



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**“PREVALENCIA DE RETINOPATÍA DEL
PREMATURO EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA
DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO”**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

**PRESENTA:
DR. FEDERICO XOCHITOTOTL NAVA**

**ASESORA Y DIRECTORA DE TESIS:
DRA. MARÍA DE LOURDES FLORES OROZCO**



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.

DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS
TITULAR DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA

DR. JORGE ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO
DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA

DRA. MARIA DE LOURDES FLORES OROZCO
ASESOR DE TESIS

REG. NO: **HJM1991/11.02.15-R**

DEDICATORIA

A mis padres: por todo, este trabajo es para ustedes.

A mis hermanos: por su apoyo incondicional y estar en todo momento conmigo.

A Héctor Alejandro: por ser tu, por tu cariño incondicional y tu tiempo.

A Dios: por darme salud y la fuerza necesaria para seguir adelante.

ÍNDICE

RESUMEN.....	5
I. INTRODUCCIÓN.....	7
1.1 Planteamiento del problema.....	23
1.2 Justificación.....	23
1.3 Objetivos.....	23
II.- MATERIAL Y METODOS.....	24
2.1 Diseño del estudio.....	24
2.2 Universo y muestra	24
2.3 Criterios de inclusión.....	24
2.4 Criterios de no inclusión.....	24
2.5 Variables.....	24
2.6 Instrumento de medición.....	26
2.7 Pruebas estadísticas.....	26
2.7 Riesgo del estudio.....	26
III.- RESULTADOS.....	27
IV.- DISCUSION.....	29
V.- CONCLUSIONES.....	30
VI.- REFERENCIAS.....	31
VII. CUADROS Y FIGURAS.....	37

“PREVALENCIA DE RETINOPATIA DEL PREMATURO EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGIA DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO”

RESUMEN

La retinopatía de la prematuridad (ROP), constituye una patología grave, cuyo diagnóstico precoz y tratamiento cambian totalmente el pronóstico. Debido a ello, el establecimiento de un programa de cribado adecuado adquiere una gran importancia.

Se trata de una patología que requiere experiencia en su manejo. Los centros sanitarios que atienden un número pequeño de niños prematuros, exploran pocos casos de retinopatía del prematuro, especialmente de ROP grave, por lo que suelen ser necesarios traslados a los centros con mayor volumen asistencial y experiencia en la práctica clínica tanto para confirmación diagnóstica como para tratamiento.

Objetivo: Conocer la prevalencia de la retinopatía de la prematuridad en el servicio de Neonatología del Hospital Juárez de México en niños con peso <1750 g y < 34 semanas de edad gestacional al nacimiento.

Resultados: se incluyeron 120 pacientes, 71 (59.2%) corresponden al sexo masculino, 49 (40.8%) al sexo femenino; 55% con peso entre 1001-1500 g de peso al nacimiento, la edad gestacional tuvo mayor predominio en pacientes con edad mayor a 28 semanas de gestación (84.1%).

La oxigenoterapia se considero en base a los días que requirieron apoyo ventilatorio mecánico y otras modalidades de ventilación (cpap nasal), así como también el suministro del mismo mediante puntas nasales y reguladores de flujo. Se contempló como punto de corte uno de los criterios usados para el diagnóstico de la displasia broncopulmonar, propuesto por Bancalari (28 días) ya que no existe un consenso específico respecto al número de días asociados para el desarrollo de retinopatía del prematuro; el 60% de los casos requirió oxigenoterapia con una duración menor a 28 días y el 40% restante requirió terapia de oxígeno prolongada.

La acidosis documentada en el expediente clínico con la primera gasometría (de cordón umbilical o del recién nacido) y que cumpliera los criterios contemplados por la AAP y el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (pH <7.00 y déficit de base \leq -20). Se reportó en 8.33%.

El antecedente de transfusiones, en base a los criterios establecidos por Shannon, el 58.3% de los pacientes requirió al menos en 1 ocasión transfusión de hemoderivados considerando los criterios clínicos y estudios de laboratorio.

El 20.8% de los casos tuvo datos clínicos de cardiopatía congénita y se confirmó posteriormente mediante la realización de ecocardiograma, en el 92% de los casos se reporta persistencia de conducto arterioso, 1 caso con estenosis de las ramas pulmonares y 1 caso de coartación de aorta postductal.

El 8.3% de los casos presento enterocolitis necrosante, siendo en todos reportado como estadio IA, y solo en 3.3% de los casos hemorragia interventricular. El 68.3% de los casos tuvo antecedente de sepsis neonatal temprana o tardía, corroborada por criterios clínicos, de laboratorio y hemocultivos positivos.

Los pacientes que recibieron valoración oftalmológica corresponde al 68.3% de los casos, siendo realizada durante los primeros 3 meses de vida 88.5%.

Se reporta una prevalencia de retinopatía del prematuro de 8.5%, siendo en 86% de los casos Estadio 1 y solo 1 caso (14%) Enfermedad plus.

El seguimiento se realizó a las 2 semanas en 57% de los casos, el restante recibió valoración al mes del diagnóstico. No se reporta en ninguno de los expedientes la condición clínica y/o el desarrollo de complicaciones.

Conclusiones: La retinopatía del prematuro es un trastorno retinal de los niños prematuros con bajo peso, que potencialmente puede provocar ceguera.

Con el avance de la tecnología, ha incrementado la supervivencia de los niños prematuros, y de manera secundaria el incremento de la retinopatía del prematuro, que si se diagnostica de manera temprana previene el desarrollo de secuelas oftalmológicas.

Palabras clave: prematurez, retinopatía,

INTRODUCCION

Concepto de Retinopatía del prematuro (ROP)

La retinopatía del prematuro (ROP) se define como una vítreo retinopatía fibro y vasoproliferativa periférica que acontece en los recién nacidos (RN) inmaduros, generalmente sometidos a oxigenoterapia, y de etiopatogenia actualmente aún desconocida¹.

Referencia histórica

Fue descrita inicialmente por Terry en el año 1942, bajo el nombre de Fibroplasia Retrolental, ya que este autor sospechó que se trataba de una forma especial de Persistencia de la Vasculatura Fetal (Persistencia e Hiperplasia del Vítreo Primario)².

En el año 1952, Heath estableció el término de Retinopatía del Prematuro³, el cual se sigue empleando en la actualidad. Fue en esta década de los 50 en la que se produjo la primera epidemia de ROP, que Kinsey relacionó con la oxigenoterapia del prematuro, dando origen a la primera medida terapéutica contra esta enfermedad, la restricción de la oxigenoterapia en el cuidado neonatal⁴. Con ello disminuyó la incidencia de ROP, sin embargo con los nuevos adelantos técnicos en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales se consiguieron supervivencias en recién nacidos muy inmaduros y de muy bajo peso, por lo que en la década de los 80 se asistió a una segunda epidemia de ROP⁵.

Fisiopatología: últimas tendencias

Desarrollo vascular de la retina

Tras el desarrollo de la esclerótica y la coroides, los elementos retinianos incluyendo las fibras nerviosas, las células ganglionares y los fotorreceptores, emigran desde la papila óptica en el polo posterior del ojo hacia la periferia.

Existen varias teorías sobre la vascularización ocular pero la más aceptada es la de Ashton, del año 1966⁶, según la cual los vasos retinianos se originan a partir de las células fusiformes de la adventicia de los vasos hialoideos a nivel de la papila óptica. Desde aquí empiezan a emigrar hacia el exterior a partir de la semana 16 de embarazo, en respuesta a estímulos aún no conocidos, entre ellos probablemente el estímulo de la hipoxia relativa y la liberación de factores angiogénicos.

Otras teorías, como las de Michaelson (1949)⁷ y Cogan (1963)⁸, defienden que los capilares partirían de arterias y venas maduras, y no al contrario. Antes de que se desarrollen los vasos retinianos, la retina avascular recibe el suministro de oxígeno por difusión a través de la retina, a partir de los vasos coroideos.

Recientes estudios del desarrollo vascular retiniano llevados a cabo por Flynn JT y colaboradores⁹ han demostrado la existencia de dos fases: una fase temprana, la vasculogénesis, que ocurre a nivel de las células precursoras vasculares (VPC) de origen

mesenquimal que salen del nervio óptico y son responsables de la formación de los vasos primordiales del plexo central superficial, el cual incluye las cuatro arcadas principales de la retina posterior. Este proceso comienza antes de la semana 14 de gestación y se completa en torno a la semana 21. La fase siguiente, la angiogénesis, es en la que tiene lugar la formación de nuevos vasos a partir de los ya existentes siendo por tanto responsable del incremento en la densidad capilar de la retina central y de la formación de vasos periféricos del plexo superficial y del plexo capilar profundo así como de los capilares peripapilares radiales.

Basándose en estos resultados, los autores hipotetizan sobre la razón de los pobres resultados de la terapia ablativa en la ROP zona I. Consideran que debido al origen vasculogénico de los vasos de la zona I éstos son insensibles a la acción del factor de crecimiento vascular endotelial (*Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF) isoforma 165 así como al efecto de la crioterapia o laserterapia.

Últimas tendencias en fisiopatología

En la actualidad se supone que la ROP es bifásica¹⁰: en la fase I se produce una isquemia retiniana por insuficiente vascularización (fase de vaso – obliteración hiperóxica). En la fase II dicha retina produce factores vasoproliferativos (fase de neovascularización), que pueden conducir al desprendimiento de retina. Los factores que controlan la vascularización pueden ser regulados por el oxígeno (principalmente el VEGF) o no (principalmente el *Insulin-like Growth Factor*, IGF1). Un nivel bajo persistente en suero de IGF-1, es un marcador de riesgo de desarrollo ROP en las etapas iniciales postnatales¹¹.

Este factor es necesario para un desarrollo normal de la vasculatura retiniana¹², con un efecto permisivo sobre el VEGF¹³. Ello significa que en la fase I la retina necesita IGF-1 para así permitir el efecto del VEGF y llegar a una vascularización normal. La lactancia materna aportaría el IGF-1. Basándose en este hecho se consideró que el restablecimiento de niveles normales de IGF-1 podría prevenir la ROP, promoviendo a su vez un desarrollo vascular normal.

En la fase II, por el contrario, se trataría de evitar estos factores, ya que se está produciendo una vascularización anómala hacia el vítreo. Concretamente la isoforma de VEGF con más relevancia en la ROP parecía ser la 164, cuya elevación podría desencadenar el proceso. La isoforma 164 era la que se expresaba de forma predominante en el momento de la máxima neovascularización intravítrea. Ishida y colaboradores confirmaron la hipótesis demostrando que la inhibición del VEGF 164 podía suprimir la neovascularización anómala sin afectar a la angiogénesis fisiológica en un modelo animal de ROP¹⁴.

Un artículo publicado más recientemente por Flynn JT y colaboradores⁹ menciona el papel relevante de la isoforma 165, la cual en la fase de angiogénesis es estimulada por la situación de hipoxia. Asimismo, destaca el hecho de que la fase de vasculogénesis (la fase temprana) en la retina humana es independiente de las demandas metabólicas y de la isoforma 165 del VEGF.

Debido a estos hallazgos fisiopatológicos recientes cabrían destacarse estudios longitudinales desarrollados con objeto de evaluar si la determinación sérica postnatal del factor IGF-1 podría emplearse en la predicción de la ROP. Parece demostrado que el factor IGF-1 es, al menos, un factor determinante del riesgo de desarrollo de ROP tan potente como el peso al nacimiento¹⁵.

Factores etiológicos

Desde la primera descripción de la ROP, en el año de 1942, han sido numerosos los artículos y estudios relacionados con la patogenia de la ROP.

Oxigenoterapia

El oxígeno fue el primer factor que se relacionó con la ROP ya desde la década de 1950, se suponía que la hiperoxigenación de la retina frenaba su normal vascularización. Estudios como los llevados a cabo por Kinsey y colaboradores⁴, y Lanman y colaboradores¹⁶, contribuyeron a extender la creencia de que el oxígeno era la causa única de la ROP, por lo que se decidió en la práctica clínica reducir la oxigenoterapia, hecho que provocó un grave incremento de la mortalidad neonatal. Cross concluyó que por cada caso de ceguera prevenida se produjeron 16 muertes por hipoxia¹⁷.

A pesar de la rigurosa monitorización de oxígeno, se constató un aumento en la incidencia de ROP, describiéndose casos de ROP en prematuros sin excesivas demandas de oxígeno. Se consideraba que el mecanismo patogénico del oxígeno se debía a la generación de radicales libres, ya que la vitamina E parecía poseer un efecto positivo en la profilaxis de la ROP¹⁸.

Contrariamente a esta idea, hubo otro grupo de investigadores que ya en los años 50 consideraron que el oxígeno no tenía ningún papel patogénico en la ROP, sino que era la isquemia retiniana periférica la que desencadenaba la liberación de factores angiogénicos por parte de la retina, patrón similar al de la retinopatía diabética. Por ello se desarrolló una nueva línea de investigación que proponía el uso del oxígeno para tratar la neovascularización¹⁹.

Recientemente se retomó de nuevo esta línea de trabajo²⁰, llevándose a cabo un estudio prospectivo denominado STOP-ROP. Este estudio se realizó entre febrero del año 1994 y marzo de 1999, incluyéndose en el mismo 649 prematuros con ROP preumbral, asignándoles al azar un rango de saturación de oxígeno fraccional del 96% o del 99% (grupo experimental, suplementario o de rango de mayor saturación de oxígeno) o entre el 89% y el 94% (grupo de rango de saturación de oxígeno normal, convencional o control).

Los resultados obtenidos fueron favorables, ya que se obtuvo una tendencia que señalaba que el oxígeno suplementario reducía la progresión a la ROP umbral, pero no alcanzaron significación estadística. Pero al mismo tiempo se observó un aumento de secuelas pulmonares adversas en los prematuros con ROP preumbral cuando se tuvo como objetivo un rango mayor de saturación de oxígeno²¹.

La última tendencia en relación con la oxigenoterapia y la ROP es nuevamente la restricción del oxígeno, limitando las saturaciones en sangre al intervalo 86-95%. Esta

tendencia tiene su origen en un estudio reciente (año 2003) realizado por Chow y Sola. El objetivo del estudio era conseguir una saturación de oxígeno percutánea de 88-93%, así como evitar cambios amplios en los valores de la fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) y en la saturación parcial de oxígeno (SpO₂). Se realizó una monitorización estricta de la SpO₂, aceptándose saturaciones de oxígeno inferiores a las habituales hasta que la retina madurara.

Las tasas de ROP grave obtenidas en los 238 niños incluidos en el estudio disminuyeron desde el 12% (frecuencia correspondiente al período previo al control estricto de la SpO₂) al 2%, no requiriendo fotocoagulación con láser ninguno de los casos. Igualmente se observó una disminución significativa en la tasa de displasia broncopulmonar²².

Por todo ello, el papel del oxígeno en la ROP continúa siendo un tema a debate. En el momento actual se sigue sin tener claro el mecanismo de actuación del oxígeno y por tanto no se pueden establecer unas guías de actuación seguras en cuanto a la administración de oxígeno.

Bajo peso / inmadurez

Son numerosos los factores que se relacionan con el posible desarrollo de la ROP, pero los que más relevancia adquieren por su asociación consistente con la aparición de la ROP, son el bajo peso y la baja edad gestacional (EG) al nacimiento²³.

Ya Terry en el año 1945²⁴ sugirió que la ROP podría deberse a la inmadurez del niño, pero sólo a comienzos de los años 70 se empezó a relacionar la ROP con el bajo peso, convirtiéndose en una de las asociaciones más estudiadas. El bajo peso así como la baja edad gestacional parecen estar ligados a la inmadurez vascular retiniana de una manera muy directa, de hecho la denominada “nueva epidemia de ROP” se atribuyó a la mayor supervivencia de los niños de menor peso y edad gestacional (niños de menos de 1000 gramos y menos de 26 semanas de EG). Sin embargo, este factor no constituye una condición suficiente para el desarrollo de la ROP.

Iluminación retiniana

Constituye una de las teorías etiológicas de la ROP, surgida a raíz del trabajo publicado por Glass en el año 1985²⁵. Se trataba de un estudio prospectivo sobre el efecto de la exposición a la luz en las unidades de neonatología, obteniéndose como resultado más destacado que los niños menores de 1000 g expuestos a iluminación intensa desarrollaron más frecuentemente ROP que aquellos expuestos a una luz más tenue. El mecanismo patogénico sería la generación de radicales libres en la retina. No debe olvidarse que los niños prematuros exponen sus retinas inmaduras a altas intensidades lumínicas sin ninguna limitación ya que sus pupilas carecen de una adecuada capacidad de contracción.

Trabajos posteriores no han podido correlacionar intensidad de luz con incidencia de ROP. De hecho, dos estudios multicéntricos llevados a cabo recientemente²⁶ encuentran que la reducción de la iluminación ambiental no tiene efecto sobre la

prevención de la ROP. Por lo tanto, en el momento actual, no parece justificado el uso de protección ocular con el objetivo de disminuir la frecuencia de ROP.

Otros factores

Entre los múltiples factores que han llegado a relacionarse con la ROP se encuentran los factores hematológicos (transfusiones²⁷, anemia), factores gasométricos²⁸, factores respiratorios (enfermedad pulmonar crónica²⁸, distrés respiratorio del recién nacido²⁹, ventilación mecánica³⁰, episodios de apnea³⁰, anestesia general²⁸, factores cardiológicos (ductus arterioso permeable³¹, factores intestinales (enterocolitis necrotizante³⁰, factores cerebrales (hemorragia periventricular³² y factores infecciosos (septicemia)³⁰.

Existen asimismo teorías sobre la susceptibilidad genética a la ROP. En algunos casos de vitreoretinopatías exudativas familiares ligadas al cromosoma X, en los que se producen cambios vasculares en la retina periférica similares a los que se ven en la ROP, se han visto mutaciones en el gen de la enfermedad de Norrie. En niños con ROP grave, se ha encontrado un incremento en la prevalencia de defectos en el gen de la enfermedad de Norrie³³.

Un artículo publicado a finales del año 2006, que muestra los datos de un estudio retrospectivo llevado a cabo entre los años 1994 y 2004 sobre gemelos prematuros, concluye que junto a la prematuridad y los factores ambientales, en la ROP existe una fuerte predisposición genética³⁴. En cuanto a la raza, según el estudio CRYO-ROP, los niños de raza negra tienen un riesgo menor de desarrollar ROP grave que los niños de raza blanca. Por otra parte, en un estudio llevado a cabo en Reino Unido³⁵ se observó que los niños asiáticos tenían un riesgo de ROP más elevado que los niños caucásicos, pero este incremento del riesgo se relacionó con la mayor supervivencia de los niños asiáticos.

A pesar de todos los estudios desarrollados con objeto de determinar los factores etiológicos de la ROP, lo único que puede afirmarse en el momento actual es que la ROP es una enfermedad de origen multifactorial, no del todo conocida y por tanto difícil de prevenir.

Profilaxis y tratamientos médicos

Oxigenoterapia

Tal y como se ha explicado previamente, el papel del oxígeno en la ROP continúa siendo un tema a debate. En el momento actual se sigue sin tener claro el mecanismo de actuación del oxígeno y por tanto no se pueden establecer unas guías de actuación seguras en cuanto a la administración de oxígeno. La tendencia más reciente parece ser la impuesta por Chow y colaboradores²², según la cual el niño prematuro necesitaría unas saturaciones de oxígeno en sangre similares a las fetales nunca superiores al 95%.

Vitamina E

El uso de la vitamina E en la profilaxis de la ROP data ya de los años 50, a raíz de los trabajos de Owens y Owens³⁶. Sugirieron que la vitamina E, por su acción

antioxidante, podría tener un papel protector en la retina frente a los efectos perjudiciales del oxígeno y los radicales libres.

Se han llevado a cabo numerosos estudios sobre el papel de la vitamina E en la prevención de la ROP, con resultados contradictorios³⁷. Destacan los trabajos realizados por Kretzer y colaboradores, que encontraron un efecto beneficioso sobre la severidad de la ROP^{18,38}. El mayor problema de la administración de la vitamina E lo constituyen sus efectos secundarios potenciales. Su administración se ha relacionado con el aumento de la incidencia de enterocolitis necrotizante³⁹, sepsis⁴⁰ y hemorragia periventricular⁴⁰. Las revisiones más recientes sobre el tema recomiendan su uso en la profilaxis de los grados más severos de ROP, y sugieren la realización de un estudio controlado y randomizado a gran escala que clarifique la situación⁴¹.

Sustancias inductoras de la maduración pulmonar

En cuanto al surfactante pulmonar, algunos trabajos han encontrado una reducción de la frecuencia de ROP grave en los niños que habían recibido surfactante^{42,43}, sin embargo otros estudios asocian la administración de surfactante con el incremento del riesgo de ROP, aunque no de ROP grave⁴⁴.

En la mayoría de los trabajos no se encuentra una relación estadísticamente significativa entre el uso de surfactante y la aparición de ROP⁴⁵. Los últimos estudios de larga evolución parecen optimistas en cuanto a su uso⁴⁶, encontrando una disminución de la incidencia y severidad de la ROP durante la corta era de la terapia con surfactante.

En relación con los corticoides prenatales, a finales de los años 90 dos estudios coincidieron en señalar que su administración previa al nacimiento del prematuro se acompañaba de una disminución en la incidencia y severidad de la ROP⁴⁷. La finalidad inicial de este tratamiento es lograr una mayor madurez del surfactante pulmonar mejorando así la ventilación del niño, pero a su vez, desde el punto de vista oftalmológico, contribuiría a la maduración retiniana o a la inhibición de la neovascularización propia de la ROP. Este efecto positivo parece confirmado⁴⁸.

Sin embargo, la administración de corticoides postnatales de forma tardía para prevenir la aparición de displasia broncopulmonar, puede tener efectos adversos sobre la vascularización de la retina e incrementar el riesgo de ROP grave⁴⁹. Por todo ello, y tal y como indican las últimas actualizaciones de la base Cochrane sobre el uso postnatal de corticoides⁵⁰, los riesgos de esta terapia, particularmente los neurológicos, sobrepasan a los potenciales beneficios de la misma, por lo que se desaconseja su uso.

El inositol acelera la maduración del surfactante pulmonar, motivo por el que se emplea en el tratamiento de los niños pretérmino. Ensayos de administración intravenosa y oral de inositol para prevenir la displasia pulmonar, han observado una reducción de la incidencia de ROP, así como de su severidad⁵¹. Se considera muy recomendable la elaboración de un estudio multicéntrico sobre el inositol y su papel en la ROP⁵².

Antiangiogénicos

Se han publicado artículos sobre el empleo de antiangiogénicos en niños con ROP, todo parece indicar que todos los esfuerzos se centrarán en la prevención de la

enfermedad mediante el uso de estos agentes. El antiangiogénico ideal sería aquel que pudiendo ser administrado de la forma menos invasiva (colirio o inyección intravítrea), tuviese un mínimo efecto sobre el desarrollo vascular normal, consiguiese prevenir la neovascularización y todo ello, con la menor toxicidad retiniana posible.

Por el momento, y basándose en el éxito relativo obtenido en patologías oftalmológicas como la degeneración macular asociada a la edad y la retinopatía diabética, ya se han llevado a cabo estudios experimentales en modelos animales de ROP con Pegaptanib⁵³ y Ranibizumab⁵⁴. Así como también del uso de Bevacizumab⁵⁵, pero aún con resultados no concluyentes y requiere más estudios para determinar la dosis y frecuencia de la droga, los efectos sistémicos a largo plazo y si se debe administrar en conjunción con otras terapias para la ROP. Este tratamiento podría convertirse en el futuro en la estrategia terapéutica principal en la ROP.

Clasificación

La Clasificación Internacional de la Retinopatía de la Prematuridad (ICROP) se publicó en dos partes, la primera en 1984⁵⁶ y posteriormente fue ampliada en 1987, dedicándose esta última parte principalmente al desprendimiento de retina⁵⁷. Se trató de un consenso de un grupo internacional de especialistas en retinopatía de la prematuridad. La introducción en 1984 de este acuerdo internacional sobre la clasificación de la ROP ha constituido uno de los acontecimientos más importantes referentes a esta patología. Constituyó la herramienta adecuada para poder indicar su gravedad, localización y extensión.

Recientemente, un grupo de oftalmólogos pediátricos y especialistas en retina han desarrollado un documento consensuado que revisa algunos aspectos de la ICROP⁵⁸. Fueron necesarias realizar pocas modificaciones. Entre los aspectos novedosos respecto a la clasificación original se incluyen: 1) el concepto de una forma más virulenta de retinopatía observada en los niños de menor peso al nacimiento (ROP agresiva posterior, AP-ROP), 2) la descripción de un nivel intermedio de la enfermedad plus (pre-plus) entre la vascularización normal del polo posterior y una enfermedad plus franca y 3) una herramienta clínica práctica para estimar la extensión de la zona I.

Zona I: consiste en un círculo cuyo radio se extiende desde el centro de la papila hasta dos veces la distancia centro de la papila-centro de la mácula. Es la más interna.

Zona II: se extiende centrífugamente desde el límite de la zona I a la ora serrata nasal.

Zona III: es el creciente residual retiniano anterior a la zona II (creciente de retina temporal periférico a la zona II).

Extensión: la extensión de la enfermedad se determina bien en horas de reloj, bien en sectores de 30° (cada sector horario equivale a 30° de circunferencia).

Estadaje

Previo al desarrollo de la ROP en el niño prematuro, la vascularización retiniana es incompleta o inmadura. Se definen 5 estadios de respuesta vascular anormal a nivel de

las uniones entre la retina vascularizada y la avascular. Debido a que en un mismo ojo pueden presentarse más de un estadio de ROP, el estadiaje de un ojo está determinado por la manifestación más grave presente. Sin embargo, con fines de registrar la exploración completa, se define cada estadio y la extensión de cada uno de ellos por horas de reloj o sectores.

Estadio 1: Línea de demarcación

Esta línea es una fina pero definida estructura que separa la retina avascular anteriormente de la retina vascularizada posteriormente. La línea es relativamente plana, blanca, a nivel del plano retiniano.

Estadio 2: Cresta

La cresta es la característica del estadio 2. Se corresponde con un engrosamiento de la línea de demarcación, adquiriendo altura y anchura, y extendiéndose sobre el plano de la retina. El color de la cresta puede variar de blanco a rosa y los vasos pueden dejar el plano retiniano posterior a la cresta para adentrarse en ésta. Pueden observarse pequeños penachos neovasculares aislados sobre la superficie retiniana, posteriores a la cresta. Estas lesiones no constituyen un grado de crecimiento fibrovascular, hecho necesario para la condición de estadio 3.

Estadio 3: Proliferación fibrovascular extrarretiniana

En el estadio 3, la proliferación fibrovascular extrarretiniana o neovascularización se extiende desde la cresta hacia el vítreo. La severidad de la lesión del estadio 3 puede subdividirse en leve, moderada o grave dependiendo de la extensión del tejido fibrovascular extrarretiniano que infiltra el vítreo.

Estadio 4: Desprendimiento de retina parcial

El estadio 4 se caracteriza por el desprendimiento de retina subtotal. Se divide en estadio 4A o extrafoveal y estadio 4B o foveal. Los desprendimientos retinianos del estadio 4 son generalmente cóncavos y la mayoría están orientados circunferencialmente. La extensión de los desprendimientos de retina depende del número de horas de reloj de tracción fibrovascular y su grado de contracción. Típicamente, los desprendimientos de retina comienzan a nivel del punto de anclaje del tejido fibrovascular a la retina vascularizada.

Estadio 5: Desprendimiento de retina total

En el estadio 5 el desprendimiento de retina es completo, generalmente en forma de embudo. Estos desprendimientos de retina son generalmente traccionales y pueden ocasionalmente ser exudativos. Se clasifica según su apertura en la zona anterior y posterior. Los embudos cerrados lo pueden ser, por tanto, en su zona anterior, en la posterior, o bien en toda su longitud, siendo la configuración más frecuente aquella en la que el embudo está abierto tanto anterior como posteriormente.

Enfermedad plus

Existe un grado aparte, denominado “enfermedad plus (+)”, que puede combinarse con cualquiera de los otros. Este concepto fue descrito por Schaffer y sus colaboradores⁵⁹. Consiste en una dilatación y tortuosidad de la vasculatura del polo posterior en al menos dos cuadrantes. Denota la existencia de un “shunt” arteriovenoso importante, y viene a indicar la presencia de una enfermedad activa y, por tanto, potencialmente peligrosa (confiere gravedad al cuadro). Puede asociarse con ingurgitación vascular del iris, rigidez pupilar y opacidad del vítreo. Es un signo de mal pronóstico que se confirmó en el estudio CRYO-ROP⁶⁰, cuando aparecía enfermedad plus se incrementaba el riesgo de un resultado desfavorable de un 3% a un 62%.

Enfermedad pre-plus

Hay un espectro de actividad ROP que viene indicado por la anormal dilatación y tortuosidad de la vasculatura del polo posterior. La enfermedad plus es la forma severa de esta alteración vascular. Se define como enfermedad pre-plus esas alteraciones vasculares del polo posterior que son insuficientes para el diagnóstico de enfermedad plus pero que muestran mayor tortuosidad arterial y mayor dilatación venosa de lo normal. Con el tiempo, las alteraciones vasculares pre-plus pueden progresar a una enfermedad plus franca.

ROP agresiva posterior (AP-ROP)

Con este término se designa una infrecuente forma severa de ROP rápidamente progresiva. Si no se trata, generalmente progresa a ROP estadio 5. Los signos característicos de este tipo de ROP son la localización posterior y la presencia de enfermedad plus prominente. Esta retinopatía rápidamente progresiva ha sido referida previamente como “enfermedad Rush” o “ROP fulminante” pero no se había incluido específicamente en la ICROP.

La AP-ROP se observa más frecuentemente en la zona I, aunque puede también presentarse en la zona II posterior. Precozmente en el desarrollo de la AP-ROP, los vasos del polo posterior muestran un incremento en su dilatación y tortuosidad en los 4 cuadrantes desproporcionado respecto a la retinopatía periférica. Estos cambios vasculares progresan rápidamente. Se producen uniones vasculares retinianas no únicamente a nivel de las uniones entre la retina vascular y avascular.

Con frecuencia resulta difícil distinguir entre arteriolas y vénulas debido a la significativa dilatación de ambos tipos de vasos. Igualmente pueden aparecer hemorragias a nivel de las uniones entre la retina vascularizada y la avascular. Otra característica importante de la AP-ROP es que generalmente no progresa a través de los clásicos estadios 1 a 3. Puede presentarse como una única red plana de neovascularización a nivel de las uniones entre retina vascularizada y avascular las cuales carecen de los rasgos típicos. La AP-ROP se extiende típicamente de forma circular y se acompaña con frecuencia de vasos circulares.

Regresión de la ROP

La mayoría de los casos regresa espontáneamente mediante un proceso de involución o evolución de una fase vasoproliferativa a una fase fibrótica. Uno de los primeros signos de estabilización de la fase aguda de la ROP es el fracaso de la retinopatía en progresar al siguiente estadio. Algunos signos morfológicos caracterizan el establecimiento de la regresión o involución.

El proceso de regresión ocurre a nivel de las uniones de la retina vascular y avascular ya que la vascularización avanza periféricamente. En exámenes seriados, la localización anteroposterior de la retinopatía puede cambiar de zona I a zona II o de zona II a zona III. La cresta puede cambiar de color, de rosa asalmonado a blanco. Las secuelas involutivas incluyen un amplio espectro de cambios vasculares y retinianos periféricos y posteriores. Cuanto más severa sea la fase aguda de la retinopatía, mayores posibilidades de que los cambios involutivos sean graves ya que la enfermedad entra en lo que previamente se denominó fase cicatricial.

Durante el proceso de involución pueden aparecer rasgos de alteraciones vasculares como áreas prominentes de retina avascular, ramificaciones vasculares anormales y vasos telangiectásicos. Asimismo se producen cambios pigmentarios, con frecuencia aparecen amplias zonas de pigmentación disminuída o incluso incrementada localizada a lo largo de los vasos sanguíneos. También pueden apreciarse cambios circunferenciales a nivel de la interfase vitreoretiniana, desde líneas finas hasta crestas más prominentes.

En general, cuanto más graves sean los cambios periféricos, más graves serán los cambios del polo posterior. Dentro de estos últimos, se producen fenómenos traccionales que pueden variar desde pequeñas distorsiones de la arquitectura foveal a desplazamientos importantes de los vasos retinianos mayores, provocando con frecuencia heterotopia o ectopia macular. Finalmente pueden producirse como complicaciones tardías de regresiones de ROP desprendimientos de retina traccionales y regmatógenos, y raramente desprendimientos exudativos.

Finalidad del cribado

El objetivo principal del cribado es identificar a todos los prematuros que requieran tratamiento para la ROP o un seguimiento oftalmológico más estrecho, explorando el mínimo número de niños para optimizar los recursos y evitar sufrimiento al niño y a los padres, tal y como se especifica en las últimas recomendaciones establecidas por la Academia Americana de Pediatría, la Asociación Americana de Oftalmología Pediátrica y Estrabismo y la Academia Americana de Oftalmología.

Guías clínicas para el cribado

En diversos países se han elaborado unas recomendaciones para la realización del cribado de la ROP. Su puesta en marcha se ha basado en la efectividad del tratamiento y en los resultados de los estudios coste-efectividad.

En nuestro país se usa el Lineamiento Técnico para el Manejo de la Retinopatía del Recién Nacido Prematuro⁶¹, publicado en el año 2007 y está avalado en el marco legal

mexicano por el artículo 4o de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, otorga el derecho a la salud, la Norma Oficial Mexicana NOM-173-SSA1-1998, para la atención Integral a personas con discapacidad, la NOM 034-SSA2-2000 para la prevención y control de los defectos al nacimiento recomienda suplementación de la dieta en etapa periconcepcional y el embarazo, menciona acciones para evitar prematuridad, detección de enfermedades oculares en el recién nacido.

La NOM-007-SSA-1993 menciona revisión de enfermedades oculares a fin de brindar tratamiento oportuno. La Norma Oficial Mexicana NOM-168-SSA1-1998, del Expediente Clínico. Norma Oficial Mexicana NOM-066-SSA1-1993, que establece las especificaciones Sanitarias de las Incubadoras para Recién Nacidos.

En el Diario Oficial de la Federación aparece el 4 de marzo de 2004 la creación del Consejo Nacional para la Prevención y el Tratamiento de las Enfermedades Visuales como órgano consultivo e instancia permanente de coordinación y concertación de las acciones de los sectores público, social y privado en materia de investigación, prevención, diagnóstico y tratamiento integral de las enfermedades visuales detectadas en la población de la República Mexicana.

En nuestro país se usan los siguientes criterios para cribado en base al lineamiento técnico para el mapeo de la retinopatía del prematuro en el recién nacido y son los siguientes:

- Todos los recién nacidos pretérmino con menos o igual de 34 semanas de edad de gestación y/o menos de 1750g de peso al nacimiento.
- Recién nacido pretérmino, mayores o igual de 1750 g de peso al nacer y menor a 34 semanas de gestación que hayan recibido oxígeno suplementario a criterio del médico tratante.
- Recién nacido pretérmino que tengan factores de riesgo asociados a criterio del médico tratante.

RetCam II y la Telemedicina

El método de referencia para el diagnóstico de la ROP hoy en día continúa siendo la oftalmoscopia indirecta. Pero este método presenta sus limitaciones: las interpretaciones del examinador de los hallazgos clínicos son transcritas a las hojas de registro de la exploración oftalmológica. Esta interpretación de los hallazgos retinianos se presume correcta, sin posibilidad de ser revisada. Esta limitación también afecta a los estudios clínicos que requieren una evaluación longitudinal de los resultados terapéuticos en la ROP.

Recientemente se ha desarrollado una cámara digital de campo amplio RetCam⁶² que permite la visualización del fondo de ojo al tiempo que se obtienen imágenes digitales de la exploración. Este hecho ha abierto nuevas posibilidades en el terreno del cribado de la ROP ya que por un lado permite la obtención de un documento gráfico de la exploración, el cual podrá posteriormente compararse con las sucesivas exploraciones, y por otro lado ofrece la posibilidad de instaurar la telemedicina en el ámbito de la ROP.

En estos últimos años se han realizado diversos estudios comparativos (método tradicional de cribado con oftalmoscopia indirecta *versus* RetCam) con objeto de valorar la

sensibilidad y especificidad de la RetCam. En los primeros artículos publicados, en torno al año 2001, las cifras de sensibilidad eran todavía bajas (82,4%, 46% en el examen efectuado entre las semanas 32-34 y 76% en el examen efectuado entre las semanas 38-40⁶³). Los autores concluían que en ese momento, debido a las limitaciones técnicas, no era planteable aún una sustitución del método convencional.

Estudios posteriores han ido ofreciendo progresivamente cifras de sensibilidad y especificidad superiores: Ellis A.L. y colaboradores⁶⁴ presentan unas cifras de sensibilidad del 100% y especificidad del 96%, con un valor predictivo positivo del 92% y un valor predictivo negativo del 100%. Wu C. y colaboradores⁶⁵ inciden en el hecho de que mediante el empleo de la RetCam no dejaron de diagnosticar ningún caso de enfermedad umbral ni preumbral, únicamente se sobreestimaron éstas en un 5% de los casos. Por todo ello los autores destacan ya las posibilidades de la RetCam para la aplicación de la telemedicina en el campo del cribado de la ROP⁶⁴. Destacar que la Telemedicina es un novedoso campo en el ámbito oftalmológico que está comenzando a implantarse, junto al cribado de la ROP, en programas de cribado de pacientes diabéticos así como en enfermedades maculares⁶⁶.

En cuanto al coste-efectividad del cribado mediante el uso de la RetCam se realizó un estudio en Gran Bretaña en el que se planteaban varias modalidades de cribado: el cribado convencional a cargo de un oftalmólogo, el cribado mediante el uso de la RetCam a cargo de una enfermera de la unidad neonatal que bien realizara la exploración y valoración de las imágenes ella misma, bien que remitiera las imágenes vía telemedicina a un centro para su valoración, y el cribado mediante el uso de la RetCam a cargo de una enfermera que se desplazara por las unidades de neonatología de varios centros (con igualmente las dos opciones previas). Se trataba de un estudio piloto en el que se obtuvo como opción más económica (172 £ por niño) la valoración e interpretación de las imágenes a cargo de una enfermera que se desplazara por varias unidades neonatales, frente a las 321 £ por niño que supone la valoración siguiendo el método tradicional a cargo de un oftalmólogo¹²⁴.

En cuanto a los efectos de la exploración con RetCam sobre el niño prematuro, comparándolo con la ya demostrada dolorosa exploración convencional, se ha publicado recientemente un artículo que compara los índices cardíacos, como medida del estrés provocado, antes, durante y tras ambos tipos de exploración obteniéndose como resultado que la exploración mediante la RetCam está asociada significativamente con una menor respuesta de estrés⁶⁷. Ello sería otro factor a favor de la implantación de este método de cribado.

Epidemiología

La realización del ensayo clínico multicéntrico para valorar la efectividad de la crioterapia en el tratamiento de la ROP umbral (Estudio CRYO-ROP), contribuyó de manera muy importante al conocimiento de la historia natural de la enfermedad así como su frecuencia. Las cifras de incidencia de ROP correspondientes al período del estudio (Enero 1986 – Noviembre 1987) fueron de un 65,8% en los prematuros de peso inferior a 1251 g y un 81,6% en los prematuros de peso inferior a los 1000 g⁶⁸.

Estudios publicados más recientemente coinciden en el descenso observado en la incidencia de ROP. Así, Bullard y colaboradores, participantes en el estudio CRYO-ROP,

muestran un claro descenso en la incidencia de ROP en su institución, pasando ésta de un 79,8% (entre 1986 y 1987) a un 41,3% en el período comprendido entre 1995 y 1996⁶⁹. Igualmente Hussain y colaboradores presentan resultados de un estudio retrospectivo llevado a cabo entre julio 1989-junio 1997⁷⁰, obteniendo una incidencia de ROP del 21,3%, y de ROP grave (estadio 3 o superior) del 4,6%. Destacan igualmente que no se observó ningún caso de ROP en niños mayores de 32 semanas de EG.

En cuanto a la incidencia de ROP por grupos de peso al nacimiento, obtuvieron una incidencia en niños con peso inferior a 1250g del 34% y en niños con peso inferior a 1000g del 46% (cifras que prácticamente representan la mitad de las incidencias observadas en el estudio CRYO-ROP). Los autores asocian este descenso significativo con la inclusión de la terapia sustitutiva con surfactante. Blair y colaboradores llevan a cabo un estudio comparativo entre la incidencia de ROP obtenida tras realizar un estudio retrospectivo en su centro entre los años 1995 y 1997, con los datos obtenidos de la base de datos de la red neonatal Vermont-Oxford (VOND) del año 1997⁷¹. La cifra de incidencia de ROP de su centro fue del 36,1% frente al 57,2% de la red neonatal VOND. Igualmente en centros de Australia⁷² y Dinamarca⁷³ se observa un descenso en la incidencia de ROP. Chiang y colaboradores han llevado a cabo el estudio con la mayor cohorte de recién nacidos, incluyendo 15691 recién nacidos con una estancia hospitalaria inicial superior a 28 días en el período comprendido entre los años 1996 y 2000⁷⁴.

En cuanto a los resultados, la incidencia total de ROP entre la totalidad de los RN fue de 0,2%, incrementándose ésta a 20,3% al considerar los niños que permanecen ingresados más de 28 días con peso <1500g, y a 27,3% en el caso de peso <1200g. De los niños con ROP únicamente el 9,5% precisaron tratamiento con láser, y un 0,5% de ellos precisó tratamiento quirúrgico. Sin embargo, y de cara a los protocolo de cribado, los autores llaman la atención sobre el hecho de que 17 niños del estudio con peso >2000g fueron diagnosticados de ROP, aunque ninguno de ellos requirió tratamiento.

En nuestro país no existen datos oficiales de la incidencia de ROP, debido en parte al sub-registro y fallas en el seguimiento de los casos.

Tratamiento

Dado que, por el momento, no es posible prevenir el desarrollo de la ROP, es necesario tratarla antes de alcanzar los estadios 4 ó 5. El tratamiento de la ROP tiene como finalidad prevenir el desprendimiento retiniano típico de los grados más avanzados (estadios 4 y 5), unidos tradicionalmente a un pobre pronóstico visual. Como criterio universal, se indica el tratamiento cuando existe una proliferación fibrovascularvitroretiniana (grado 3) que ha alcanzado una extensión importante, con alta probabilidad de inducir un desprendimiento retiniano. Normalmente se la denomina enfermedad "umbral", tal como se definió en el Estudio Multicéntrico para la Crioterapia en la ROP.

El objetivo del tratamiento es la destrucción de la retina periférica inmadura productora de los hipotéticos factores vaso y fibroproliferativos^{31,141}. Asimismo, la retina queda unida por medio de una cicatriz a la coroides subyacente, con lo que se adquiere mayor resistencia al desprendimiento frente a una hipotética tracción sobre ella.

Actualmente el criterio de tratamiento internacionalmente aceptado para la destrucción de la retina periférica avascular en la ROP es el de enfermedad “umbral”, tal como se define en el Estudio Multicéntrico para la Crioterapia en la ROP⁷⁵. Se considera enfermedad “umbral” la existencia de 5 sectores retinianos de 30° contiguos u 8 acumulativos con un grado 3 “plus” en la zona I o II. Una vez detectada la indicación, el tratamiento debe llevarse a cabo en las primeras 72 horas. A este criterio se le atribuyó un riesgo de desencadenar un desprendimiento retiniano cifrado en un 50%.

Crioterapia

Precedentes históricos

Los primeros trabajos publicados sobre el tratamiento de la ROP corresponden a Payne y Patz⁷⁶, si bien el objetivo del tratamiento era la destrucción del tejido proliferativo, criterio que tuvo moderada aceptación⁷⁷. Paralelamente se formó otra corriente de autores partidarios de destruir la retina avascular, modalidad terapéutica que acabaría imponiéndose⁷⁸.

Los resultados favorables obtenidos por estos autores en los estadios activos de la ROP motivaron un estudio más ambicioso, multicéntrico, randomizado y con un gran número de casos: el Estudio Multicéntrico para la Crioterapia en la ROP(CRYO-ROP)⁷⁹. Este estudio ha demostrado la eficacia del tratamiento “umbral” sobre un total de 291 niños incluidos en el protocolo. Recientemente se han publicado los resultados a los 15 años del inicio del estudio, confirmándose la eficacia del tratamiento frente a la observación.

En cuanto a los resultados estructurales desfavorables se observaron un 30% en el grupo de tratados frente a un 51,9% en el grupo control; en relación con las agudezas visuales (AV) obtenidas desfavorables (se consideran AV desfavorables aquellas agudezas de 20/200 o peores) se observaron un 44,7% en el grupo de tratamiento frente a un 64,3% en el grupo control⁷⁹. Actualmente sigue siendo la referencia universal con la que se comparan los tratamientos practicados en la ROP.

Generalmente no ocasiona complicaciones graves. Pueden ocurrir dislaceraciones conjuntivales, quemosis, hemorragias conjuntivales o subconjuntivales así como hemorragias intraoculares, las cuales se producen hasta en un 20% de los casos, siendo normalmente retinianas o prerretinianas⁷⁵ y no afectando negativamente a la evolución tras el tratamiento.

Se ha descrito un vítreo anormal en estos ojos sometidos tanto a criopexia como a fotocoagulación⁸⁰, lo cual podría contribuir a la tracción vitreoretiniana que pueden sufrir estos niños y que les provoca a medio o largo plazo un desprendimiento de retina.

Fotocoagulación

Precedentes históricos

Los primeros investigadores que aplicaron el xenón para el tratamiento de la ROP fueron japoneses, destacando los trabajos de Nagata y su grupo con el arco de xenón⁸¹.

De forma progresiva ha reemplazado a la crioterapia como tratamiento de elección en esta patología debido, tal como coinciden todos los autores, a: 1) su facilidad de aplicación al ser un sistema portátil y adaptable a un oftalmoscopio binocular indirecto, 2) el sencillo acceso a la ROP posterior, sin requerir peritomías, 3) la menor frecuencia de complicaciones, siendo éstas por lo general leves, 4) los aparentemente superiores resultados obtenidos en el tratamiento de la ROP en zona I⁸², 5) los menores efectos negativos sobre la agudeza visual⁸³ y la refracción final (miopía)⁸⁴.

La tasa de complicaciones del tratamiento láser es menor a la de la crioterapia, considerándose un tratamiento seguro. Entre las posibles complicaciones mencionar las quemaduras accidentales en cualquier zona de la retina, cataratas y glaucomas de ángulo cerrado⁸⁵.

En cuanto a las cataratas, se considera que esta complicación es más frecuente en el caso de tratamiento con láser argón debido a su longitud de onda, que puede provocar alteraciones en estructuras del polo anterior del ojo⁸⁶.

El láser de diodo se ha erigido como tratamiento de elección en la ROP. Destaca por su seguridad y a su vez parece ser más eficaz que la crioterapia en cuanto a resultados anatómicos, induce menos miopía⁸⁷ y la agudeza visual final parece superior⁸³. Ya los primeros resultados comparativos entre ambas modalidades terapéuticas fueron favorables a la fotocoagulación⁸⁸, destacando las cifras de resultados anatómicos favorables mostradas por estudios posteriores (cifras superiores al 85% en la mayoría de ellos)⁸⁹. Dado su sencillo acceso a la zona I, la tendencia es a utilizar una estrategia “preumbra”, hecho que explica el importante incremento en resultados favorables.

Tratamiento quirúrgico

Evolución desfavorable crioterapia / laserterapia

Cuando la ROP evoluciona desfavorablemente, se desarrolla el desprendimiento de retina con componente exudativo y traccional. En este momento el tratamiento ha de ser quirúrgico. El pronóstico de la evolución natural de estos ojos es terriblemente malo, evolucionando prácticamente todos ellos a la ceguera, por lo que todos deberían ser tratados.

El tratamiento de los grados de la ROP asociados a un desprendimiento retiniano (grados 4 y 5) tiene como fin lograr la reaplicación retiniana obteniendo la máxima funcionalidad posible de ésta, lo cual implica que el procedimiento debe ser previo a la degeneración de la retina inherente a todo desprendimiento prolongado. Asimismo la cirugía intenta minimizar las complicaciones secundarias a los grados avanzados de ROP (glaucoma, ptisisbulbi).

Seguimiento a largo plazo

No existe consenso en cuanto al seguimiento a largo plazo de los niños prematuros con o sin ROP, a pesar de que parece claro que el simple hecho de la prematuridad les predispone a una mayor incidencia de errores refractivos⁹⁰, anisometropías⁹¹ y estrabismos⁹².

Junto a la necesidad del establecimiento de un protocolo de seguimiento oftalmológico a largo plazo de los niños prematuros debe insistirse en la importancia de la información a los padres, éstos deben ser conscientes de que sus hijos presentan mayor predisposición a desarrollar problemas oftalmológicos en etapas posteriores de su desarrollo.

En base al lineamiento técnico para el manejo de la retinopatía del prematuro en el recién nacido⁶¹, se recomienda el seguimiento en base a si el tratamiento es quirúrgico o no.

El control hasta los siete años, lo hará el oftalmólogo de acuerdo a protocolos de seguimiento y se les deberá realizar estudios de campo visual, cover test, valuaciones de motilidad extrínseca del ojo, además de evaluar periódicamente las necesidades de lentes y agudeza visual.

Seguimiento oftalmológico

- 12 meses edad de gestación corregida (EGC)
- 24 meses EGC
- 4 años
- 7 años

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la prevalencia de Retinopatía del Prematuro, en el Servicio de Neonatología del Hospital Juárez de México?

JUSTIFICACION

La retinopatía de la prematuridad constituye una patología grave, cuyo diagnóstico precoz y tratamiento cambian totalmente el pronóstico. Debido a ello, el establecimiento de un programa de cribado adecuado adquiere una gran importancia.

Se trata de una patología que requiere experiencia en su manejo. Los centros sanitarios que atienden un número pequeño de niños prematuros, exploran pocos casos de retinopatía del prematuro, especialmente de ROP grave, por lo que suelen ser necesarios traslados a los centros con mayor volumen asistencial y experiencia en la práctica clínica tanto para confirmación diagnóstica como para tratamiento.

A pesar de que la ROP constituye la causa más frecuente de ceguera infantil en los países desarrollados, no se dispone de datos fidedignos de lo que sucede en nuestro país y en nuestro hospital.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Conocer la prevalencia de la retinopatía de la prematuridad en el servicio de Neonatología del Hospital Juárez de México en niños con peso <1750 g y < 34 semanas de edad gestacional al nacimiento

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir la práctica médica relacionada con el cribado de la retinopatía del prematuro en el servicio de Neonatología del Hospital Juárez de México
- Conocer el protocolo de seguimiento oftalmológico a largo plazo establecido en nuestro hospital para evaluar las posibles secuelas tardías de la retinopatía del prematuro

MATERIAL Y MÉTODOS

UNIVERSO DE LA MUESTRA

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes que ingresaron al servicio de Neonatología del Hospital Juárez de México, con el antecedente de peso <1750 g y <34 semanas de edad gestacional al nacimiento desde el 1 de Enero de 2009 al 31 de Diciembre de 2010.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Descriptivo, observacional, retrospectivo, transversal, serie de casos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Todos los recién nacidos pretérmino con edad gestacional menor o igual a 34 semanas y peso menor de 1750 g al nacer que hayan ingresado al servicio de Neonatología del Hospital Juárez de México, durante el periodo comprendido desde el 1 de Enero de 2009 al 31 de Diciembre de 2010

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

- Recién nacidos prematuros con peso mayor o igual a 1750 g al nacer y edad gestacional mayor a 34 semanas
- Pacientes con expediente clínico incompleto

VARIABLES

Variable	Definición operativa	Registro	Tipo de variable
Sexo	Características externas de los genitales al momento de su exploración física.	Masculino y femenino	Nominal
Peso al nacimiento	Peso del recién nacido al nacimiento en una báscula electrónica	Gramos	Numérica continua
Edad gestacional	Características físicas y/o neurológicas por el método de Ballard	Semanas de gestación	Numérica continua

	o Capurro al momento del nacimiento.		
Factores de riesgo asociados	Factores respiratorios	Tiempo que requirió aporte suplementario de oxígeno ó ventilación mecánica, en base al criterio de Bancalari para displasia broncopulmonar >28 días o < 28 días	Numérica continua
	Factores gasométricos	Acidosis documentada por gasometría de cordón o de recién nacido en base a los criterios de la AAP y Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia: pH <7.00 y EB ≤ -20	Nominal
	Factores hematológicos	Transfusión con hemoderivados, en base a los criterios de Shannon	Nominal
	Factores cardiacos	conducto arterioso persistente, diagnosticado mediante ecocardiograma	Nominal
	Factores digestivos	Enterocolitis necrozante, en base a criterios clínicos, de laboratorio y radiológicos	Nominal
	Factores cerebrales	Hemorragia interventricular, corroborada por ultrasonido transfontanelar	Nominal
	Factores infecciosos	Sepsis neonatal o temprana, en base a criterios clínicos, por laboratorio y hemocultivo positivo	Nominal
Edad gestacional al momento del diagnóstico	Edad en días o meses de edad, en que se realiza la valoración oftalmológica para Retinopatía del Prematuro	Momento en que se diagnostica ROP en días de vida	Numérica continua
Tipo de tratamiento	Pauta de tratamiento otorgada al recién	Tratamiento con crioterapia o fotocoagulación láser	Nominal

administrado	nacido con diagnóstico de ROP en base a la zona y estadio de la lesión		
Condición de egreso al nacimiento	Estado general del paciente al momento de egreso hospitalario en relación a la ROP	Sano o con ROP	Nominal
Seguimiento oftalmológico	Momento en que recibió valoraciones por servicio de Oftalmología para seguimiento	Edad en meses	Numérica continua
Complicaciones	Alteraciones oculares posteriores al diagnóstico y tratamiento de ROP	Error de refracción, Anisometria. Estrabismo, Ambliopia, Microoftalmia, Catarata, Glaucoma, Desprendimiento de retina	Nominal

INSTRUMENTO DE MEDICIÓN

Se realizó una cedula de recolección de datos del expediente clínico.

PRUEBAS ESTADÍSTICAS

Se calcularon frecuencias simples y porcentajes.

CONSIDERACIÓN ÉTICA

Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. No requiere de consentimiento informado para el estudio.

RESULTADOS

Del total de pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) del servicio de Neonatología, durante el período del 1 de Enero del 2009 al 31 de Diciembre del 2010, 188 expedientes se incluyeron en base a los criterios de inclusión; 47 expedientes fueron excluidos por defunción y 21 por contar con expediente clínico incompleto (gráfica 1), dando un total de 120 expedientes contemplados para la medición de variables y análisis estadístico.

71 pacientes corresponden al sexo masculino y 49 al sexo femenino, que corresponden al 59.2% y 40.8% respectivamente (gráfica 2); con peso al nacimiento predominando aquellos que oscila entre 1001 – 1500 g (55%), seguido por productos cuyo peso oscilo entre 1501 – 1750g (26.6%) y productos cuyo peso menor a 1000g corresponde el 18.3% (gráfica 3).

Respecto a la edad gestacional a su nacimiento, el 84.1% de los casos tuvieron edad gestacional mayor a 28 semanas, y 15.8% fueron productos inmaduros (gráfica 4).

La oxigenoterapia se considero en base a los días que requirieron apoyo ventilatorio mecánico y otras modalidades de ventilación (cpap nasal), así como también el suministro del mismo mediante puntas nasales y reguladores de flujo. Se considero como punto de corte uno de los criterios usados para el diagnóstico de la displasia broncopulmonar, propuesto por Bancalari (28 días) ya que no existe un consenso específico respecto al número de días contemplados como factor de riesgo para el desarrollo de retinopatía del prematuro; del total de expedientes evaluados, el 60% de los casos requirió oxigenoterapia con una duración menor a 28 días y el 40% restante requirió terapia de oxígeno prolongada (gráfica 5).

La acidosis se considero como factor de riesgo en base al diagnóstico de la misma y documentada en el expediente clínico con la primera gasometría (de cordón umbilical o del recién nacido) y que cumpliera los criterios contemplados por la AAP y el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia ($\text{pH} < 7.00$ y déficit de base ≤ -20). Se documento en 8.33% de los casos (gráfica 6).

El antecedente de transfusiones se considero como factor de riesgo, en base a los criterios establecidos por Shannon, el 58.3% de los pacientes requirió al menos en 1 ocasión transfusión de hemoderivados considerando los criterios clínicos y de laboratorio (gráfica 7).

El 20.8% de los casos tuvo datos clínicos de cardiopatía congénita y confirmado posteriormente mediante ecocardiograma, en el 92% de los casos se reporta persistencia de conducto arterioso, 1 caso con estenosis de las ramas pulmonares y 1 caso de coartación de aorta postductal (gráfica 8).

El 8.3% de los casos presento enterocolitis necrosante, siendo en todos reportado como estadio IA (gráfica 9); y solo en 3.3% de los casos hemorragia interventricular (gráfica 10).

El 68.3% de los casos tuvo antecedente de sepsis neonatal temprana o tardía, corroborada por criterios clínicos, de laboratorio y cultivos (gráfica 11).

Los pacientes que recibieron valoración oftalmológica corresponde al 68.3% de los casos (gráfica 12), siendo realizada durante los primeros 3 meses de vida 88.5% (gráfica 13).

El 8.5% de los casos que recibieron valoración oftalmológica se reportaron con Retinopatía del Prematuro, siendo en 86% de los casos Estadio 1 y solo 1 caso (14%) Enfermedad plus (gráfica 14).

El seguimiento se realizó a las 2 semanas en 57% de los casos, el restante recibió valoración al mes del diagnóstico (gráfica 15). No se reporta en ninguno de los expedientes la condición clínica y/o el desarrollo de problemas oftalmológicos.

DISCUSIÓN

En base a los resultados obtenidos de este estudio, se puede determinar que la prevalencia de la retinopatía del prematuro es baja (8.5%), en comparación a la reportada en otras instituciones de salud a nivel mundial.

El cribado para el diagnóstico de esta enfermedad es tardío, considerando que el lineamiento técnico especifica que se debe realizar en todos los pacientes con edad gestacional menor a 34 semanas y con peso al nacimiento menor a 1750 g, con antecedente de exposición a oxígeno y factores de riesgo asociados; el 68.3% de los pacientes incluidos en este estudio recibió valoración oftalmológica en un periodo de tiempo comprendido entre 1 – 3 meses después del nacimiento.

Del total de pacientes en quienes se reportó retinopatía del prematuro, el 28.5% de los casos, requirió revaloración en otra unidad hospitalaria, para corroborar el diagnóstico, y determinar la pauta de tratamiento a seguir, por lo que es de fundamental importancia recalcar la capacitación continua del personal de salud para el diagnóstico de este padecimiento, y contar con un adecuado sistema de referencia – contrarreferencia que permita ofrecer una valoración médica de alta especialidad e integral.

En otras instituciones de salud de nuestro país, ya se encuentra en funcionamiento el sistema RetCam, que permite realizar el cribado en la cuna del paciente y sin necesidad de exponer al mismo a traslados a otras unidades o servicios, sobre todo en pacientes que por su padecimiento de base es imposible su movilización; además de que se ha corroborado una disminución en insumos y costos, la sensibilidad y especificidad es elevada, y requiere de menor personal para la realización del cribado, y se ha corroborado que el estrés al realizar la prueba con RetCam es menor en comparación a la valoración oftalmológica convencional.

El seguimiento de este padecimiento no se asienta en ninguno de los expedientes, salvo en los casos en que se detectó retinopatía del prematuro, que ameritaron revaloración a las 2 semanas y 1 mes, respectivamente, sin embargo, se reportan errores refractivos, anisometropías y estrabismo como principales complicaciones en los pacientes con retinopatía del prematuro, por lo que se tiene que considerar un seguimiento a largo plazo para la detección oportuna y ofrecer una terapia de tratamiento que disminuya al mínimo las secuelas oftalmológicas.

CONCLUSIONES

La retinopatía del prematuro es un trastorno retinal de los niños prematuros con bajo peso, que potencialmente puede provocar ceguera.

Con el avance de la tecnología, ha incrementado la supervivencia de los niños prematuros, y de manera secundaria el incremento de la retinopatía del prematuro, que si se diagnostica de manera temprana previene el desarrollo de secuelas oftalmológicas.

Es importante hacer énfasis en el cribado de los pacientes prematuros, considerando que nuestro país tiene contemplado un lineamiento técnico para la búsqueda intencionada de la retinopatía del prematuro, sin embargo, no se realiza de manera apropiada, influyendo múltiples factores (omisión, pacientes hemodinámicamente inestables, no contar con personal médico capacitado, falta de servicios oftalmológicos en algunas regiones del país, etc) que contribuyen a que el diagnóstico de esta enfermedad y los datos fidedignos sobre su incidencia sean un aproximado; además de exponer a un número importante de pacientes prematuros con riesgo de desarrollar secuelas oftalmológicas.

En este trabajo de investigación se reporta una prevalencia baja (8.5%), con respecto a la reportada en otros países, además de que no se reportan datos de secuelas oftalmológicas.

El exponer este tipo de trabajos es con objetivo de conocer la prevalencia de enfermedades que afectan a los prematuros y tomar las medidas preventivas para evitar el desarrollo de secuelas que pueda repercutir en la calidad de vida del paciente.

Con estos resultados se espera del presente, se tomen las medidas correspondientes para hacer efectiva, en la mayoría de los casos, la valoración oftalmológica oportuna de todo recién nacido prematuro, así como también el seguimiento posterior, para así poder ofrecer una atención médica de calidad e integral.

REFERENCIAS

1. Peralta Calvo J, Abelairas Gómez J, Fernández Guardiola J, SánchezJacob E. Retinopatía del prematuro. In: SL TE, editor. Actualización en cirugía oftálmica pediátrica. Madrid; 2000. p. 155-190.
2. Terry TL. Extreme prematurity and fibroplastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens: I. Preliminary report. *Am J Ophthalmol* 1942;25:203-204.
3. Heath P. Pathology of the retinopathy of prematurity: retrolental fibroplasia. *Am J Ophthalmol* 1951;34(9):1249-59.
4. Kinsey VE. Retrolental fibroplasia; cooperative study of retrolental fibroplasia and the use of oxygen. *AMA Arch Ophthalmol* 1956;56(4):481-543.
5. Gibson DL, Sheps SB, Uh SH, Schechter MT, McCormick AQ. Retinopathy of prematurity-induced blindness: birth weight-specific survival and the new epidemic. *Pediatrics* 1990;86(3):405-12.
6. Ashton N. Oxygen and the growth and development of retinal vessels. In vivo and in vitro studies. The XX Francis I. Proctor Lecture. *Am J Ophthalmol* 1966;62(3):412-35.
7. Michaelson J. The mode of development of the vascular system of the retina with some observation on its significance for certain retinal diseases. *Trans OphthalmolSoc U K* 1949;68:137-180.
8. Cogan A. Development and senescence of the human retinal vasculature. *Trans OphthalmolSoc U K* 1963;83:465-489.
9. Flynn JT, Chan-Ling T. Retinopathy of prematurity: two distinct mechanisms that underlie zone 1 and zone 2 disease. *Am J Ophthalmol* 2006;142(1):46-59.
10. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *SeminNeonatal* 2003;8(6):469-73.
11. Hellstrom A, Engstrom E, Hard AL, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A, et al. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics* 2003;112(5):1016-20.
12. Hellstrom A, Carlsson B, Niklasson A, Segnestam K, Boguszewski M, de Lacerda L, et al. IGF-I is critical for normal vascularization of the human retina. *J ClinEndocrinolMetab* 2002;87(7):3413-6.
13. Smith LE. IGF-1 and retinopathy of prematurity in the preterm infant. *Biol Neonate* 2005;88(3):237-44.
14. Ishida S, Usui T, Yamashiro K, Kaji Y, Amano S, Ogura Y, et al. VEGF164-mediated inflammation is required for pathological, but not physiological, ischemia-induced retinal neovascularization. *J Exp Med* 2003;198(3):483-9.
15. Lofqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, Engstrom E, Hard AL, Niklasson A, et al. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *ArchOphthalmol* 2006;124(12):1711-8.
16. Lanman JT, Guy LP, Dancis J. Retrolental fibroplasia and oxygen therapy. *J Am Med Assoc* 1954;155(3):223-6.
17. Cross KW. Cost of preventing retrolental fibroplasia? *Lancet* 1973;2(7835):954-6.
18. Kretzer FL, Mehta RS, Johnson AT, Hunter DG, Brown ES, Hittner HM. Vitamin E protects against retinopathy of prematurity through action on spindle cells. *Nature* 1984;309(5971):793-5.

19. Bedrossian RH, Carmichael P, Ritter J. Retinopathy of prematurity (retrolental fibroplasia) and oxygen. I. Clinical study. II. Further observations on the disease. *Am J Ophthalmol* 1954;37(1):78-86.
20. Gaynon MW, Stevenson DK, Sunshine P, Fleisher BE, Landers MB. Supplemental oxygen may decrease progression of prethreshold disease to threshold retinopathy of prematurity. *J Perinatol* 1997;17(6):434-8.
21. Lloyd J, Askie L, Smith J, Tarnow-Mordi W. Supplemental oxygen for the treatment of prethreshold retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(2):CD003482.
22. Sola A, Chow L, Rogido M. Retinopathy of prematurity and oxygen therapy: a changing relationship. *An Pediatr (Barc)* 2005;62(1):48-63.
23. Enzenauer RW. Retinopathy of prematurity and weight of the baby's chart. *J Apos* 2001;5(3):198.
24. TL T. Ocular maldevelopment in extremely premature infants: Retrolental fibroplasia. General considerations. *JAMA* 1945;128:582-5.
25. Glass P, Avery GB, Subramanian KN, Keys MP, Sostek AM, Friendly DS. Effect of bright light in the hospital nursery on the incidence of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 1985;313(7):401-4.
26. Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, Spencer R, van Heuven WA, Fielder AR. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. Light Reduction in Retinopathy of Prematurity (LIGHT-ROP) Cooperative Group. *N Engl J Med* 1998;338(22):1572-6.
27. D ni C, Reali MF, Bertini G, Martelli E, Pezzati M, Rubaltelli FF. The role of blood transfusions and iron intake on retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev* 2001;62(1):57-63.
28. Flynn JT, Bancalari E, Bachynski BN, Buckley EB, Bawol R, Goldberg R, et al. Retinopathy of prematurity. Diagnosis, severity, and natural history. *Ophthalmology* 1987;94(6):620-9.
29. Puklin JE, Simon RM, Ehrenkranz RA. Influence on retrolental fibroplasia of intramuscular vitamin E administration during respiratory distress syndrome. *Ophthalmology* 1982;89(2):96-103.
30. Gunn TR, Easdown J, Outerbridge EW, Aranda JV. Risk factors in retrolental fibroplasia. *Pediatrics* 1980;65(6):1096-100.
31. Cotton RB, Stahlman MT, Kovar I, Catterton WZ. Medical management of small preterm infants with symptomatic patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1978;92(3):467-73.
32. Procianoy RS, Garcia-Prats JA, Hittner HM, Adams JM, Rudolph AJ. An association between retinopathy of prematurity and intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *Acta Paediatr Scand* 1981;70(4):473-7.
33. Hiraoka M, Berinstein DM, Trese MT, Shastry BS. Insertion and deletion mutations in the dinucleotide repeat region of the Norrie disease gene in patients with advanced retinopathy of prematurity. *J Hum Genet* 2001;46(4):178-81.
34. Bizzarro MJ, Hussain N, Jonsson B, Feng R, Ment LR, Gruen JR, et al. Genetic susceptibility to retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2006;118(5):1858-63.
35. Ng YK, Fielder AR, Shaw DE, Levene MI. Epidemiology of retinopathy of prematurity. *Lancet* 1988;2(8622):1235-8.
36. Owens WC, Owens EU. Retrolental fibroplasia in premature infants; studies on the prophylaxis of the disease; the use of alpha tocopheryl acetate. *Am J Ophthalmol* 1949;32(12):1631-7.

37. Schaffer DB, Johnson L, Quinn GE, Weston M, Bowen FW, Jr. Vitamin E and retinopathy of prematurity. Follow-up at one year. *Ophthalmology* 1985;92(8):1005-11.
38. Hittner HM, Godio LB, Rudolph AJ, Adams JM, Garcia-Prats JA, Friedman Z, et al. Retrolental fibroplasia: efficacy of vitamin E in a double-blind clinical study of preterm infants. *N Engl J Med* 1981;305(23):1365-71.
39. 70. Johnson L, Bowen FW, Jr., Abbasi S, Herrmann N, Weston M, Sacks L, et al. Relationship of prolonged pharmacologic serum levels of vitamin E to incidence of sepsis and necrotizing enterocolitis in infants with birth weight 1,500 grams or less. *Pediatrics* 1985;75(4):619-38.
40. Phelps DL, Rosenbaum AL, Isenberg SJ, Leake RD, Dorey FJ. Tocopherol efficacy and safety for preventing retinopathy of prematurity: a randomized, controlled, double-masked trial. *Pediatrics* 1987;79(4):489-500.
41. 73. Liu PM, Fang PC, Huang CB, Kou HK, Chung MY, Yang YH, et al. Risk factors of retinopathy of prematurity in premature infants weighing less than 1600 g. *Am J Perinatol* 2005;22(2):115-20.
42. Repka MX, Hudak ML, Parsa CF, Tielsch JM. Calf lung surfactant extract prophylaxis and retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1992;99(4):531-6.
43. Termote J, Schalij-Delfos NE, Cats BP, Wittebol-Post D, Hoogervorst BR, Brouwers HA. Less severe retinopathy of prematurity induced by surfactant replacement therapy. *Acta Paediatr* 1996;85(12):1491-6.
44. Termote JU, Schalij-Delfos NE, Wittebol-Post D, Brouwers HA, Hoogervorst BR, Cats BP. Surfactant replacement therapy: a new risk factor in developing retinopathy of prematurity? *Eur J Pediatr* 1994;153(2):113-6.
45. Holmes JM, Cronin CM, Squires P, Myers TF. Randomized clinical trial of surfactant prophylaxis in retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1994;31(3):189-91.
46. Termote J, Schalij-Delfos NE, Brouwers HA, Donders AR, Cats BP. New developments in neonatology: less severe retinopathy of prematurity? *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2000;37(3):142-8.
47. Higgins RD, Mendelsohn AL, DeFeo MJ, Ucsel R, Hendricks-Munoz KD. Antenatal dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1998;116(5):601-5.
48. Smith LM, Qureshi N, Chao CR. Effects of single and multiple courses of antenatal glucocorticoids in preterm newborns less than 30 weeks' gestation. *J Matern Fetal Med* 2000;9(2):131-5.
49. HaroonParupia MF, Dhanireddy R. Association of postnatal dexamethasone use and fungal sepsis in the development of severe retinopathy of prematurity and progression to laser therapy in extremely low-birth-weight infants. *J Perinatol* 2001;21(4):242-7.
50. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early postnatal (<96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(1):CD001146.
51. Friedman CA, McVey J, Borne MJ, James M, May WL, Temple DM, et al. Relationship between serum inositol concentration and development of retinopathy of prematurity: a prospective study. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2000;37(2):79-86.
52. Howlett A, Ohlsson A. Inositol for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4):CD000366.

53. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Jr., Feinsod M, Guyer DR. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004;351(27):2805-16.
54. Husain D, Kim I, Gauthier D, Lane AM, Tsimbaris MK, Ezra E, et al. Safety and efficacy of intravitreal injection of ranibizumab in combination with verteporfin PDT on experimental choroidal neovascularization in the monkey. *Arch Ophthalmol* 2005;123(4):509-16.
55. Micieli JA, Surkont M, Smith A. A systematic analysis of the off-label use of Bevacizumab for severe retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2009;148:536–543.
56. An international classification of retinopathy of prematurity. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984;102(8):1130-4.
57. An international classification of retinopathy of prematurity. II. The classification of retinal detachment. The International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol* 1987;105(7):906-12.
58. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123(7):991-9.
59. Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, Metz HS, Flynn JT, Tung B, et al. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1993;100(2):230-7.
60. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phelps DL, Phillips CL, Schaffer DB, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1991;98(11):1628-40.
61. Lineamiento Técnico para el Manejo de la Retinopatía del Recién Nacido Prematuro. SSA, México. 2007.
62. Roth DB, Morales D, Feuer WJ, Hess D, Johnson RA, Flynn JT. Screening for retinopathy of prematurity employing the retcam 120: sensitivity and specificity. *Arch Ophthalmol* 2001;119(2):268-72.
63. Yen KG, Hess D, Burke B, Johnson RA, Feuer WJ, Flynn JT. Telephotoscreening to detect retinopathy of prematurity: preliminary study of the optimum time to employ digital fundus camera imaging to detect ROP. *J Aapos* 2002;6(2):64-70.
64. Ells AL, Holmes JM, Astle WF, Williams G, Leske DA, Fielden M, et al. Telemedicine approach to screening for severe retinopathy of prematurity: a pilot study. *Ophthalmology* 2003;110(11):2113-7.
65. Wu C, Petersen RA, VanderVeen DK. RetCam imaging for retinopathy of prematurity screening. *J Aapos* 2006;10(2):107-11.
66. Patton N, Aslam TM, MacGillivray T, Deary IJ, Dhillon B, Eikelboom RH, et al. Retinal image analysis: concepts, applications and potential. *ProgRetin Eye Res* 2006;25(1):99-127.
67. Castillo-Riquelme MC, Lord J, Moseley MJ, Fielder AR, Haines L. Costeffectiveness of digital photographic screening for retinopathy of prematurity in the United Kingdom. *Int J Technol Assess Health Care* 2004;20(2):201-13.
68. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phelps DL, Phillips CL, Schaffer DB, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1991;98(11):1628-40.
69. Bullard SR, Donahue SP, Feman SS, Sinatra RB, Walsh WF. The decreasing incidence and severity of retinopathy of prematurity. *J Aapos* 1999;3(1):46-52.

70. Hussain N, Clive J, Bhandari V. Current incidence of retinopathy of prematurity, 1989-1997. *Pediatrics* 1999;104(3):e26.
71. Blair BM, O'Halloran H S, Pauly TH, Stevens JL. Decreased incidence of retinopathy of prematurity, 1995-1997. *J Aapos* 2001;5(2):118-22.
72. Kennedy J, Todd DA, Watts J, John E. Retinopathy of prematurity in infants less than 29 weeks' gestation: 3 1/2 years pre - and postsurfactant. *J PediatrOphthalmol Strabismus* 1997;34(5):289-92.
73. Fledelius HC. Retinopathy of prematurity in a Danish county. Trends over the 12-year period 1982-93. *ActaOphthalmolScand* 1996;74(3):285-7.
74. Chiang MF, Arons RR, Flynn JT, Starren JB. Incidence of retinopathy of prematurity from 1996 to 2000: analysis of a comprehensive New York state patient database. *Ophthalmology* 2004;111(7):1317-25.
75. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. *Arch Ophthalmol* 2001;119(8):1110-8.
76. Payne JW, Patz A. Treatment of acute proliferative retrolental fibroplasia. *Trans Am AcadOphthalmolOtolaryngol* 1972;76(5):1234-46.
77. Hindle NW. Cryotherapy for retinopathy of prematurity to prevent retrolental fibroplasia. *Can J Ophthalmol* 1982;17(5):207-12.
78. Ben-Sira I, Nissenkorn I, Weinberger D, Shohat M, Kremer I, Krikler R, et al. Long-term results of cryotherapy for active stages of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1986;93(11):1423-8.
79. Dobson V, Quinn GE, Summers CG, Hardy RJ, Tung B. Visual acuity at 10 years in Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity (CRYO-ROP) study eyes: effect of retinal residua of retinopathy of prematurity. *ArchOphthalmol* 2006;124(2):199-202.
80. Hikichi T, Nomiya G, Ikeda H, Yoshida A. Vitreous changes after treatment of retinopathy of prematurity. *Jpn J Ophthalmol* 1999;43(6):543-5.
81. Nagata M. Treatment of acute proliferative retrolental fibroplasia with xenon arc photocoagulation: its indications and limitations. *Jpn J Ophthalmol* 1977;21:436-59.
82. Capone A, Jr., Diaz-Rohena R, Sternberg P, Jr., Mandell B, Lambert HM, Lopez PF. Diode-laser photocoagulation for zone 1 threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1993;116(4):444-50.
83. Jandek C, Kellner U, Heimann H, Foerster MH. Comparison of the anatomical and functional outcome after laser or cryotherapy for retinopathy of prematurity (ROP). *Ophthalmologie* 2005;102(1):33-8.
84. McLoone EM, O'Keefe M, McLoone SF, Lanigan BM. Long-term refractive and biometric outcomes following diode laser therapy for retinopathy of prematurity. *J Aapos* 2006;10(5):454-9.
85. Trigler L, Weaver RG, Jr., O'Neil JW, Barondes MJ, Freedman SF. Case series of angle-closure glaucoma after laser treatment for retinopathy of prematurity. *J Aapos* 2005;9(1):17-21.
86. Christiansen SP, Bradford JD. Cataract in infants treated with argon laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1995;119(2):175-80.
87. Knight-Nanan DM, O'Keefe M. Refractive outcome in eyes with retinopathy of prematurity treated with cryotherapy or diode laser: 3 year follow up. *Br J Ophthalmol* 1996;80(11):998-1001.
88. Hunter DG, Repka MX. Diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. A randomized study. *Ophthalmology* 1993;100(2):238-44.

89. Vander JF, Handa J, McNamara JA, Trese M, Spencer R, Repka MX, et al. Early treatment of posterior retinopathy of prematurity: a controlled trial. *Ophthalmology* 1997;104(11):1731-5; discussion 1735-6.
90. O'Connor AR, Stewart CE, Singh J, Fielder AR. Do infants of birth weight less than 1500 g require additional long term ophthalmic follow up? *Br J Ophthalmol* 2006;90(4):451-5.
91. Larsson EK, Holmstrom GE. Development of astigmatism and anisometropia in preterm children during the first 10 years of life: a populationbased study. *Arch Ophthalmol* 2006;124(11):1608-14.
92. O'Connor AR, Stephenson TJ, Johnson A, Tobin MJ, Ratib S, Fielder AR. Strabismus in children of birth weight less than 1701 g. *Arch Ophthalmol* 2002;120(6):767-73.

CUADROS Y FIGURAS
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

VARIABLE	REGISTRO
SEXO	MASCULINO/FEMENINO
PESO	GRAMOS
EDAD GESTACIONAL	SEMANAS, DIAS
EXPOSICIÓN A OXÍGENO	NUMERO DE DÍAS (> 28 días ó < 28 días)
ACIDOSIS	SI/NO (gasometría de cordonó RN)
TRANSFUSIONES	NUMERO (criterios clínicos y de laboratorio)
CARDIOPATÍA CONGENITA	ECOCARDIOGRAMA DIAGNÓSTICO
ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE	SI/NO (estadio)
HEMORRAGIA INTERVENTRINCULAR	USG TRANSFONTANELAR
SEPSIS NEONATAL TEMPRANA/TARDIA	SI/NO (criterios clínicos, laboratorio y cultivos)
EDAD AL MOMENTO DEL CRIBADO	DIAS DE VIDA/MESES
EDAD AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO	DÍAS DE VIDA/MESES
TIPO DE TRATAMIENTO	MEDICO/QUIRURGICO
CONDICIÓN DE EGRESO	SANO/ENFERMO
EDAD AL MOMENTO DEL SEGUIMIENTO	DIAS, MESES
COMPLICACIONES	SI/NO

FIGURAS



FIGURA 1

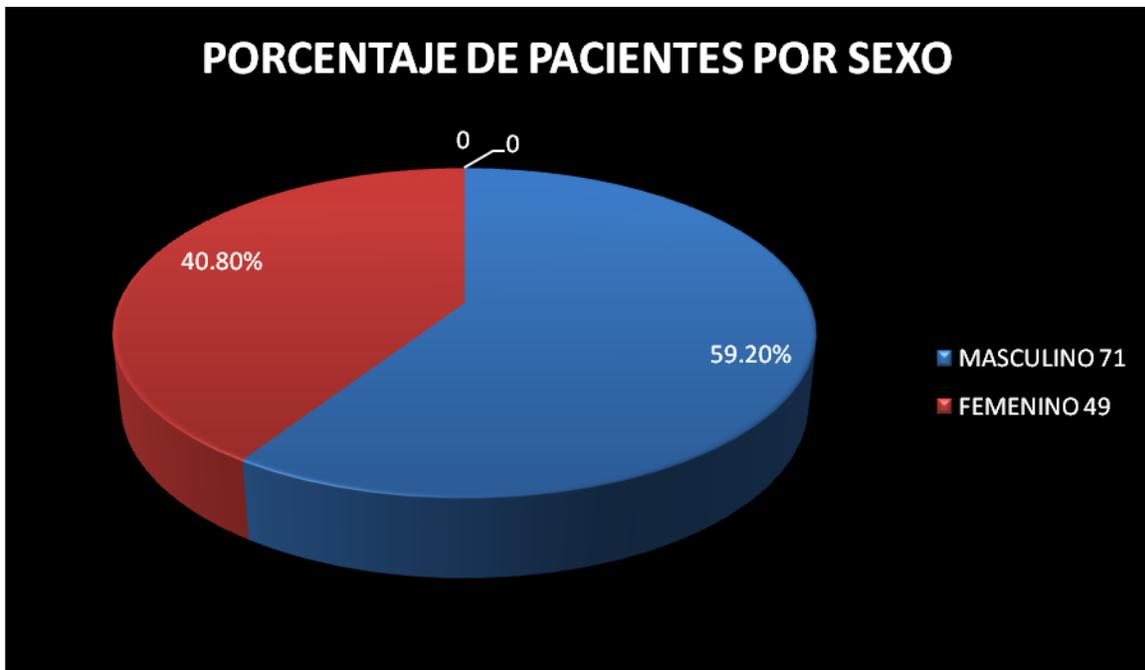


FIGURA 2



FIGURA 3

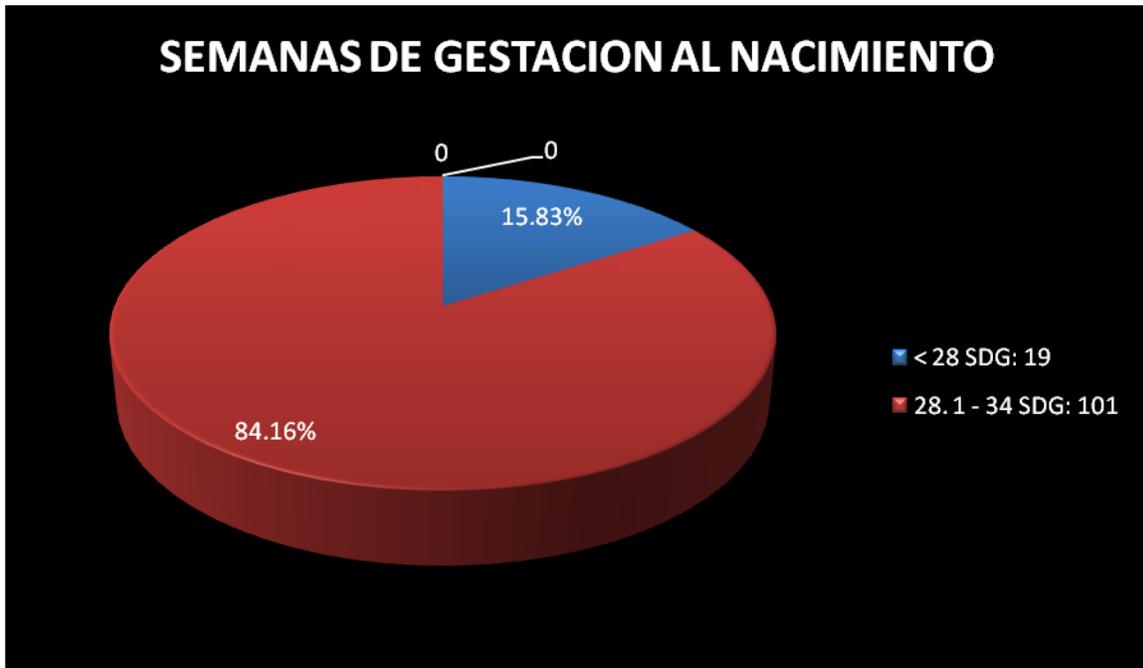


FIGURA 4



FIGURA 5



FIGURA 6

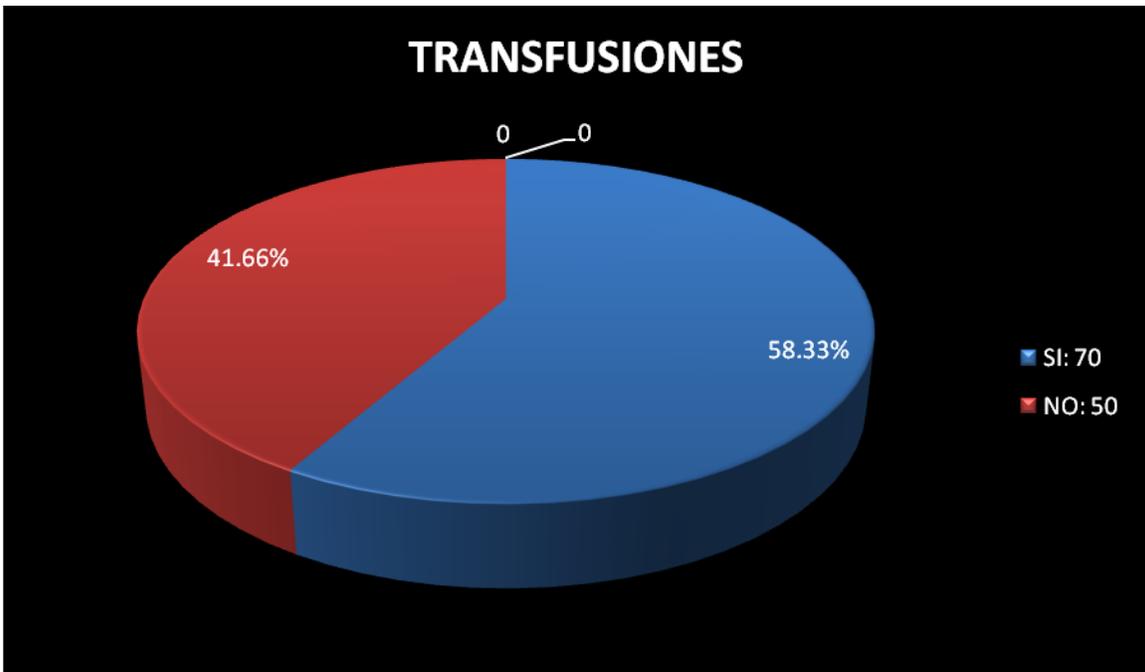


FIGURA 7

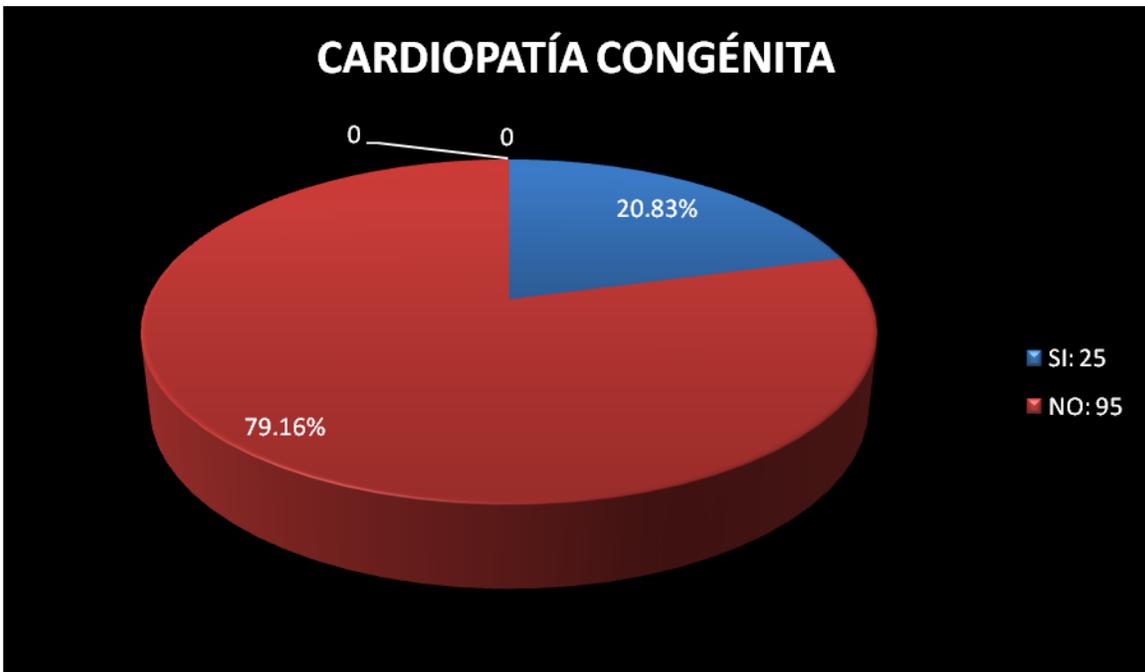


FIGURA 8

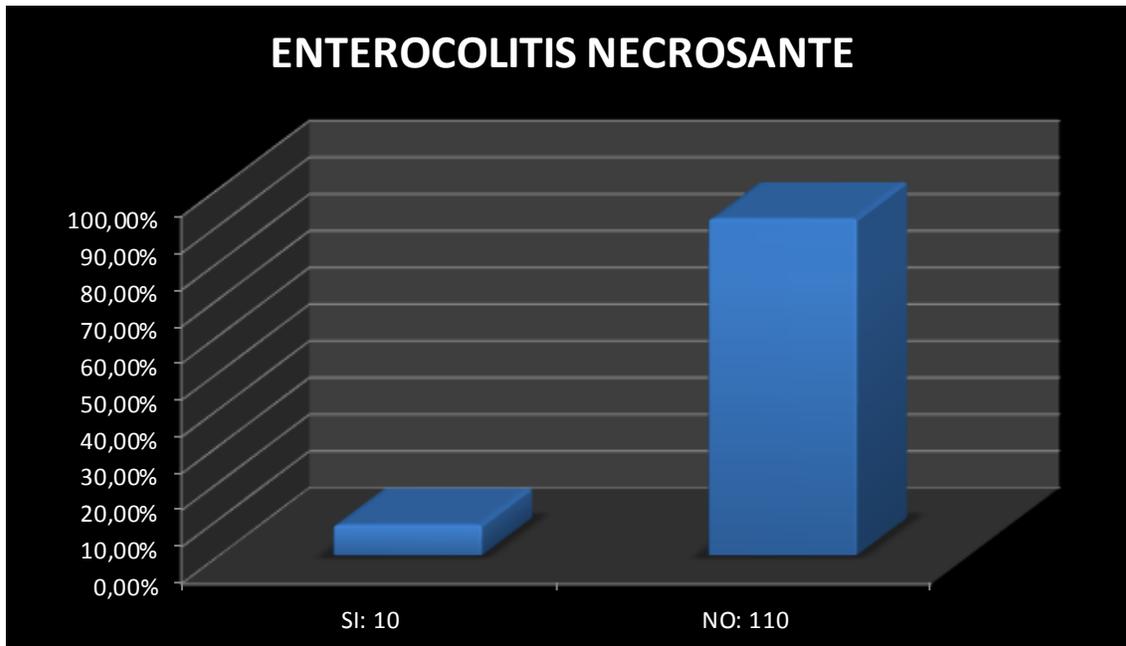


FIGURA 9

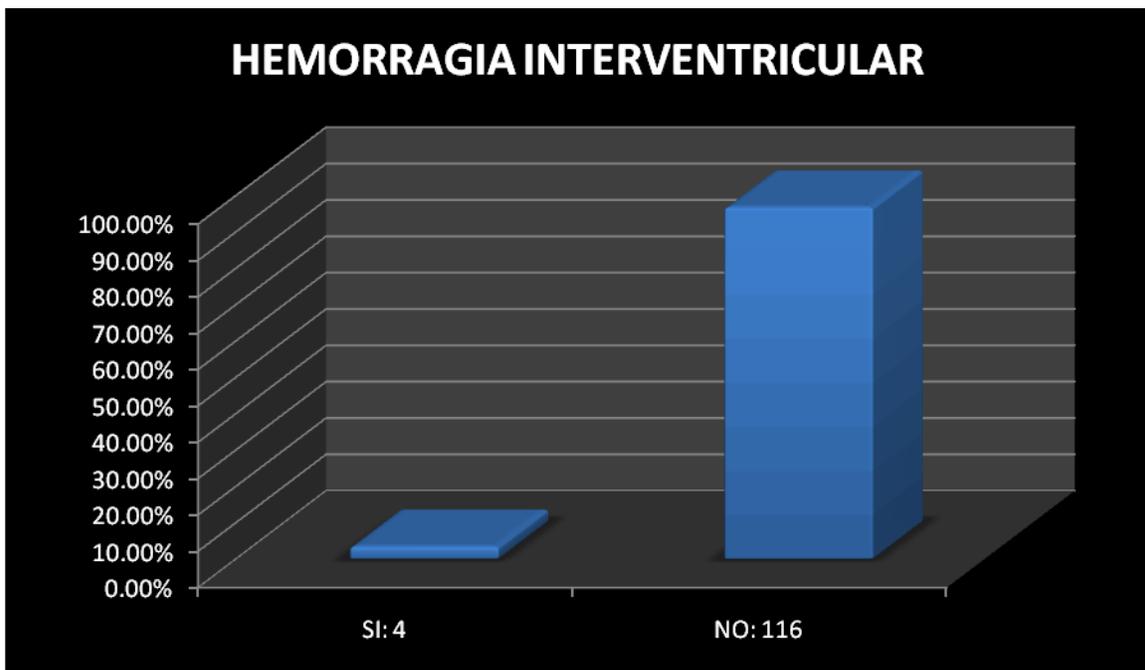


FIGURA 10

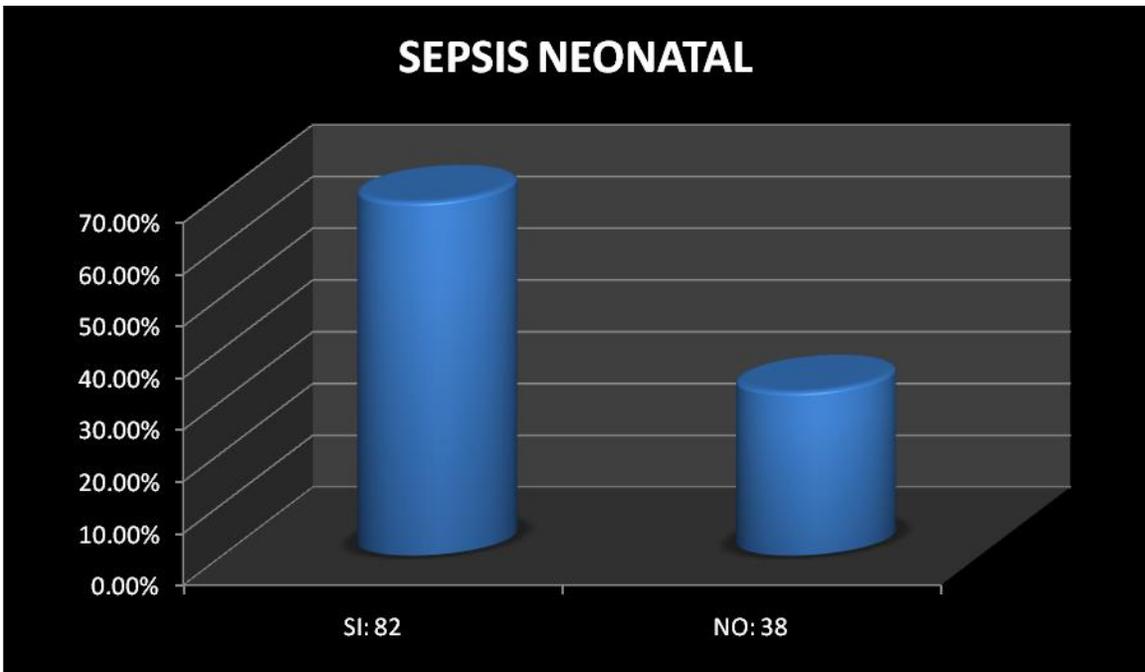


FIGURA 11

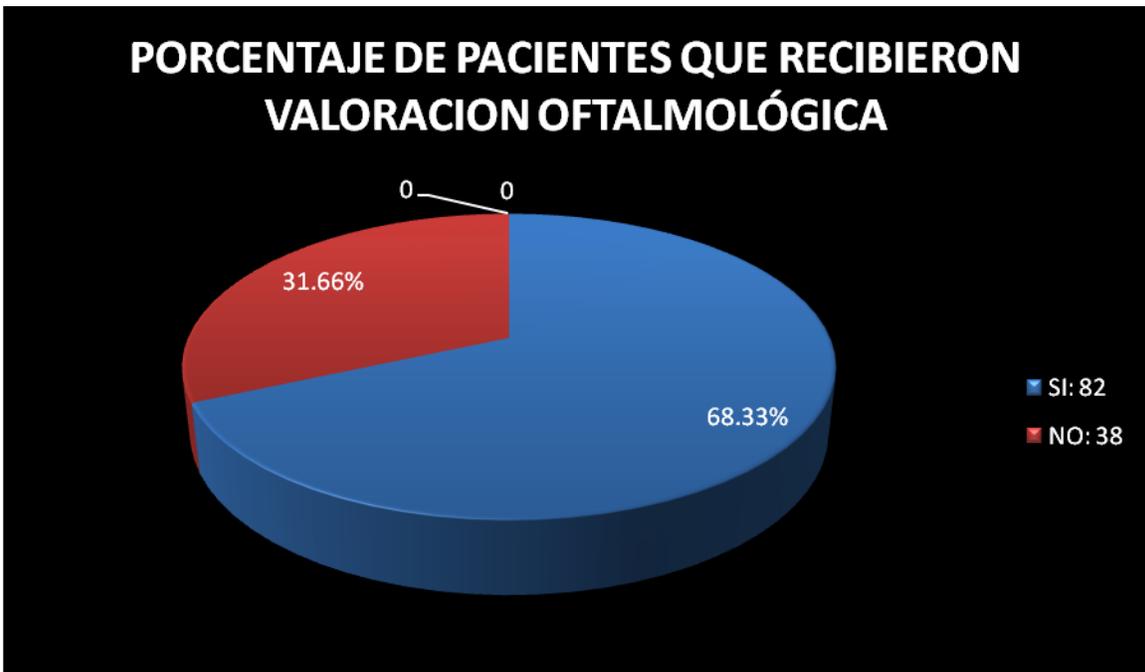


FIGURA 12

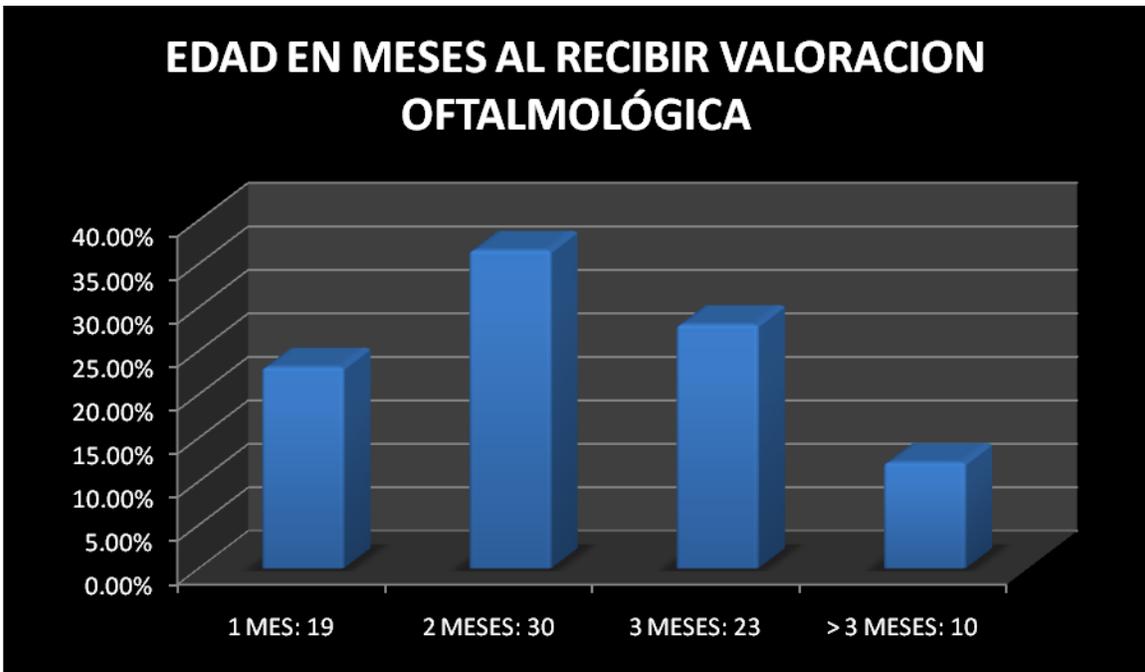


FIGURA 13



FIGURA 14

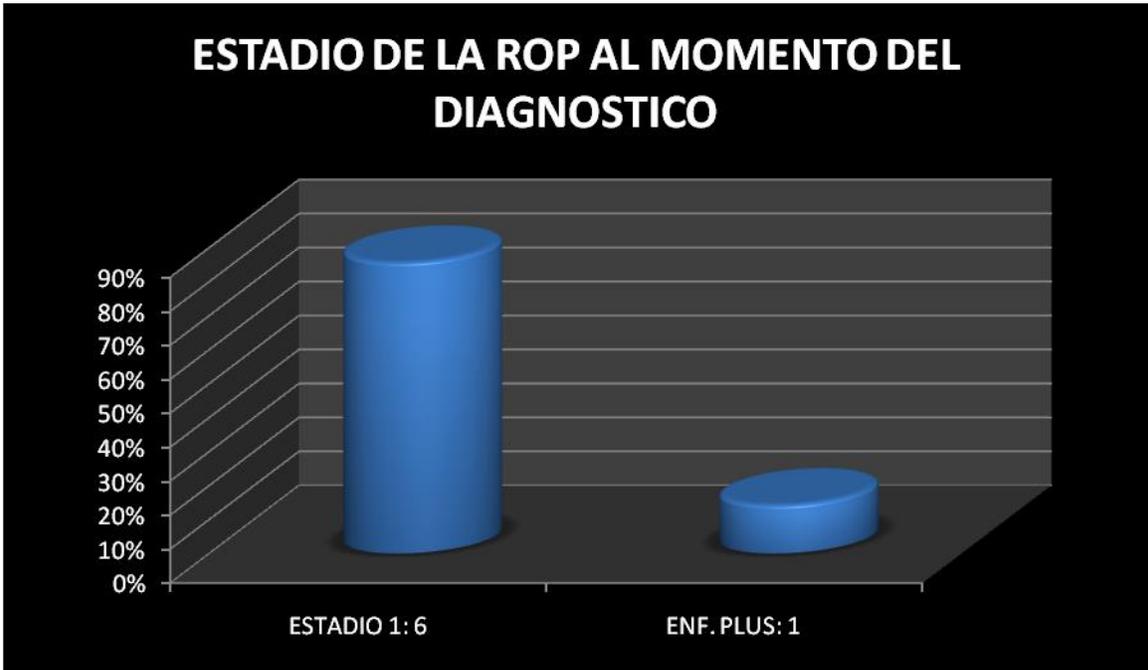


FIGURA 15

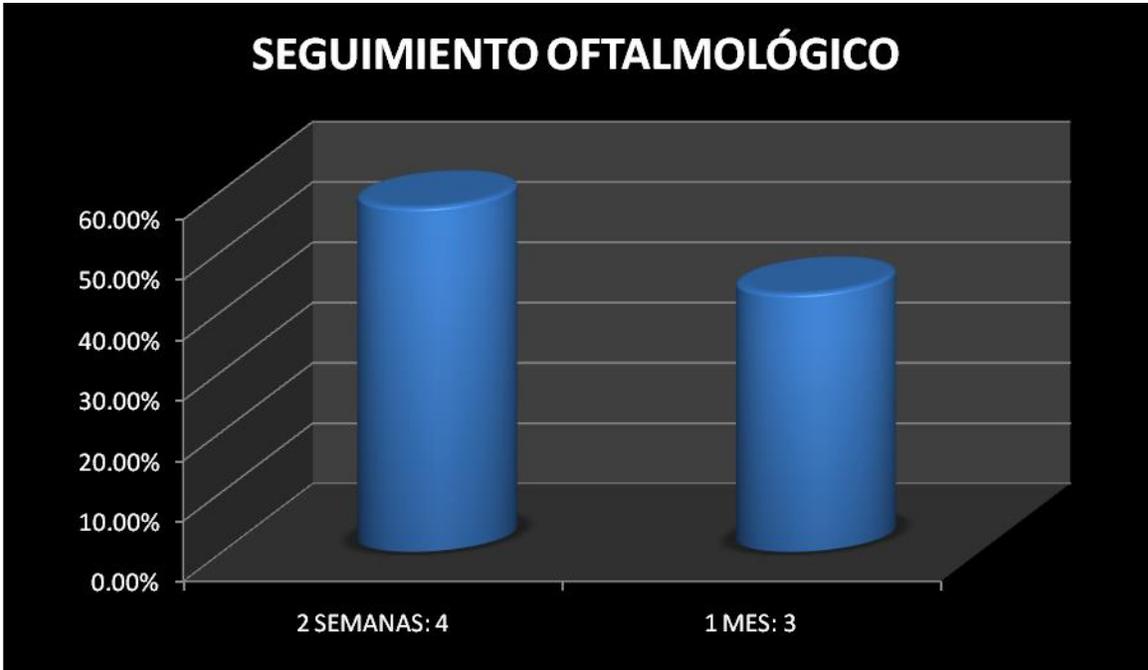


FIGURA 16