ROP. La relación causal del oxígeno es controversial; estudios han demostrado que sería mas perjudicial la fluctuación en la saturación de oxígeno y la hipoxia que el suplemento de este.

Para el desarrollo vascular hay 2 teorías: Vasculogénica y Angiogénica. Teoría vasculogénica: a partir de células fusiformes se desarrollan células endoteliales que forman cordones sólidos que luego se ahuecan formando nuevos vasos.

Teoría Angiogénica: a partir de vasos ya existentes se desarrollan brotes que formaran nuevos vasos. Las dos teorías se complementan en el desarrollo normal de la retina. Lo más importante es que la onda de crecimiento vascular sea en

forma conjunta con la onda de crecimiento celular de las capas de la retina.

En condiciones normales, el límite entre retina vascular y avascular es difuso. Aunque un agente toxico determinado, que podría ser el O₂, se interrumpe la vasculogénesis pudiendo permanecer así días o semanas sin cambios, (se ha determinado que más de 10 horas de oxígeno inspirado sin control puede ser responsable de producir un cierre definitivo de los vasos normales.

En el momento en que se reinicia la vasculogenesis, pueden suceder 2 cosas. Que las células del cortocircuito arteriovenoso se diferencien en células endoteliales capilares normales y los capilares avancen sobre la retina avascular y regresen las anomalías (sucede en más de 90% delos casos).

Que las células del corto circuito empiecen a multiplicarse de forma indiferenciada, formando un tejido fibrovascular con gran capacidad de formación de colágeno: se forman membranas fibrosas vitreoretinianas que traccionan sobre la retina formando pliegues, desprendimiento de retina y en última instancia, fibroplasia retrolental.

Aunque son conocidos los factores que determinan si la evolución será en un Sentido o en otro, no pueden ser bien controlados. Lo que si está claro es que cuanto más posterior sea la detención de los vasos y mayor extensión, peor será el pronóstico.

Casi la totalidad de los niños que desarrollan algún estadio de ROP grados I-II luego completan su vascularización sin problemas, con resolución total de la enfermedad. El signo de regresión del ROP es cuando las vasos continúan su camino superando la línea de demarcación, o sea cuando se vasculariza la zona avascular, evento que puede ocurrir hasta 20 semanas después de que se vieron

los primeros signos de enfermedad.

Un porcentaje pequeño de estos prematuros que tiene ROP puede evolucionar a grados peores y si no es tratado llegar al desprendimiento de retina y la ceguera.

Los vasos de la retina vascular se desarrollan a partir de la semana 16 de gestación, de la central a la periferia y tiene un ritmo mas o menos de 0.1mm/día.

La retina nasal se vasculariza a las 36 semanas de gestación y la retina temporal alrededor de las 40 semanas de gestación. Por que las retinas de los prematuros

son incompletamente vascularizadas, la incidencia de ROP y la severidad son directamente proporcional al grado de prematurrez. El desarrollo de la ROP

progresa en 2 fases. La fase comienza cuando la retina vascular deja de crecer después del nacimiento prematuro. Durante este tiempo los vasos son

particularmente vulnerables a daño y pueden ser arrasados por factores estresantes incluyendo la cantidad de oxígeno suministrado, la supresión y

vasoproliferación esperada disminuye el VEGF y la escases de factores citoprotectores, notablemente IGF. Los niños prematuros son expuestos a

grandes tensiones de oxígeno después de nacimiento comparados que en el útero, lo que lleva a una disregulación con mayor hipoxia-desencadenada VEGF,

resultando en vasoobliteración, en el desarrollo de los capilares de la retina. Este es uno de los primeros eventos en el desarrollo de la ROP. (3)

Esta relativamente retina vascular repletada, que lleva cada vez mas, a hipoxia por un incremento en la demanda metabólica desencadenando una vaso

proliferación en la segunda fase de la ROP. En esta fase una sobreproducción de hormonas y factores de crecimiento asegurar una adecuada perfusión y la nueva

hipoxia toma lugar. En particular, VEGF, pero también hormonas de crecimiento

incluyendo IGF-I son producidos. Estos factores influyen en las proteínas de la matriz extracelular semejante a vitronectina, fibronectina, fibrinógeno y depósito de fibrina que induce crecimiento, diferenciación y migración de células endoteliales. La formación de estos nuevos vasos es anárquica y excesiva resultando en invasión del vítreo, donde la tracción de la retina y la ceguera pueden ocurrir. Este estadio crítico de la ROP ocurre más frecuentemente alrededor de las 33-34 semanas de gestación pos concepción. (3)

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo son situaciones que a criterio del pediatra puede considerar para incluir al RN en el tamiz, entre ellos. La asistencia respiratoria en cualquier fase (sala de partos, traslado o UCIN) y otros factores como uso de eritropoyetina recombinante, albúmina uso de dopaminérgicos, bicarbonato, nutrición parenteral, exanguinotransfusión y hemorragia intraventricular.

- a) Asistencia respiratoria mecánica.
- b) Transfusión con hemoglobina adulta.
- c) Eritropoyenia humana.
- d) Hipoxia-hiperoxia.
- e) Choque hipoperfusión.
- f) Apneas.
- g) Maniobras de reanimación.
- h) Acidosis.
- i) Sepsis.

- j) Esteroides posnatales.
- k) Sepsis por Cándida.
- l) Persistencia del conducto arterioso.

CLASIFICACION INTERNACIONAL

ZONAS

1 ó Polo Posterior: centrado en la papila, es un círculo cuyo radio es el doble de la distancia papila-macula. Con lupa de 28 dioptrías, si se coloca en el borde nasal de la papila, el campo que se observa con la lupa corresponde a esta zona.

2 ó Retina periférica: Centrado en la papila abarca una zona circular entre el círculo interior de la zona 1 y una circunferencia exterior hasta la ora serrata nasal.

3 ó Extrema periferia: Zona residual en forma de media luna entre el círculo exterior de la zona II y la ora serrata del lado temporal.

GRADOS

I. Línea de demarcación de una zona avascular con bordes nítidos pero no sobreelevado.

II. Línea de demarcación sobreelevada de la zona avascular o “cordón” cresta o muralla.

III. Proliferación fibrovascular extrarretinal con vasos terminales en “abanico”, con “ovillos” vasculares y hemorragias sobre el “cordón”.

IV. Desprendimiento traccional de retina periférico.

IV a. El desprendimiento no llega a la zona macular o fovea.

IV b. El desprendimiento llega hasta la macula o fovea.

V. Desprendimiento total de retina (fibroplastia retrolental) que, a su vez, se

clasifica según la conformación que adopte la retina desprendida en forma de un “túnel” abierto o estrecho.

ENFERMEDAD PLUS

Al agregarse alteración de los vasos a nivel de su emergencia papilar que puede corresponder con:

1. Dilatación venosa
2. Tortuosidad leve
3. Tortuosidad moderada a grave
4. Tortuosidad grave con dilatación arterial y venosa.

ENFERMEDAD UMBRAL

Estadio umbral. Estadio III “más” en zonas 1 ó 2 y en más de cinco meridianos contiguos u ocho separados.

MEDIDAS PREVENTIVAS

El pensamiento actual es que el ROP es causado por la combinación de varios factores, algunos de los cuales ocurren en el útero y otros después del nacimiento. Como se ha probado en todas las patologías, la mejor inversión que se puede hacer es la prevención y las medidas primarias son las más efectivas, ya que deberíamos tender a que no haya prematuros o bajo peso al nacimiento. Para ello es necesario retomar la integridad de la atención médica y por lo tanto los gineco-obstetras o médicos generales tiene un papel importante en la prevención al otorgar un control prenatal y una atención del parto adecuado. Por otra parte el gran abuso de la cesárea hace que el niño pierda el proceso de maduración que le implica el trabajo de parto y el parto mismo.

Aunque se ha descubierto una conexión entre los prematuros que reciben altos niveles de oxígeno y el ROP, parecen existir una variedad de factores que pueden ser responsables, entre estos se encuentran: peso bajo al nacer y la edad gestacional, niveles elevados de anhídrido carbónico en la sangre, anemia, las transfusiones de sangre, las hemorragias intraventriculares, el síndrome de hipertensión pulmonar, hipoxia crónica en el útero, múltiples ataques de apnea o bradicardia, la ventilación mecánica.

PREVENCION PRIMARIA

Prevención de nacimientos prematuros y de bajo peso.

Cuidados y mejoras en los cuidados prenatales y neonatales.

Detección temprana de factores de riesgo.

Lactancia materna temprana y exclusiva.

Elaboración y control con guías para el control de la saturación de oxígeno.

PREVENCION SECUNDARIA

Diagnostico oportuno con vigilancia estrecha.

Apoyo y asesoría a padres.

Vigilancia de crecimiento y desarrollo con programa de estimulación temprana.

Atención de prematuros en unidades con capacidad resolutiva.

Tamiz ROP

Cirugía laser.

PREVENCION TERCIARIA

Crioterapia.

Seguimiento integral.

Rehabilitación.

Integración a programas educativos.

Es importante considerar en la evaluación del RNP el cuadro clínico, establecer una valoración integral y reportar los hallazgos en la exploración física. Resaltando factores de riesgo y criterios de sospecha de ROP.

Los niños que tiene corta edad gestacional o muy bajo peso, deber ser revisados por personal debidamente capacitado (oftalmológico, neonatólogo, pediatra, medico general) con oftalmoscopio indirecto de 20D y con especulo plano y depresor pupilar, a fin de observar el fondo de ojo y establecer el diagnóstico de ROP, colocando en una hoja especial, la demarcación de las lesiones.

Para los bebes con una edad gestacional estimada viable de por lo menos 28 semanas, los exámenes deben empezara las 4-6 semanas después de nacimiento.

Entre los diagnósticos diferenciales de ROP, por las implicaciones legales que puede tener el hecho que no toda leucocoria en bebés prematuros tienen su origen en la ROP:

Enfermedad de Norrie: leucocoria con desprendimiento de retina bilateral congénita.

Persistencia de Vitreo primario: Leucocoria con Desprendimiento generalmente unilateral y con microftalmia.

Displasias retinales: Septum retinal o pliegues falciformes.

Vitritis o uveítis posterior: secundario a TORCH.

TRATAMIENTO

Del estudio multicéntrico ETROP (grupo cooperativo para el tratamiento temprano de ROP) surgió una propuesta para establecer los criterios de vigilancia o

tratamiento de estos paciente.

ROP tipo I: necesitan tratamiento antes de 72 horas a partir del Diagnóstico:

- Zona I, estadio 1,2 ó 3, con enfermedad Plus (enfermedad Umbral).
- Zona I, en estadio 3 sin enfermedad Plus (enfermedad umbral)
- Zona II en estadio 3 con enfermedad Plus (enfermedad umbral)
- Zona II en estadio 2 con enfermedad plus (enfermedad preumbral)

ROP tipo II: necesitan vigilancia

Dar tratamiento si progresa a tipo I.

- Zona I en estadio 1 ó 2 sin enfermedad plus.
- Zona II en estadio 3 sin enfermedad plus.

La frecuencia de la vigilancia

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.

TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD UMBRAL Y PRE-UMBRAL TIPO 1

Requiere tratamiento urgente, dentro de las primeras 72 horas:

Zona 1, cualquier estadio.

Zona 2 estadio II, + plus.

Zona 2 estadio III (sujeto a revisión)

El método de tratamiento actualmente recomendado es ablación periférica de 360 grados en la retina avascular usando un láser térmico mediante oftalmoscopia indirecta y/o crioterapia.

El procedimiento debe hacerse en una sala de operaciones o en el lugar de cuidado apropiado. La opción de sedación analgésico o anestésico depende de las posibilidades de cada servicio. La recuperación postratamiento debe hacerse en la Unidad del Cuidado Intensivo Neonatal. La medicación ocular post-operatoria debe incluir las combinaciones de antibióticos esteroides y midriáticos durante 7 a 10 días. El paciente debe prepararse y supervisarse durante todo el procedimiento por la enfermera neonatal, neonatólogo y/o anestesiólogo. (1)

El tratamiento con láser tiene menos efectos adversos locales y sistémicos, proporciona mejores resultados anatómicos.

El tratamiento para la ROP tipo I consiste en ablación de la retina del avascular anterior a la región de la enfermedad activa para evitar la progresión de ROP.

Deben evitarse la cresta y las proliferaciones fibrovasculares en la unión de retina vascular y avascular.

La midriasis debe lograrse antes de la crioterapia o láser. El tratamiento con láser y crioterapia pueden ser procedimientos dolorosos así que los dos deben efectuarse bajo sedación o anestesia general, asegurando una buena analgesia. Debe evitarse el estrés causado por el dolor, así como las complicaciones sistémicas.

TECNICA DE CRIOTERAPIA

Se usa una sonda para crioterapia de retina.

Identación del ojo sin presionarlo en exceso.

El punto final de una aplicación adecuada es el blanqueamiento monitorizado Espontaneo de la retina. Las aplicaciones de crioterapia deben ser del espacio de una mancha una de la otra ya que tienden a expandirse.

La crio-sonda debe retirarse del ojo en intervalos periódicos para asegurar la perfusión de la retina y del disco óptico.

El tratamiento de ambos ojos generalmente no debe exceder de 90 minutos.

COMPLICACIONES QUE PUEDEN ACOMPAÑAR EL TRATAMIENTO

Transoperatorias locales.

Hemangioma conjuntival o subconjuntival

Laceración conjuntival

Hemorragia (retinal, pre retinal o vítrea)

Cierre de la arteria Central de la Retina

Quemadura o congelación en áreas fuera de la zona lesionada.

TRANSOPERATORIAS SISTEMICAS

Son comunes: Apnea, bradicardia y desaturación de oxígeno.

Estas complicaciones pueden ocurrir durante los primeros tres días después del tratamiento y pueden requerir de ventilación mecánica:

Aparición o agravamiento de la cianosis

Necesidad de reintubación en los 10 días posteriores al tratamiento.

Posoperatorias oculares:

Hematoma subconjuntival

Edema de párpados

Laceración conjuntival

Hemorragia vítrea.

Desprendimiento de retina seroso y traccional.

FOTOCOAGULACION CON LASER.

Laser de diodo sólido (el más usado)

Intensidad. Suficiente para que logre no más de medio diámetro de disparo. Como resultado directo de la fotocoagulación se puede desarrollar catarata en 1 ó 2%.

CUIDADOS POSTOPERATORIOS

La medicación post-operatoria incluye ungüento o gotas dos veces al día durante 3-5 días. La cicloplejia es obligada.

El fondo de ojo debe revisarse 5 – 7 días después del tratamiento. Si la enfermedad plus todavía esta presente entonces la periferia debe examinarse para determinar si hay o no áreas no tratadas. Si hay, entonces debe aplicarse más tratamiento.

Después de una semana se debe reexaminar al bebé. Las áreas no tratadas deben buscarse, así como signos de regresión o progresión de RP y/o de enfermedad plus. La observación cuidadosa para la progresión a desprendimiento de retina se realizará en las semanas posteriores.

La retina periférica debe retratarse con láser o crioterapia si hay señales de progresión. En general, un segundo tratamiento solo es necesario en las áreas no tratadas.

El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) juega un importante rol en la patogénesis de la ROP, como cual otra retinopatía vasoproliferativa, recientes estudios experimentales y reportes de casos clínicos y pequeñas series de

estudios describen el uso de inhibidores VEGF (intravitreos) como ranibizumab y bevacizumab como terapia de la ROP. Es de particular importancia el reciente estudio prospectivo por Mintz-Hittner y colaboradores quienes interpretaron un estudio controlado, randomizado estratificado y multicentrico de bevacizumab intraviteo como monoterapia para las zonas I y II y estado posterior 3+ (estado 3 con enfermedad plus) de ROP.(2)

Aunque ranibizumab y bevacizum se han aplicado varios millones de veces en la Terapia neovascular de retinopatías en particular en cambios exudativos relacionados con la edad, degeneración macular, oclusión de venas de la retina y retinopatía del prematuro.(2)

El estudio incluyó 23 ojos de 12 niños con un significativo peso al nacimiento de (625gr +/- 187gr). Con una media de 598grs; rango 450- 810grs y una edad gestacional de 25.1 semanas +/- 1.4 semanas; media (25.1 semanas); rango de 24- 28.7 semanas. La edad de la inyección intravitea fue de 12.9 +/- 3.9 semanas (media 12.4 semanas; rango 7.8-21.6 semanas): de 38.1 +/- 3.7 semanas de gestación (media: 38.3 semanas; rango 32.1-45.6 semanas). El seguimiento fue de 30.4 +/- 25.9 semanas (media 20.8 semanas, rango: 2-83 semanas). Tres niños de (6 ojos) tuvieron agresivo posterior ROP en zona I de retinopatía y enfermedad plus. Todos los demás niños mostraron estadios límites con neovascularización en la parte posterior del fondo zona II o región periférica de zona I.(2)

Todos los ojos mostraron regresión de la enfermedad plus dentro de 2-6 días después de la inyección intravitea, un decremento en la rigidez pupilar, resolución de la túnica vasculosa lentis que presentó antes de la inyección y la

completa regresión de la neovascularización retinal dentro de 2 a 3 semanas. En ninguno de los niños fue considerado necesario una segunda inyección. (2)

Una sola inyección de bevacizumab intravítreo de 0.375mg en 0.03ml es potencialmente útil para la terapia de límite de ROP evitando los efectos secundarios de la coagulación con láser como daño retinal irreversible.(2)

El estudio de Mintz-Hittner y colaboradores. Avances en el conocimiento como el uso de Bevacizumab para el tratamiento de retinopatía del prematuro pero la pregunta importante continúa como esta droga es segura y eficaz? . En ausencia de una visión funcional en pacientes hasta la fecha, un amplio apoyo a nuevos tratamientos es injustificado. (13)

Evaluaciones de los resultados primarios (recurrencia de retinopatía en prematuros que requieren tratamiento). Por dos oftalmólogos quienes concientes de el tratamiento asignado deja la puerta abierta para semejante tendencia de los resultados. Estos resultados fueron validados después del retratamiento independientemente de la evaluación fotográfica, también sin recibir tratamiento. (13)

En respuesta al artículo de Mintz-Hittner y colaboradores. Tomamos nota del bevacizumab (un agente anti factor de crecimiento vascular endotelial VEGF) es ya empezado a usarse como primera línea de rescate en el tratamiento de la retinopatía del prematuro en muchas economías medias y emergentes. En este escenario la población de niños con enfermedad severa, es muy diferente de los países industrializados porque son más maduros los niños (edad gestacional de más de 31 semanas) son también frecuentemente afectados. En este fenómeno se puede usar el término “tercera epidemia” de la retinopatía del prematuro. La

angiogenesis es aún activa en muchos órganos de los niños y el tiempo de tratamiento de la retinopatía del prematuro, todavía es un riesgo potencial del los agentes anti-VEGF, pueden no ser completamente explicados por los padres y los accesos medico legales son limitados. Es imperativo que la farmacocinética y perfil de seguridad del bevacizumab (agente alternativo) en prematuros con retinopatía aguda y prematuridad derriba la barrera debe ser precisada. (13)

En el estudio; El Bevacizumab Elimina la Amenaza Angiogenica de la Retinopatia del Prematuro (BEAT-ROP) sugiere que la inyección intraocular de bevacizumab, es útil en el tratamiento de la retinopatía severa del prematuro, pero se desconoce, la seguridad ocular y sistémica; continua en cuestión. (13)

Niveles sistémicos VEGF son completamente suprimidos 1 mes después de una sola inyección intraocular de bevacizumab. VEGF contribuye al desarrollo pulmonar y es preocupante que en el estudio BEAT-ROP, la mortalidad con bevacizumab fue mas alta que con tratamiento laser (6.6% vs 2.6%), con 4 de 5 muertes entre todos los tratados con bevacizumab resultando en disminución de la oxigenación o falla respiratoria. Finalmente con respecto ala seguridad ocular, el VEGF es necesario una diferenciación de la retina y las neuronas supervivientes, y la seguridad de los efectos del bevacizumab son por lo tanto mejor reflejados a largo plazo y los resultados funcionales y visuales como las complicaciones estructurales inmediatas. (13)

Conjuntamente a cerca de la fuerte recomendación hecha por Reynolds respecto al estudio BEAT-ROP del bevacizumab intravitreo debería remplazar la terapia convencional con laser para el tratamiento de la retinopatía severa del prematuro. El bevacizumab se puede encontrar en la circulación sistémica, tiempo después de la inyección intravitrea. (13)

Aunque la cuestión de los efectos adversos son potencialmente profundos, estos son pequeños soportando la evidencia de efectos sistémicos adversos consecuentemente de la inyección intraocular de bevacizumab. Muchos más datos podrán ser disponibles, “en nuestra experiencia con bevacizumab las indicaciones y las relativas contraindicaciones pueden ser perfeccionadas”. El limitado uso del bevacizumab para la zona I de la retinopatía del prematuro debe incluir un informe que se base en la discusión de los riesgos sabidos y no sabidos contra el riesgo de ceguera. (13).

En el estudio “Concentraciones séricas de Bevacizumab (avastin) y factor de crecimiento vascular endotelial en prematuros con retinopatía” el objetivo fue determinar las concentraciones séricas de bevacizumab y (VEGF) en niños con retinopatía del prematuro quienes recibieron bevacizumab intravítreo. También determinaron si los cambios en las concentraciones séricas de bevacizumab se correlacionaron clínicamente con las concentraciones séricas de VEGF después del bevacizumab intravítreo. Métodos: 11 niños (4 niñas y 7 niños) con retinopatía fueron estudiados. Todos recibieron 0.25mg o 0.5mg de bevacizumab intravítreo en 1 ojo (casos unilaterales) ó ambos ojos (casos bilaterales) con vascularidad activa ROP. Muestras séricas fueron recogidas, un día antes, 1 semana, y 2 semanas después del bevacizumab intravítreo. Las concentraciones séricas de bevacizumab y VEGF fueron medidas por inmuno-absorbencia enzimática y la correlación entre los niveles séricos de las 2 fue determinado. (15)

Resultados: Las concentraciones séricas de bevacizumab, un día antes, una semana y 2 semanas después de 0.5mg intravítreo de bevacizumab fue 0ng/ml, 195 +/- 324ng/ml, 946 +/- 680ng/ml y 1214ng/ml +/- 351ng/ml respectivamente. Los niveles séricos de bevacizumab un día antes y una semana después con

0.1 ng/ml, 248 +/- 174 ng/ml y 548 +/- 89 ng/ml respectivamente. Las concentraciones séricas de VEGF un día antes, una y dos semanas después de 0.5mg intravítreo de bevacizumab fue de 1628 +/- 929pg/ml, 427 +/- 140 pg/ml, 246 +/- 110pg/ml, y 269 +/- 157 pg/ml respectivamente. Hubo una significativa correlación negativa ($r = 0.575$, $P = 0.125$) entre las concentraciones séricas de bevacizumab y VEGF cuando un total de 0.25mg ó 0.5mg de bavacizumab fue inyectado. (15)

La Retinopatía del prematuro (ROP) es la principal causa de ceguera infantil, especialmente en países en desarrollo. La fotocoagulación de la retina en la periferia avascular de la retina es comúnmente usada en el tratamiento de ojos con ROP sin desprendimiento de retina. Y escleral y vitrectomía es usada en ROP en ojos con desprendimiento de retina. Recientemente, la vitrectomía temprana puede ser usada en el tratamiento de ojos con ROP para obtener resultados favorables, estructurales y funcionales. (15)

Los resultados mostraron que los niveles séricos de bavacizumab fueron significativamente mas altos una semana después que antes del bevacizumab intravítreo en niños con ROP, quienes recibieron un total de 0.5 o 0.1mg de bevacizumab intravítreo. Otros resultados mostraron que hubo una significativa correlación entre los niveles séricos de bevacizumab y el VEGF en la ROP quienes recibieron un total de 0.25mg o.5mg de bevacizumab intravítreo. (15)

En conclusión, los niveles séricos de bevacizumab y VEGF determinaron la actividad en la vascularidad de niños con ROP quienes recibieron bevacizumab intravítreo. Los resultados sugieren que el bevacizumab escapa del vítreo a la circulación y podría suprimir las concentraciones de VEGF en niños con ROP después de la inyección intravítrea de bevacizumab. Aunque no se observaron

efectos adversos sistémicos en estos pacientes, se garantizara una continuara y extensiva evaluación de los niños por los posibles efectos después de la inyección de bevacizumab intravítrea en pacientes con ROP. (15)

En el estudio “Terapia anti-angiogénica con bevacizumab intravítrea en retinopatía del prematuro”. El objetivo fue; evaluar el papel de la terapia angiogénica con bevacizumab intravítrea para la retinopatía del prematuro (ROP). Los métodos fueron: Fue una serie de casos no comparativos, prospectivo, intervencionista en el que el bevacizumab fue inyectado en el vítreo de de pacientes en tres diferentes grupos de ROP. El grupo I, pacientes con estadio IVa o IVb con ROP que no respondieron al tratamiento convencional: grupo II pacientes con ROP umbral que fueron difíciles de tratar con terapia convencional debido a la deficiente visualización de la retina; y grupo III, los pacientes con alto riesgo preumbral o ROP umbral. (16)

Los resultados. Trece pacientes (18 ojos; edad promedio +/- 4 +/- 3 meses; seguimiento a 6 meses) fueron incluidos en el estudio. Se encontró regresión neovascular en 17 ojos. Un paciente con estadio IVa de ROP tuvo regresión espontánea después de la inyección intravítrea de bevacizumab. No hubo ningún evento adverso ocular o sistémico grave. (16)

En conclusión: El uso de bevacizumab puede ser prometedor en el tratamiento de Pacientes con ROP. Estudios adicionales deben realizarse para determinar la seguridad y eficacia a largo plazo de la inyección intravítrea de bevacizumab, como terapia de primera línea o tras en fracaso de la terapia convencional. (16)

MANIFESTACIONES OCULARES TARDIAS

Se ha visto que el niño prematuro tiene mayor riesgo que el niño de término (aún sin ROP) de presentar alteraciones oculares a lo largo de su infancia (50%

prematuros < 1,701g vs 19% niños de término).

Los niños con peso menor a los 1701g, al nacimiento valorados entre los 11 y 13 años de edad pueden presentar.

- Disminución de la agudeza visual.
- Miopía.
- Estrabismo.
- Alteraciones en la percepción del color.
- Alteraciones campimetrías.
- Baja visual (51% 20/200 o peor y 49% 20/60 o mejor) miopía, astigmatismo anisometropía. Ectopias maculares, etc).
- Estrabismo.
- Alteraciones del segmento posterior (88.4%). Pliegues retinianos, pigmentación, ectopia macular, desprendimiento de retina, degeneración en encaje, rupturas retinianas.

HIPOTESIS

La terapia anti-angiogenica (inyección intravítrea de bevacizumab) es una alternativa eficaz en la retinopatía del prematuro, ya sea como terapia de primera línea o como alternativa de la terapia convencional.

OBJETIVOS

Determinar la eficacia de la terapia anti-angiogenica (inyección intravítrea de bevacizumab) en recién nacidos prematuros con retinopatía severa, en el Hospital de Especialidades Belisario Domínguez.

JUSTIFICACION

Magnitud: La retinopatía del Prematuro es una de las causas de ceguera que puede ser prevenible en un 50%. Con el avance de la tecnología, ha aumentado la supervivencia de los niños prematuros de menos de 1,250g de peso y está presentándose en forma creciente el problema de Retinopatía del Prematuro (ROP), que consiste en el desarrollo anormal de los vasos en la retina periférica y de los cuales la mayoría se resuelve espontáneamente. Sin embargo existen algunos que progresan llegando inclusive a la ceguera total o una pérdida sensible de la visión.

Trascendencia: Se estima que la incidencia de ROP en una población de prematuros de menos de 1500grs y/o menor de 30 semanas de gestación en países desarrollados será entre el 16 al 56% dependiendo de la terapia neonatal. La frecuencia de ROP en países en desarrollo se reporta de 21.7% hasta 71.2%. En Estados Unidos, la ROP es la segunda causa más común de ceguera en niños menores de 6 años de edad y se estima que en América Latina de 100 000 niños que son ciegos, 24 000 tuvieron ROP.

Vulnerabilidad: Este problema es prevenible en un 50% con un tratamiento oportuno a base de cirugía laser y crioterapia u otras terapias como el uso de agentes anti-angiogenicos (bevacizumab) .Para poder llegar a este diagnóstico es necesario realizar un tamiz a todos los prematuros de riesgo que sean atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) en el que se requiere la participación de los médicos oftalmólogos, retinólogos, neonatólogos, pediatras, médicos generales, enfermeras especialistas que con conciencia y compromiso detecten el problema.

Factibilidad: Se cuentan con los recursos humanos (investigador, pacientes); así como los recursos materiales para poder llevar a cabo es estudio; el cual se llevará a cabo en el Hospital de Especialidades Belisario Domínguez.

Viabilidad: Este estudio es viable ya que no viola las políticas ni el código de ética de la institución ni del hospital.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio clínico de tipo experimental, prospectivo y longitudinal. Se revisaron un total de 65 pacientes menores de 1500gr, los cuales presentaron factores de riesgo para desarrollar retinopatía del prematuro, como son (edad gestacional, peso, sepsis, ventilación mecánica, y transfusiones sanguíneas) en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital “Dr. Belisario Domínguez”, en el periodo comprendido entre el 01 de junio del 2011 y el 01 de junio del 2012; de estos pacientes solo 8 tuvieron diagnóstico de retinopatía severa, y ameritaron tratamiento de urgencia. Se les aplicó 0.03ml de

agentes anti-angiogenicos (bevacizumab) intravitreo como modalidad terapéutica y se dio seguimiento 7 días después posterior a la aplicación, para determinar si había mejoría o no y si requerían tratamiento con cirugía laser.

RESULTADOS

El estudio incluyó un total de 65 pacientes menores de 1,500 gr, de los cuales, solo 8 pacientes tuvieron diagnóstico de retinopatía severa; 5 de los cuales eran hombres (62.5%) y 3 mujeres (37.5%) tabla 1; con un peso de 1000 a 1500gr, fueron 4 pacientes (1 mujer 12.5% y 3 hombres 37.5%); peso menor de 1000gr, 4 pacientes (50%); (2 mujeres 25% y 2 hombres 25%), todos con los diagnósticos de retinopatía severa del prematuro. El rango de peso fue de 830gr a 1482gr con una media de 1081.8 gr tabla 2. El rango de edad gestacional fue de 27 a 34 SDG, con una media de 29.5 SDG. La edad de inyección intravítrea fue de 6.4 semanas a 12.5 semanas con una media 9.5 semanas, tabla 3. Se les aplicó agentes anti-angiogenicos intravitreo y se les dio seguimiento posterior a la aplicación. 3 niños tuvieron enfermedad Plus, 1 de forma bilateral. El seguimiento fue de 1 a 12 semanas con una media de 4.6 semanas. Tabla 4

CONCLUSIONES

Con una sola dosis de (bevacizumab) intravitreo de 0.03 ml fue potencialmente útil en el tratamiento de la retinopatía severa del prematuro y así se evitó el uso de terapia laser. No fue necesaria una segunda dosis intravítrea de bevacizumab en ninguno de los casos y no se observó ningún efecto

secundario, ni local, ni sistémico en los pacientes, tampoco se registró ningún caso de ceguera. El seguimiento a los 7 días y 1 mes posterior a la aplicación mostró regresión neovascular. Los cuidados que se dieron a los pacientes posterior a la aplicación de bevacizumab fue antibiótico local moxifloxacino por 5 días cada 4 horas. El uso de bevacizumab puede ser prometedor en el tratamiento de pacientes con retinopatía severa, y podría reemplazar a la terapia convencional con laser, así como sus complicaciones y el costo de dicho tratamiento.

En nuestro hospital, contamos con el apoyo de la, Asociación Nacional para Evitar la Ceguera en México, con dicho tratamiento, reducimos costos de transporte de pacientes, quirófanos y anestesiólogos. Además los pacientes tratados continúan siendo valorados hasta los 3 años de edad. Así también concluimos que se evita la discapacidad por ceguera en niños prematuros con retinopatía severa.

.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Lineamiento Técnico. Secretaria de Salud. **Manejo de la Retinopatía del Prematuro**. Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva. Primera edición Octubre 2007. México D.F.
- 2.- Björn C. Harder., Stefan von Baltz., Jost B. Jonas and Frank C. Schlichtenbrede. **Intravitreal Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity**. Journal Of Ocular Pharmacology and Therapeutics. Volumen 27, Number 6, 2011.
- 3.- José Carlos Rivera., Przemyslaw Sapielha., Jean-Sébastien Joyal., Francois Duhamel. **Understanding Retinopathy of Prematurity: Update on Pathogenesis**. Neonatology Review. 2011; 100:343-353.
- 4.- Mauren E. Harris., Anne Moskowitz., Anne B. Fulton., Ronald M. Hansen. **Long-term effects of retinopathy of prematurity (ROP) on rod and rod-driven function**. Doc Ophthalmol 2011 122:19-27.
- 5.- Dordi Austeng MD., PhD Karin B. M. Küllen., PhD Ann Hellström MD. PhD Peter G. Jakobsson MD. **Screening For Retinopathy of Prematurity in Infants Born Before 27 weeks Gestation in Sweden**. Arch Ophthalmol. 2011; 129 (2): 167-172.
- 6.- Atcharceya Wiwatwongwana, MD; James P. Kersey. **The effect of changing oxygen saturation protocols on the incidence of laser treatment for retinopathy of prematurity**. CAN J. OPHTHALMOL- volume 45, No. 6, 2010.
- 7.- Rita. C. Silveira. Joao B. Fortes. Renato S. Procianny. **Assessment of the**

Contribución of Cytokine Plasma Levels to Detect Retinopathy of Prematurity in Very Low Birth Weight Infants. Investigative Ophthalmology & visual Science.

March 2011. Volumen 52. No 3. 1297-1301.

8.- Graham E. Quinn, MD. Velma Dobson, PhD. Robert J. Hardy, PhD. **Visual Field Extent at 6 years of Age in Children Who Had High-Risk Prethreshold Retinopathy of Prematurity.** Arch. Ophthalmol 2011; 129 (2): 127-132.

9.- C. Romagnoli. M.G. Tesfagabir, C. Giannantonio, P. Papacci. **Erythropoietin and retinopathy of prematurity.** Early Human Development 875 (2011) s39-s42.

10.- Susan M Carden Franzco PhD and William V Good MD. **The advantages of eye photography for retinopathy of prematurity.** Clinical and Experimental Ophthalmology. 2011; 39: 1-2.

11.- Wagih Aclimandos Department Ophthalmology. **Sevety Years of retinopathy of prematurity.** Br. J ophthalmol. July 2011. Volumen 95. Numero 7.

12.- J.W Kaempf, A.J Kaempf, Y Wu, M Stawarz, J Niemeyer and G Grunkemeier. **Hyperglycemia, insulin and slower growth velocity may increase the risk of retinopathy of prematurity.** Journal of Perinatology (2011) 31, 251-257.

13.- William V. Good. M.D. Earl A. Palmer, M. D. **Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity.** The New England Journal of Medicine. June 16, 2011.

14.- Ramak Roohipoor. Hamed Ghasemi. Fariba Ghasemi. Reza Karkhaneh. Mohammad Riazi. Mehdi Nill-Ahmadabadi. **Intravitreal bevacizumab in**

retinopathy of prematurity: an interventional case series. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol (2011) 249: 125-1301.

15.- Tatsuhiko Sato, Kasuko Wada, Hitomi Arahori. Noriyuki kuno, Kenji Imoto. Chiharu Iwahashi-Shima. Shunji Kusaka. ***Serum Concentrations of Bevacizumab (Avastin) and Vascular Endothelial Growth Factor in Infants With Retinopathy of Prematurity.*** American Journal of Ophthalmology. Vol. 153, No 2. February 2012.

16.- Hugo Quiroz- Mercado. MD. María A. Martínez- Catellanos, MD. Myriam L Hernandez- Rojas, MD. Nelinda Salazar-Teran, MD. ***Antiangiogenic Therapy with intravitreal Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity.*** Retina The Journal of Retinal and Vitreous Diseases. 2008. Volumen 28. Número 3.

ANEXOS

Tabla 1 RN POR SEXO CON ROP SEVERA EN LA UCIN DEL H.E.B.D

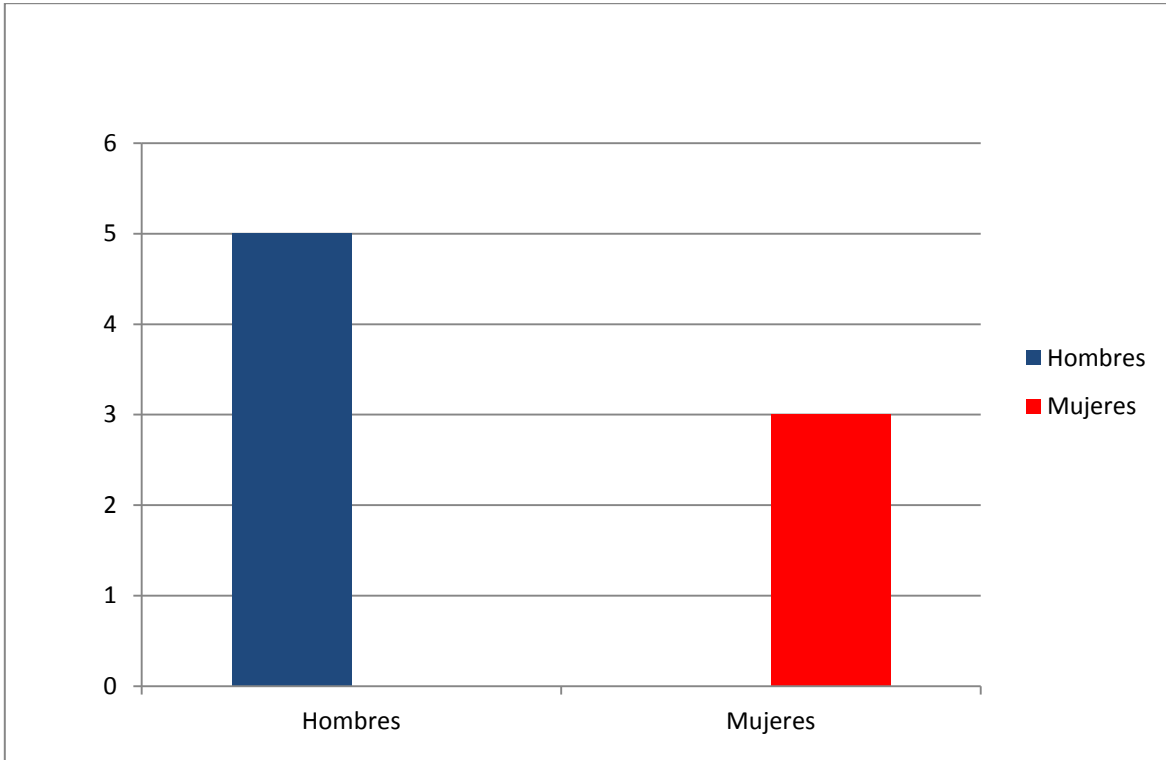


Tabla 2 RN POR PESO Y SEMANAS DE GESTACION

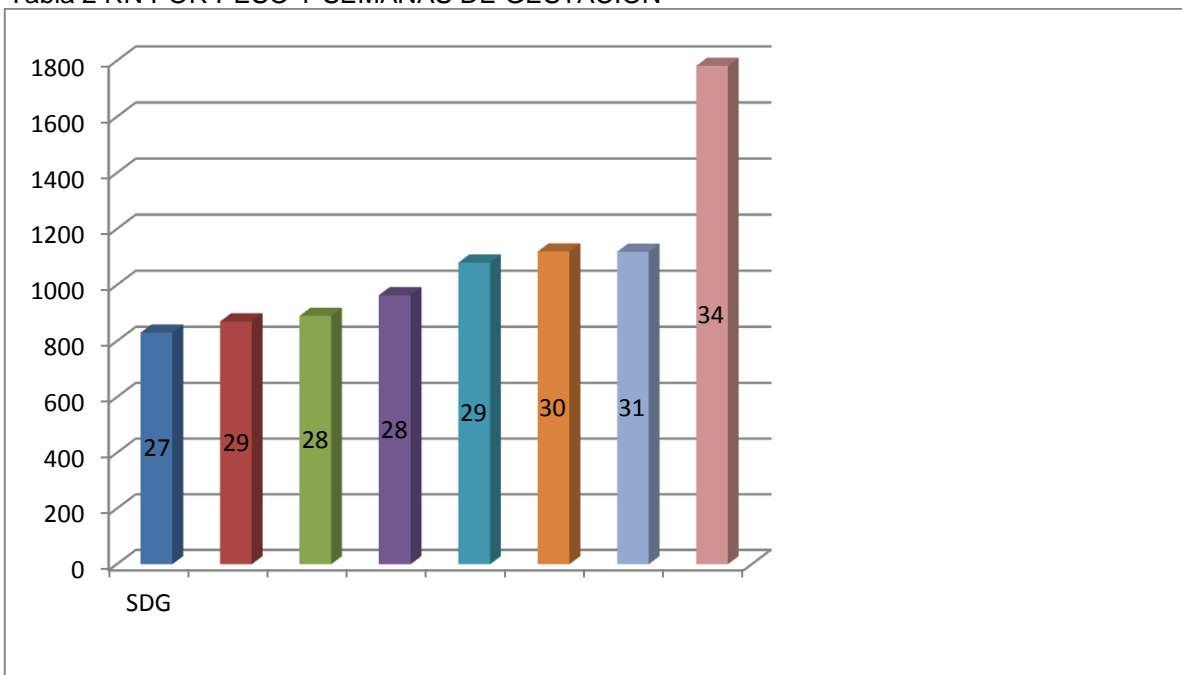


Tabla 3 Semanas de aplicación intravitrea

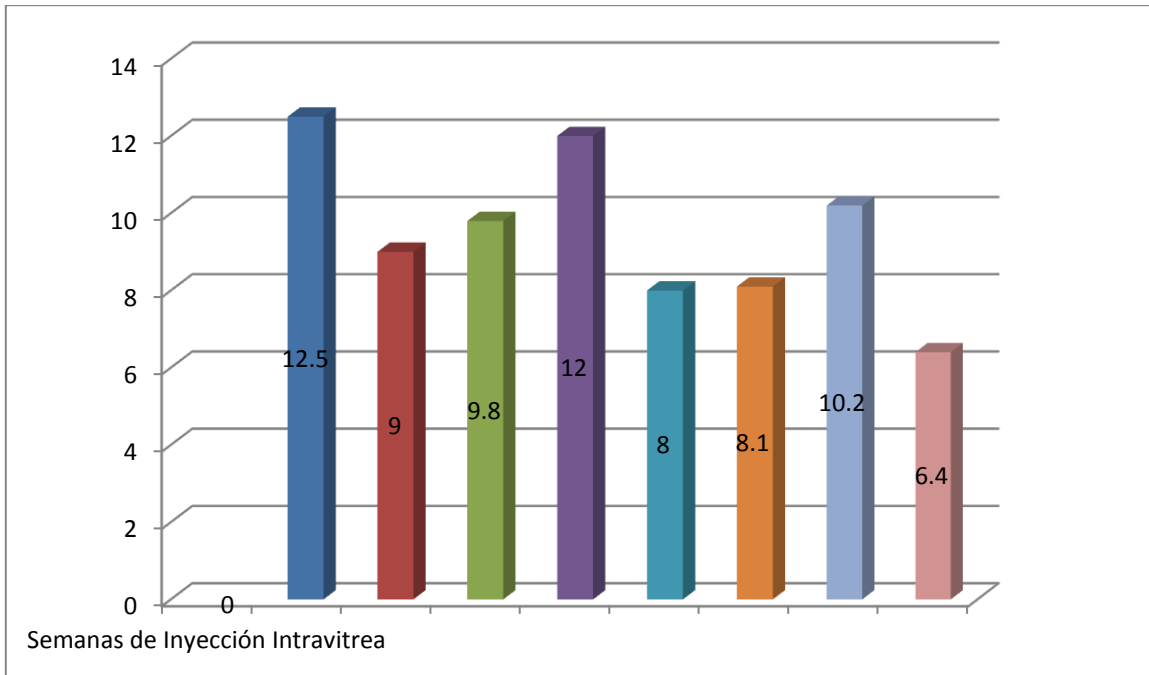


Tabla 4 Semanas de Gestación Corregidas a la aplicación de inyección intravitrea

