



UNIVERSIDAD
DE LOS ANDES
DR. PEDRO RINCÓN GUTIÉRREZ
TACHIRA VENEZUELA

Universidad de Los Andes
Facultad de Medicina
Hospital Central de San Cristóbal
Post-Grado de Oftalmología

**EVALUACIÓN DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE
RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD, TRATADOS CON
ANTIANGIOGÉNICOS Y/ O LASER EN EL SERVICIO DE
OFTALMOLOGÍA DEL HOSPITAL CENTRAL DE SAN CRISTÓBAL
DESDE MAYO 2012 - AGOSTO 2013**

Autor: Dra. Bewce Karin Terán Ortiz

Tutor: Dr. Rafael Labrador
Médico Cirujano ULA
Profesor Asociado a Neurofisiología ULA
Msc. Y PHD en Neurociencias
Profesor Invitado de Bio Ingeniería
Universidad Simón Bolívar

Co-Tutor: Dra. Alexandra Jácome
Medico Oftalmólogo y Retinólogo

San Cristóbal, Octubre de 2013.

**EVALUACIÓN DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE
RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD, TRATADOS CON
ANTIANGIOGÉNICOS Y/O LASER EN EL SERVICIO DE
OFTALMOLOGÍA DEL HOSPITAL CENTRAL DE SAN CRISTÓBAL
DESDE MAYO 2012 - AGOSTO 2013**

www.bdigital.ula.ve

Trabajo Especial de Grado presentado por la Médico
Cirujano Bewce Karin Terán Ortiz, C.I: 13.146.118;
ante Consejo de la Facultad de Medicina de La
Universidad de Los Andes, como credencial del mérito
para la obtención del grado de Médico Oftalmólogo

AUTOR: Dra. Bewce Karin Terán Ortiz

Médico Cirujano de La Universidad Del Zulia

Residente de tercer año. Post Grado de Oftalmología. Universidad de Los Andes. Hospital Central de San Cristóbal

TUTOR: Dr. Rafael Orlando Labrador Pérez

Médico Cirujano de La Universidad de Los Andes

Msc. en Neurociencias de la Universidad de la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB)

Doctor en Medicina y Cirugía. Programa de Neurociencias. UAB

Profesor asociado, Neurofisiología. Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. Extensión San Cristóbal

CO-TUTOR: Dra. Alexandra Jácome

Médico Cirujano Escuela Colombiana de Medicina. Bogotá Colombia 1.990

Médico Especialista en oftalmología de la Universidad del Rosario.

Fundación Oftalmológica Nacional Bogotá. Colombia 1.997

Supra-Especialista en Retina y Vítreo. Fundación Oftalmológica Nacional. Bogotá. Colombia 1.998

Médico Cirujano Universidad de Los Andes U.L.A. Estado Mérida.

Vezuela.2.004

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, doy gracias a Dios, por estar conmigo en cada paso de mi vida, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a todas las personas que han sido mi soporte y compañía durante esta etapa.

Las presentes líneas son para expresar mi agradecimiento a aquellas personas que han colaborado en la elaboración del presente Trabajo de Grado y durante todo su proceso.

Agradezco al Dr. Rafael Labrador por su valiosa motivación y orientación aportando sus ideas y supervisando dicha investigación, a la Dra. Alexandra Jácome por su visión crítica y aporte de conocimientos en los planteamientos aportados para dicho trabajo.

De igual forma extendiendo mi agradecimiento al Servicio de Oftalmología del Hospital Central de San Cristóbal y a nuestra alma mater La Universidad de los Andes por brindarme la oportunidad de adquirir los conocimientos que fueron parte vital para el desarrollo y crecimiento de mi carrera y formación como futura Médico Oftalmólogo

DEDICATORIA

La presente tesis se la dedico especialmente a mi Madre Betty E. Ortiz que gracias a su apoyo incondicional pude concluir mi carrera.

A mis hermanos: Víctor Manuel y Marvic por su ayuda y fiel compañía

A mi hermosa hija Bárbara Karin quien es y será mi fuente de vivir y seguir adelante, signo de crecimiento y confianza, para continuar cumpliendo metas.

A todo el resto de familia y amigos que de una u otra manera me han llenado de sabiduría para lograr el cumplimiento de esta etapa y uno de mis más grandes logros el presente Trabajo de Grado.

INDICE

	pp
LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE GRAFICOS	x
LISTA DE TABLAS	xi
LISTA DE ABREVIATURAS	xiii
RESUMEN	xiv
ABSTRACT	xv
INTRODUCCIÓN	1
CAPITULO I	
FORMULACION DEL PROBLEMA	4
1.1. Formulación y delimitación del problema.....	4
1.2. Justificación e Importancia.....	8
CAPITULO II	
MARCO TEORICO	10
2.1. Antecedentes.....	10
2.2. Bases Teóricas.....	15
2.2.1. Anatomía, Embriología y Fisiología de la retina.....	15
2.2.2. Organización funcional de la Retina.....	18
2.2.3. Definición de Retinopatía de la Prematuridad (ROP)...	19
2.2.4. Factores de Riesgo.....	19
2.2.5. Fisiopatología.....	20
2.2.6. Historia Natural.....	25
2.2.7. Clasificación.....	25
• Estadios.....	28
• Localización.....	32
• Extensión.....	32

2.2.8. Diagnostico Diferencial.....	33
2.2.9. Pronóstico.....	34
2.2.10.Tratamiento.....	35
• LASER Diodo.....	39
• Antiangiogénicos.....	42
• Tratamiento para el Desprendimiento de Retina	43
• Retinopexia Epiescleral.....	44
2.2.11. Control y Seguimiento.....	44
2.3. Hipótesis de la Investigación.....	46
2.4. Objetivos de la Investigación.....	47
2.4.1. Objetivo General.....	47
2.4.2. Objetivos Específicos de la Investigación.....	47

CAPITULO III

METODOS	48
3.1. Tipo y Modelo de Investigación.....	48
3.2. Población y Muestra.....	49
3.3. Criterios de Inclusión.....	49
3.4. Criterios de Exclusión.....	49
3.5. Sistema de Variables.....	50
3.5.1. Variables Intervinientes.....	50
3.5.2. Variables Dependientes.....	50
3.5.3. Variables Independientes.....	51
3.6. Métodos.....	51
3.7. Procedimientos.....	52
3.7.1. Examen Físico.....	52
3.7.2. Procedimiento Quirúrgico.....	54
3.7.3. Seguimiento.....	55
3.8. Procesamiento y Análisis de Datos.....	57

CAPITULO IV	
RESULTADOS	58
4.1. Presentación de datos y hallazgos obtenidos.....	58
4.1.1. Distribución de Casos por Género en Cuanto a la Edad Media y Condiciones Clínicas Maternas.....	59
4.1.2. Edad Gestacional, Edad Postmenstrual y Peso al Nacer..	61
4.1.3. Oxígeno y Tiempo Total de Oxigenoterapia.....	62
4.1.4. Valores de Intervención Quirúrgica.....	65
4.1.5. Evaluación de Diferencias Significativas de la Edad Gestacional por Genero y Diagnóstico de la Enfermedad (zonas y estadios).....	66
4.1.6. Evolución de los Pacientes.....	70
4.1.7. Evaluación de la Relación entre el Método de Intervención Quirúrgica y la Evolución del Paciente por cada ojo examinado.....	71
4.1.8. Evaluación de la Relación entre el Método del Diagnóstico y la Evolución del Paciente.....	74
4.1.9. Análisis descriptivo Estadio y Enfermedad Plus.....	79
CAPITULO V	
DISCUSIÓN	82
5.1. Discusión.....	82
CONCLUSIONES	86
RECOMENDACIONES	87
BIBLIOGRAFIA	88
ANEXOS	93
1. Página 1 Historia Clínica del Paciente de ROP.....	94
2. Página 2 Historia Clínica del Paciente de ROP.....	95
3. Consentimiento Informado.....	96

LISTA DE FIGURAS

		pp.
Figura N°1	Retinopatía de la Prematuridad Estadio 1.....	28
Figura N°2	Retinopatía de la Prematuridad Estadio 2.....	28
Figura N°3	Retinopatía de la Prematuridad Estadio 3.....	29
Figura N°4	Retinopatía de la Prematuridad Estadio 4a y 4b.....	29
Figura N°5	Retinopatía de la Prematuridad Estadio 5.....	30
Figura N°6	Enfermedad Plus.....	31
Figura N°7	Localización de la Retinopatía de la Prematuridad por zonas.....	33

www.bdigital.ula.ve

LISTA DE GRAFICOS

	pp.
Grafico N°1 Histograma de Frecuencias para el Total de Días de Oxígeno.....	63
Grafico N°2 Relación de Seguimiento de Casos con el Anti-VEGF...	73
Grafico N°3 Relación de Seguimiento de Casos con el Anti-VEGF y LASER.....	74
Grafico N°4 Relación de Seguimiento de Casos con el Estadio.....	76
Grafico N°5 Relación de Seguimiento de Casos con Zona de Localización.....	77
Grafico N°6 Relación de Seguimiento de Casos con Enfermedad Plus.....	77
Grafico N°7 Relación del Estadio con Enfermedad Plus.....	81

www.bdigital.ula.ve

LISTA DE TABLAS

		pp.
Tabla N°1	Saturación Óptima de Prematuros.....	24
Tabla N°2	Tiempo del Primer Examen Ocular en la Edad Gestacional al Nacer.....	46
Tabla N°3	Distribución de los Casos Analizados por Género en el Hospital Central de San Cristóbal, Mayo 2012 – Agosto 2013.....	59
Tabla N°4	Edad en Meses distribuida por Género del Paciente en el Hospital Central de San Cristóbal, Mayo 2012 – Agosto 2013.....	59
Tabla N°5	Condiciones Maternas por Género en el Hospital Central de San Cristóbal, Mayo 2012 – Agosto 2013....	60
Tabla N°6	Estadísticos Descriptivos para las Variables: Edad Gestacional, Edad Post-Menstrual y Peso al Nacer en el Hospital Central de San Cristóbal, Mayo 2012 – Agosto 2013.....	62
Tabla N°7	Oxígeno Aplicado al conjunto de pacientes (104 ojos) analizados en el Hospital Central de San Cristóbal, Mayo 2012 – Agosto 2013.....	62
Tabla N°8	Elementos del Diagnóstico: Zona de Localización, Estadio, Enfermedad Plus y el Valor de ERP en el Hospital Central de San Cristóbal, Mayo 2012 – Agosto 2013.....	64
Tabla N°9	Valores de Anti-VEGF y Anti-VEGF/ LASER Registrados en la Intervención Quirúrgica en el Hospital Central de San Cristóbal, Mayo 2012 – Agosto 2013.....	65
Tabla N°10	ANOVA de un Factor de Edad Gestacional por Género en el Hospital Central de San Cristóbal, Mayo 2012 – Agosto 2013.....	66
Tabla N°11	ANOVA de un Factor de Edad Gestacional por Zona de Localización en el Hospital Central de San Cristóbal, Mayo 2012 – Agosto 2013.....	67

Tabla N°12	Análisis Post Hoc de Duncan para la Edad Gestacional por Zona de Localización en el Hospital Central de San Cristóbal, Mayo 2012 – Agosto 2013.....	68
Tabla N°13	ANOVA de un Factor de Edad Gestacional por Estadio en el Hospital Central de San Cristóbal, Mayo 2012 – Agosto 2013.....	68
Tabla N°14	Análisis Post Hoc de Duncan para la Diferencia entre Estadio 4 y 5 con Estadio 1, 2 y 3 en el Hospital Central de San Cristóbal, Mayo 2012 – Agosto 2013....	69
Tabla N°15	Seguimiento en los pacientes, representando 110 ojos examinados durante las distintas Fases de la Investigación Independientemente del Tratamiento Aplicado en el Hospital Central de San Cristóbal, Mayo 2012 – Agosto 2013.....	70
Tabla N°16	Seguimiento de los Pacientes Intervenidos con Anti-VEGF en días en el Hospital Central de San Cristóbal, Mayo 2012 – Agosto 2013.....	71
Tabla N°17	Seguimiento de número de ojos intervenidos con LASER-Anti-VEGF en el Hospital Central de San Cristóbal, Mayo 2012 – Agosto 2013.....	72
Tabla N°18	Seguimiento de los Pacientes (110 ojos) en Función a los Elementos del Diagnóstico en el Hospital Central de San Cristóbal, Mayo 2012 – Agosto 2013.....	75
Tabla N°19	ANOVA de un Factor para la Edad Gestacional en Función de la Evolución de los Pacientes en el Hospital Central de San Cristóbal, Mayo 2012 – Agosto 2013.....	78
Tabla N°20	Análisis Post Hoc de Duncan para la Edad Gestacional en Función de la Evolución de los Pacientes en el Hospital Central de San Cristóbal, Mayo 2012 – Agosto 2013.....	79
Tabla N°21	Tabla de Contingencia entre el Estadio y la Enfermedad Plus en el Hospital Central de San Cristóbal, Mayo 2012 – Agosto 2013.....	80

LISTA DE ABREVIATURAS

FRL	=	Fibroplasia Retrolental
ROP	=	Retinopatía de la Prematuridad
RN	=	Recién Nacido
ERP	=	Enfermedad Rápidamente Progresiva
VEGF	=	Factor de Crecimiento Endotelial Vascular
FIO2	=	Fracción Inspirada de Oxígeno
CPAP	=	Presión Positiva Continua en la Vía Aérea
VM	=	Ventilación Mecánica
LASER	=	<i>Light Amplified by Stimulated Emission of Radiation</i> (Luz Amplificada por Emisión estimulada de Radiación)
MB	=	<i>Membrana Basal</i>
EPR	=	<i>Epitelio Pigmentario de la Retina</i>
CV	=	<i>Campo Visual</i>
DD	=	<i>Diámetro de Disco</i>
IGF-1	=	<i>Factor de Crecimiento Semejante a la Insulina</i>
VEGFR	=	<i>Receptor del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular</i>
COX-2	=	<i>Ciclooxigenasa</i>
NO	=	<i>Oxido Nítrico</i>
NOS	=	<i>Oxido Nítrico-Sintetasa</i>
UCIN	=	<i>Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal</i>
EG	=	<i>Edad Gestacional</i>
DR	=	<i>Desprendimiento de Retina</i>
PVPH	=	<i>Persistencia de Vítreo Primario Hiperplásico</i>
LIO	=	<i>Oftalmoscopio Indirecto LASER</i>

**EVALUACIÓN DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE
RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD, TRATADOS CON
ANTIANGIOGÉNICOS Y/ O LASER EN EL SERVICIO DE
OFTALMOLOGÍA DEL HOSPITAL CENTRAL DE SAN CRISTÓBAL
DESDE MAYO 2012 - AGOSTO 2013**

Autor: Dra. Bewce K. Terán Ortiz
Tutor: Dr. Rafael Labrador
Co-Tutor: Dra. Alexandra Jácome
Mes, Año: Octubre, 2013

RESUMEN

La retinopatía del prematuro (ROP) es la principal causa de alteraciones visuales en los recién nacidos pretérminos, sobre todo de los más inmaduros. Los avances clínicos en los últimos años han logrado un incremento en la supervivencia de este grupo de pacientes con la ayuda de ciertas terapias con diversos medicamentos. Se plantearon como objetivo principal: Evaluar el efecto de los Antiangiogénicos y/o láser en la evolución de los pacientes diagnosticados con Retinopatía de la prematuridad, de la consulta de ROP en el Hospital Central de San Cristóbal y como objetivos específicos: Describir el perfil del paciente con ROP que amerita tratamiento con antiangiogénicos y/o láser, así mismo clasificar los pacientes con diagnóstico de Retinopatía de la prematuridad de acuerdo al género, además de determinar la cantidad de pacientes diagnosticados con Retinopatía de la Prematuridad que recibieron Oxigenoterapia. También se evalúa el efecto de los Antiangiogénicos como monoterapia y finalmente, el efecto conjunto de antiangiogénicos y láser en pacientes con ROP. Se realizó un estudio Prospectivo, longitudinal y ensayo clínico, con una muestra de 55 pacientes 110 ojos; de los resultados del estudio se evidenció que los pacientes con diagnóstico de ROP fueron en su mayoría del género masculino, siendo el oxígeno un factor de riesgo en la aparición de la enfermedad, así mismo, los que se trataron con ambas terapias tuvieron una evolución satisfactoria al mismo, lo que concluye que ROP es una enfermedad con múltiples factores de riesgo y que dependiendo de su clasificación deben ser tratados a tiempo con dichas terapias.

Palabras claves: Evaluación, Retinopatía de la Prematuridad, Antiangiogénicos, LASER, Edad Gestacional.

**EVALUATION OF PATIENTS WITH ROP, ANTIANGIOGENIC
TREATED AND / OR LASER IN OPHTHALMOLOGY SERVICE CENTRAL
HOSPITAL OF SAN CRISTOBAL SINCE MAY 2012 - AUGUST 2013**

Author: Dra. Bewce Karin Terán Ortiz
Tutor: Dr. Rafael Labrador
Co-Tutor: Dra. Alexandra Jácome
Month, Year: Octubre, 2013

ABSTRACT

Retinopathy of prematurity (ROP) is the leading cause of visual impairment in preterm infants, especially of the most immature. Clinical advances in recent years have achieved an increase in survival of this patient with the help of certain therapies with various medications. Were raised main objective: To evaluate the effect of Anti-angiogenic and / or laser in the evolution of patients diagnosed with retinopathy of prematurity , ROP consultation of the Central Hospital of Saint Kitts and specific objectives: To describe the profile of patient with ROP that requires treatment with antiangiogenic and / or laser , also classify patients diagnosed with Retinopathy of prematurity according to gender , in addition to determining the number of patients diagnosed with Retinopathy of Prematurity Oxygen receiving . We also evaluate the effect of monotherapy and finally Antiangiogenics, the joint effect of antiangiogenic and laser in patients with ROP. We performed a prospective study, longitudinal and experimental with a sample of 55 patients, 110 eyes, the results of the study showed that patients with a diagnosis of ROP were mostly male gender, oxygen being a risk factor in the onset of disease, likewise, those who were treated with both therapies had a satisfactory evolution itself, which concludes that ROP is a disease with multiple risk factors and depending on their classification should be treated promptly with such therapies.

Keywords: Evaluation, Retinopathy of Prematurity, Antiangiogenics, LASER, Gestational Age.

INTRODUCCIÓN

Los avances de la Medicina en el siglo XX han sido los mayores en la historia de la humanidad. Por un lado se aumento de manera significativa de la expectativa de vida y por otro, se redujo enormemente la mortalidad infantil. El aumento de la expectativa de vida trajo consigo la aparición de muchas enfermedades. Así mismo la sobrevivencia de recién nacidos prematuros dio origen a una rama de la medicina, la Neonatología, así como una serie de patologías oftalmológicas, una de ellas la Retinopatía de la Prematuridad.

La retinopatía del prematuro fue descrita por el Dr. Terry, médico australiano, quien la denominó fibroplasia Retrolental, al investigar un niño prematuro y ciego, además sus ojos mostraban una masa blanca grande detrás del cristalino (Terry, 1.942)

Desde el punto de vista clínico el problema de la ROP, tiene dos aspectos diferentes, su diagnóstico y la conducta adecuada frente a un caso que requiere tratamiento.

El diagnóstico adecuado de ROP se logra estableciendo un buen screening en la unidad de neonatología con un oftalmólogo entrenado, es quizás el aspecto más importante desde el punto de vista de salud pública para su manejo. Hoy día es inaceptable que un prematuro llegue al estadio del desprendimiento de retina por falta de diagnóstico adecuado.

El documento exploración de cribado de lactantes prematuros para detectar la retinopatía de la prematuridad, recomienda al menos dos

exploraciones de fondo de ojo con dilatación utilizando oftalmoscopia indirecta binocular en todos los lactantes con peso al nacer menor de 1.500 g o con edad gestacional de 32 semanas o menos, así como en lactantes seleccionados entre 1.500 g y 2.000 g o edad gestacional mayor a 32 semanas con evolución clínica inestable con riesgo elevado.

El Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity (1.984) refiere que la aparición de la oftalmoscopia binocular indirecta y el examen precoz de estos pacientes con ROP permitió entender su naturaleza vasoproliferativa, en el estadio terminal se presenta como desprendimiento total de retina, la Clasificación Internacional para ROP permitió su estudio estandarizado. Desde el punto de vista terapéutico los primeros intentos para disminuir la vasoproliferación se realizaron con laser de xenón. Problemas para alcanzar la periferia favorecieron el uso de crioterapia. En los años ochenta se realizó el primer estudio multicéntrico randomizado (Cryotherapy for retinopathy of prematurity Cooperative Group, 1.988), (Crio-ROP) que arrojó clara evidencia a favor al tratamiento para evitar el desprendimiento de retina.

La fotocoagulación indirecta, cuyos resultados favorables superan el 90% en caso de ROP en zona II, reemplazó la crioterapia cuyo éxito es del 75%, realizando otro nuevo estudio multicéntrico (ETROP).

En 2.011 el ensayo clínico [BEAT-ROP](#) (Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy Of Prematurity) en el que se valora la

utilidad de este anticuerpo monoclonal (cuya [ficha técnica](#) indica su utilidad actual para el tratamiento de primera línea del carcinoma metastásico de recto, colón y mama), este anticuerpo monoclonal (**bevacizumab**), es un agente anti-VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), se describe que podría mejorar la relación beneficio-riesgo de las terapias previas (crio y laserterapia) ya que su función es la de inactivar todas las isoformas del VEGF al permitir el desarrollo de los vasos retinianos periféricos tras su aplicación. La aplicación de drogas antiangiogénicos en la ROP tiene enormes potenciales dado el carácter vasoproliferativa de esa enfermedad. Recientes experiencias clínicas avalan el potencial beneficio de introducir esta forma de tratamiento. Su uso se ha planteado en aquellos casos más graves, en especial ROP posteriores cuando el laser parece no detener la progresión de la enfermedad (González y Molina, 2.011)

En resumen la ROP es uno de los problemas más relevantes de la salud visual en muchos países de Latinoamérica y el mundo. En los últimos años se ha avanzado considerablemente en su detección y tratamiento, por lo que nuestro trabajo está en camino a establecer y determinar a cuales pacientes valorar y por sobre todo a realizar el tratamiento adecuado y precoz para la enfermedad.

CAPITULO I

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 Formulación y delimitación del problema

La retinopatía del prematuro (ROP) es la principal causa de alteraciones visuales en los recién nacidos pretérminos, sobre todo de los más inmaduros. Los avances clínicos en los últimos años han logrado un incremento en la supervivencia de este grupo de pacientes con la ayuda de ciertas terapias con diversos medicamentos. La retinopatía de la prematuridad es una enfermedad vasoproliferativa que ocurre en el momento de desarrollo y maduración vascular.

Baños O (2010), refiere que “En 1.935 es señalado por Hess que tratando adecuadamente a estos niños, se lograba la supervivencia de un buen número de ellos. Este momento marca el inicio de un desarrollo científico técnico de gran magnitud en el campo de las investigaciones fisiológicas, clínicas, bioquímicas y sociales que han logrado disminuir tanto la prematuridad en sí, como la morbilidad y mortalidad en este grupo. La retinopatía de la prematuridad fue identificada por primera vez por Terry en

1942, quien la denominó Fibroplasia Retrolental, debido a su impresión, que el cambio se producía en la hialoide embrionaria.

En 1950 se relaciona esta enfermedad con el uso del oxígeno, por lo que se determina disminuir su consumo. Esa disminución trajo consigo un mayor número de muertes y daño cerebral irreparable; y se decide entonces disminuir solamente la concentración de oxígeno 10 % por debajo de lo necesario, con lo cual mejoró nuevamente la supervivencia (Jimenes y Truel, 2008).

Al mismo tiempo estos autores (Jimenes y Truel, 2008) expresan “Los avances en neonatología durante los últimos 40 años han contribuido a la mayor supervivencia de niños prematuros en el mundo, debido al desarrollo de nuevas tecnologías en las terapias neonatales. Se estima que en países desarrollados como Inglaterra y EE.UU este índice de supervivencia ha aumentado hasta alrededor de un 65 % en bebés con un peso inferior a 1.000 gr y hasta un 90 % en los de un peso entre 1.000 gr y 1.500 gr, esto trae consigo que bebés mas prematuros sobrevivan, con mayor riesgo de desarrollar enfermedades que los acechan por su alto grado de inmadurez, como es la retinopatía de la prematuridad”.

Hoy en día y gracias a los avances de la ciencia, se conoce que las alteraciones visuales graves y de ceguera debidas a la FRL/retinopatía del prematuro en los niños de 0-15 años de edad en las escuelas para ciegos es inversamente proporcional a la tasa de mortalidad infantil; siendo más

elevada en los países industrializados que en los que se encuentran en vías de desarrollo, como el nuestro.

Bancalari y González (2.000) refieren que “La incidencia de la ROP es mayor mientras menor es el peso de nacimiento y la edad gestacional del RN. En los niños con peso de nacimiento menor a 1.500 g la incidencia oscila entre 24 y 50% alcanzando hasta 90% en los neonatos con peso menor a 750 g”

Así mismo, en la retinopatía de la prematuridad, existen múltiples factores de riesgo como lo son: la edad gestacional, el sexo, el peso al nacer, terapia con oxígeno y el tiempo al que estuvo sometido al aporte de oxígeno (Coba, Armas y Pérez, 2009). De esta manera, un recién nacido prematuro que presenta los factores de riesgo principales antes nombrados, tiene mayor probabilidad de desarrollar una ROP grave, respecto a los que son menos inmaduros y sin estos factores de riesgo, aunque la inmadurez por sí misma parece ser la condición más importante para el desarrollo de la ROP (Gilbert, Canovas, Kocksch 1.993)

Por ello se realizan grandes esfuerzos, para prevenir la aparición de la Retinopatía de la prematuridad, y así evitar la ceguera permanente, utilizando terapias de tipo antiangiogénicas, capaces de detener dicha patología, y así determinar cómo influye el tratamiento en la Retinopatía de la Prematuridad ya que ella es una retinopatía vasoproliferativa, la cual

consiste en interrupción del crecimiento vascular, seguido de la anormal maduración de la retina del prematuro (Camba, Perapoch y Martín, 2.008).

El desarrollo vascular de la retina se produce a partir de las 16 semanas de gestación, desde un tallo mesenquimático en el nervio óptico hacia la periferia, que va avanzando mes a mes. Como el nervio óptico no está ubicado en el centro del ojo, sino hacia la zona nasal, de ese lado se completa la vascularización aproximadamente a los 8 meses de gestación, no así en el lado temporal que se completa entre los 9, 5 y 10 meses post-parto. Por lo tanto, cuanto más prematuros son los bebés, más primitivo será su desarrollo vascular, y mayor superficie de la retina queda avascular, lo que trae como consecuencia la vascularización anómala de la retina y la producción así de la retinopatía de la prematuridad (Robinson y O'Keefe, 1.993).

Gracias a conocer esta patología, también se han impuesto nuevos avances en cuanto a otros tipos de tratamiento de la misma, como lo es la Fotocoagulación mediante la aplicación del láser de argón unido al oftalmoscopio binocular indirecto con el fin de realizar una ablación de la retina periférica avascular siendo de fácil manejo.

Finalmente, conociendo que la Retinopatía de la Prematuridad es una enfermedad que afecta a recién nacidos pretérminos será de gran utilidad la aplicación del tratamiento con antiangiogénicos y laser con el propósito de

evitar la ceguera permanente a largo plazo en dichos pacientes (Blanco, 2.006)

1.2 Justificación e Importancia

La retinopatía del prematuro es una entidad limitada a una población que se incrementa día a día debido a los avances tecnológicos de la medicina que a su vez permite la sobrevivencia de prematuros cada vez más inmaduros. Aunque limitada a la población prematura y de baja frecuencia es de trascendental importancia realizar un programa de detección temprana que permita identificar la población en riesgo, ofrecer un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno buscando reducir el número de casos con secuelas que van desde la baja agudeza visual permanente hasta casos de ceguera y pérdida del órgano.

El impacto familiar y personal en la calidad de vida, en el aspecto social y económico de la enfermedad es de suma importancia ya que genera problemas en el desarrollo psicosocial del paciente y conlleva a dependencia y pérdida económica por incapacidad laboral del paciente y el familiar responsable. El inicio oportuno de tratamiento médico y quirúrgico tendrá un impacto positivo en la conservación de la función visual y/o del órgano. Se estima que en el mundo existen 1.400 millones de niños ciegos, la mitad de ellos con baja visión y se estiman que de ellos 50.000 niños cada año. (Gogate 2009).

Su importancia radica en que se podrá crear una base de datos, que aún no existe en nuestro medio, sobre el número de pacientes que asisten a nuestra consulta de ROP; siendo diagnosticados, y por supuesto tratarlos a fin de conocer si el tratamiento fue efectivo estudiando así, la evolución de los mismos.

www.bdigital.ula.ve

CAPITULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

La retinopatía del prematuro (ROP) es la principal causa de alteraciones visuales en los recién nacidos pretérminos, sobre todo de los más inmaduros. Los avances clínicos en los últimos años han logrado un incremento en la supervivencia de este grupo de pacientes con la consiguiente presencia de ciertas enfermedades, entre ellas la ROP (Sola, Rogido, 2005)

El proceso de aparición de la Retinopatía de la Prematuridad, primordialmente se debe a una inmadurez de la vasculatura de la retina, que una vez que se expone a la presencia del Oxígeno (hiperoxia extrauterina) comienza la producción de manera irregular de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), lo que produce vascularización anormal de la retina inmadura y conlleva a la producción de Retinopatía de la prematuridad (Pérez Muñuzuri, 2.011)

En 1.780 Priestle y Chaussier, descubren que se puede inhalar aire con una concentración de oxígeno mayor a lo normal, así mismo se descubre la administración del oxígeno a recién nacidos y es desde entonces, que se administra a neonatos en todo el mundo (Jiménez y Truel, 2.008)

Por su parte Dr. Clifford, y el Dr. Chandler (2.008), comentan que la oxigenoterapia en recién nacidos, fue introducida por primera vez en 1.930 y 1.940, generalizándose en todo el mundo. En 1.942, el Dr. Terry, médico Australiano, indicó el termino, Fibroplasia Retrolental (FRL). A comienzos de la década de 1.950, se descubrió la relación entre la oxigenoterapia y la FRL (denominación utilizada entonces para la retinopatía del prematuro), siendo en el año de 1.953 donde se identifican 10.000 niños ciegos por FRL (7.000 nacidos en EE.UU.) (Jiménez y Truel, 2008).

Campbell (1.951) identificó el papel del Oxígeno suplementario no monitoreado como el principal factor de riesgo, a mediados de la década del '50 se dieron pasos para reducir esa exposición, lo que redujo drásticamente la incidencia de ceguera por ROP (Benítez y Visintin, 2.008; p.12)

En las décadas de 1.950 y 1.960 ocurrió una tragedia, cuando se generalizó una nueva norma asistencial, que se basaba en evidencia incompleta y que finalmente resultó devastadora, se informó en Inglaterra

que cuando el oxígeno se restringió a 2-6 días, la prevalencia de la diplejía espástica fue elevada hasta un 25%, pero no había FRL. Cuando el oxígeno se mantuvo durante 17-25 días o más, se observó FRL en más del 25%, pero la diplejía espástica fue sólo del 4-5% (Jiménez y Truel, 2.008).

Existen varios sistemas por medio de los cuales se administra el oxígeno, estos, están clasificados como sistemas de bajo flujo y de alto flujo; el sistema de bajo flujo es aquel en el que sólo una porción del volumen total inspirado por el paciente en un minuto es reemplazado por el sistema, por lo que se debe complementar el volumen total con el aire ambiente, modificando la FIO₂; y el sistema de alto flujo es aquel en el cual el volumen del aire inspirado por minuto es suministrado por el propio mecanismo, el cual cubre la totalidad de los requerimientos del paciente y brinda concentraciones más precisas de oxígeno, dentro de estos tenemos: ventilación mecánica por medio de tubo endotraqueal, sistema CPAP y sistemas de Oxihood (West, 2.002)

Es por ello que debemos conocer las diferentes complicaciones que produce la oxigenoterapia, las cuales son causadas por exposición a concentraciones altas de oxígeno, por periodos prolongados de tiempo. Entre ellas tenemos: depresión respiratoria, Hipotensión arterial, Retinopatía de la prematuridad, la cual afecta principalmente a infantes, pretérminos de menos

de 1.500 gramos, quienes han recibido alguna forma de oxígeno adicional y dada la fragilidad de la retina, son susceptibles al oxígeno (Coba, Armas y Pérez, 2.009) . Sin embargo, todavía no es posible prevenir la retinopatía del prematuro, en forma verdaderamente eficaz, ni brindar una asistencia “ideal y perfecta” en lo que respecta a oxigenoterapia.

La condición, llamada inicialmente Fibroplasia Retrolental (FRL), fue descrita por primera vez por Terry, médico australiano en 1.942, en la década siguiente, fue responsable de más del 50% de todas las cegueras infantiles EE.UU y parte de Europa Occidental, dando origen a la denominada “Primera Epidemia del ROP”. La mayor parte de los estudios de la época no referían la edad gestacional. No obstante, los datos disponibles muestran que el peso al nacer promedio de estos niños en los EE.UU era de 1.354gr (rango: 770-3.421gr, 29 pacientes) y en el Reino Unido, de 1.370gr (rango: 936-1.843gr, 21 pacientes). Otros reportes de los años 50 muestran que la mayoría de los pacientes con Fibroplasia Retrolental tenían un peso al nacer entre 1.000 – 1.800gr. Los niños más prematuros, por lo general, no sobrevivían en este periodo (Benítez y Visintin, 2008; p.12)

Una vez identificado el papel del oxígeno suplementario no monitoreado como el principal factor de riesgo, a mediados de la década del 50 se dieron pasos para reducir esa exposición, lo que redujo drásticamente la incidencia

de ceguera por ROP, esto condujo a un aumento del número de muertes neonatales. En las décadas de los 70 a 90, como consecuencia del aumento de la sobrevivencia neonatal, ocurrió la segunda epidemia del ROP, caracterizada por tener como protagonistas a los niños más pequeños e inmaduros, a la vez que se observó reducción de casos en los niños más maduros y con mayor peso al nacer. Se reconoce en forma creciente e importante causa de ceguera en Latinoamérica, estimándose que 40.000 de los 1.400.000 niños ciegos en el mundo lo son debido a ROP (Benítez y Visintin, 2008; p.12)

Se conocen 3 estudios que han marcado un hito en el tratamiento de la ROP, dentro de los cuales se encuentran el ensayo clínico CRYO-ROP (CRYOtherapy of Retinopathy Of Prematurity 1.998) estableció el uso inicial de la crioterapia, En 2.003 el ensayo clínico ETROP (Early Treatment of Retinopathy Of Prematurity) estableció las bases del tratamiento láser, el cual tiene como criterio internacionalmente indicado para el tratamiento es el de la enfermedad umbral y debe de ser realizado en las primeras 72 horas posterior al diagnóstico. En 2.011 el ensayo clínico BEAT-ROP (Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy Of Prematurity) en el que se valora la utilidad de este anticuerpo monoclonal, es un agente anti-VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) y se

describe que podría mejorar la relación beneficio-riesgo de las terapias previas (crio y laserterapia) ya que su función es la de inactivar todas las isoformas del VEGF al permitir el desarrollo de los vasos retinianos periféricos tras su aplicación (González y Molina (2.011)

Actualmente el mayor factor de riesgo para ROP es la prematurez extrema. Los niños más grandes y maduros sobreviven en los países desarrollados sin presentar enfermedad severa. La situación actual puede calificarse como de tercera epidemia y se observa solamente en países de ingresos bajos o medianos con posibilidad de ofrecer cuidado intermedio o intensivo neonatal.

2.2 Bases teóricas

2.2.1 Anatomía, Embriología y Fisiología de la Retina

La retina es una membrana fina delicada y transparente, ligeramente rosada, ya que está vascularizada. En la retina es donde se inicia el proceso de la visión, siendo la parte especializada del sistema nervioso destinada a recoger, elaborar y transmitir las sensaciones visuales. Es una capa de estirpe neurosensorial, la cual limita su superficie interna con el vítreo. Por delante termina integrada en el cuerpo ciliar a través de la ora serrata y en su parte central y posterior, se distinguen mácula y papila del nervio óptico. La

retina está constituida por dos grupos de capas: el epitelio pigmentario y el neuroepitelio, el cual a su vez está integrado por nueve capas. El epitelio pigmentario retiniano está compuesto por una sola capa de células, que se adhieren firmemente a coroides a través de la membrana de Bruch. Estas células están cargadas de gránulos de melanina son las responsables del aspecto granular del fondo de ojo en el exámen oftalmoscópico (Henkind, Bellhorn y Murphy (1.975)

El epitelio pigmentario posee funciones como la de absorber las radiaciones luminosas, proporcionar el intercambio metabólico entre la coriocapilar y neuroepitelio, contribuir a la renovación constante de los segmentos externos de los fotorreceptores. El Neuroepitelio está constituido por las siguientes capas: capa de fotorreceptores, constituido por los segmentos externos de éstos, limitante externa, donde se encuentran los desmosomas entre las células de Muller y fotorreceptores, nuclear externa, capa de los núcleos de los conos y bastones, plexiforme externa o capa de Henle, donde se efectúan las sinapsis entre las células bipolares y los fotorreceptores, nuclear interna, capa de núcleos de las células bipolares, plexiforme interna, sináptica entre las células bipolares y las ganglionares, capa de células ganglionares, capa de fibras del nervio óptico, constituida por

los axones de las células ganglionares, limitante interna, membrana hialina, en contacto con hialoides posterior del vítreo.

La membrana de Bruch es la porción basal del EPR está unida a la membrana de Bruch, tiene 5 capas: MB del EPR, zona colágeno laxa interna, capa media de fibras elásticas, zona colágeno laxa externa, MB del endotelio de la Coriocalpilar. Por medio del EPR, su adherencia es sólida en Ora serrata y Papila, cara interna en contacto con el vítreo (2mm – 4mm), entre EP y NE zona de desprendimientos de Retina, el espesor y medidas de retina es variable: papila 0.56mm, ecuador 0.18mm y ora serrata 0.1mm, retina central tiene diámetro de 5-6 mm incluye mácula la que tiene diámetro horizontal de 2mm y vertical de 0.88mm “macula lútea” La retina, presenta la siguiente irrigación: coriocalpilar 65-85%, ACR 20-30%, Arteria Cilioretinal: 30% de ojos, asegurada por la ACR rama de la A Oftálmica, a 10 mm del globo alcanza el eje del Nervio óptico (Snodderly, Auran y Delori, 1.984)

La mácula está en el centro del polo posterior, acumula Carotenoides oxigenados (Luteína y Ceaxantina), presentando una depresión en el centro se denomina fovea, en donde las células ganglionares son una sola capa, presentando solo los conos como fotorreceptores, así mismo una zona avascular foveal, punto de máxima discriminación visual. Esta zona se nutre exclusivamente, a partir de la Coriocalpilar (Bone, Landrum y Hime 1.993)

La papila constituye el nacimiento del II par craneal, es un disco oval. Su diámetro real es de 1 – 1,5 mm. .Dado que carece de neurona neurosensorial, es un área ciega, se traduce en el CV en forma de escotoma fisiológico o mancha ciega (Green, 1.996). La retina periférica presenta dos regiones: Retina ecuatorial y Región de la OS, la región ecuatorial comprende 2 D de diámetro de cada lado del ecuador, esta relación con las venas vorticosas; la Ora serrata o periferia extrema: mide 2.1 mm en el lado temporal y 0.7 a 0.8 mm (Kaufman, 2.003)

La retina se desarrolla del ectodermo neural, el epitelio Pigmentario corresponde a la capa externa de la copa óptica y la retina neurosensorial a la capa interna, se comienzan a diferenciar las estructuras de la misma de la siguiente manera: a la 4° semana el EPR, a la 6° membrana de Bruch y a la 7° semana las células ganglionares, fibras nerviosas primitivas y la diferenciación macular ocurre tardíamente (6° mes) hasta después del nacimiento.

La arteria fetal oftálmica es rama de la carótida interna y termina en la arteria Hialoidea, la cual recorre la hendidura óptica dando origen a la Arteria Central de la Retina, esta crece desde el N.O a la periferia y es al 5° mes donde las arcadas retinales han avanzado al ecuador del ojo, llegando primero a la arcada nasal (Justice, Lehmann, 1.976)

2.2.2 Organización Funcional De La Retina

En general, la organización del sistema visual es similar a la de otros sistemas sensoriales del organismo. En el ojo, los fotorreceptores capturan la información externa (fotones), la transforman en un fenómeno celular adecuado (cambio en el potencial de membranas) y la transportan al encéfalo a través de una cadena neuronal. La cadena se inicia con una célula bipolar (neurona de segundo orden), a la que sigue una célula ganglionar, las cuales trasladan la información al cuerpo geniculado lateral en el encéfalo. Posteriormente los tractos ópticos transportan el impulso sensorial a la corteza cerebral. En la retina, la información estática se procesa a nivel de la primera sinapsis, que se localiza en la capa plexiforme externa, mientras que la información de fase se modula en la segunda sinapsis, dentro de la capa plexiforme interna. En la ruta de los bastones, (para la visión escotópica) la señal no pasa directamente de las células bipolares a las ganglionares, sino que lo hace a través de una neurona intercalada llamada células amacrinas (Mariani, 1.984)

2.2.3 Definición De Retinopatía De La Prematuridad

La retinopatía de la prematuridad previamente denominada Fibroplasia Retrolental, es una retinopatía vasoproliferativa periférica que

acontece en niños prematuros y que tiene una etiología multifactorial (McNamara y Connolly; 1.999)

Es de origen multifactorial, caracterizada por la existencia de una retina inmadura y sólo parcialmente vascularizada al momento de producirse el nacimiento en forma prematura. La alteración en el desarrollo de la vasculatura retiniana producto de situaciones de hipoxia o hiperoxia relativa y el desequilibrio de los factores de crecimiento vascular en las semanas que siguen al nacimiento, lleva a la neovascularización de vasos que en estadios posteriores pueden generar desprendimientos traccionales de retina y pérdida de su funcionalidad.

2.2.4 Factores De Riesgo

La retinopatía del prematuro (ROP) está asociada a factores como la exposición a oxígeno y el bajo peso al nacer. Tiene una prevalencia en países en vías de desarrollo del 21.7 al 71%. Existen múltiples factores de riesgo como lo son: la edad gestacional, el peso al nacer, terapia con oxígeno en sus diferentes aplicaciones, la edad gestacional, la prematuridad, el sexo masculino y la raza blanca y el tiempo al que estuvo sometido al aporte de oxígeno. Naturalmente, el problema tiende a ser más frecuente y grave en los niños nacidos con edades gestacionales extremadamente bajas (24-27 semanas) y con muy bajo peso de nacimiento (< 800 g). Sin embargo,

la enfermedad todavía persiste en muchas partes del mundo. De esta manera, un recién nacido prematuro que presenta los factores de riesgo principales antes nombrados tiene mayor probabilidad de desarrollar una ROP grave, respecto a los que son más inmaduros y sin estos factores de riesgo aunque la inmadurez por sí misma parece ser la condición más importante para el desarrollo de la ROP (Coba, Armas y Pérez, 2009)

2.2.5 Fisiopatología

La retina es el único tejido que no posee vasos sanguíneos hasta el cuarto mes de gestación, momento en el que aparecen complejos vasculares desde los vasos hialoideos en el nervio óptico y crecen hacia la periferia, estos vasos alcanzarán la periferia nasal después de los ocho meses de gestación. La periferia temporal retiniana no es vascularizada hasta pasado un mes después del parto; la retina temporal vascularizada de forma incompleta es muy sensible a las lesiones por exposición prolongada y a determinada concentración de oxígeno, especialmente en niños prematuros.

Todo lo anteriormente dicho conduce a una vasoconstricción y una disminución de los factores de crecimiento, como son: factores de crecimiento semejante a la insulina (IGF-1) y endotelial vascular (VEGF). Esto da lugar a una detención de la vascularización y a obliteración capilar,

con disminución de la perfusión y posterior isquemia e hipoxia retinianas. Esto trae como consecuencia, aumento de la expresión de diversos factores de crecimiento y angiogénicos (IGF-1, VEGF y otros). Si esta respuesta es intensa y los factores vasogénicos no disminuyen, la angiogénesis es anormal y desorganizada, con importante vasoproliferación, lo cual puede conducir finalmente a inflamación, retinopatía proliferativa, fibrosis significativa y desprendimiento de retina (Benítez y Visintin, 2.008; p.13, 14)

Figueroa, Noval y Contreras, (2.002) refieren que la angiogénesis consiste en la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos ya existentes, la cual requiere de la interacción de múltiples factores de crecimiento y de moléculas de adhesión, todo esto principalmente en respuesta a la hipoxia. La angiogénesis se inicia con la liberación de citoquinas, que conducen a la vasodilatación de los vasos existentes aumentando así su permeabilidad, desencadenando la degradación de la matriz extracelular circundante, lo que facilita la migración y proliferación de células endoteliales, trayendo como consecuencia la proliferación en una zona en la que las células dejan de proliferar y se organizan para formar el nuevo capilar, ocurriendo posteriormente la fusión de los mismos generando una red vascular.

Todo ello depende de un balance entre factores que promueven la angiogénesis y factores que la inhiben. Existen diversos activadores de la angiogénesis, siendo quizás la hipoxia el principal de ellos. Los factores angiogénicos liberados localmente por los tejidos activan a las células endoteliales y promueven la migración, proliferación y diferenciación celular; gracias a todo esto, existen los antiangiogénicos, que por el contrario, inhiben estas señales. Entre todos los factores conocidos que regulan la angiogénesis, la evidencia apunta a que el VEGF-A es uno de los principales, el cual es una glicoproteína homodimérica que actúa como factor de crecimiento específico para células endoteliales. Los neovasos tienen una dependencia marcada del VEGF que no se presenta en los vasos ya estabilizados.

Existen múltiples isoformas de VEGF-A en humanos. Entre ellas, de especial relevancia son las isoformas VEGF₁₂₁, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉ y VEGF₂₀₆. La isoforma VEGF₁₆₅ es la más abundante. Los receptores del VEGF pertenecen al grupo de las tirosin-quinazas. La activación de los receptores VEGFR1 o VEGFR2 conduce a la activación de cascadas de transducción de señales intracelulares. El VEGFR2 es el principal mediador de los efectos mitogénicos, angiogénicos y de aumento de permeabilidad vascular del VEGF (Ferrara, 2002)

Dentro de los antiangiogénicos conocidos tenemos a Ranibizumab (Lucentis®), el cual es un fragmento del anticuerpo monoclonal recombinante anti-VEGF-A, con capacidad para penetrar en todas las capas de la retina. Inactiva todas las formas activas del VEGF-A. Se administra por medio de inyección intravítrea en dosis de 0,3 - 0,5 mg en 0,05 ml. Actualmente utilizado para realizar el tratamiento de la Retinopatía (González y Molina, 2.011)

La retina funciona porque llega a ella sangre. Esa vascularización se produce en el embarazo y termina un poco antes de las 40 semanas de gestación. Cuando el bebé nace de forma prematura, esa vascularización se interrumpe, esto se debe a que caen los niveles de una hormona (IGF-1), el factor de crecimiento similar a la insulina. Ese factor aumenta en el último trimestre del embarazo, que es el que el prematuro no tiene. Por eso se detiene la vascularización, que inicia la retinopatía de la prematuridad (Benítez y Visintin, 2008; p.13)

Aunque la hiperoxia y la formación de especies de radicales de oxígeno son sin duda una parte importante de la patogenia, se han implicado otros factores: citoquinas pro inflamatorias, ciclooxigenasa-2 (COX-2),

neuropéptido Y, óxido nítrico (NO) y déficit de factores tróficos y antioxidantes. El neuropéptido Y posee 36 aminoácidos y aumenta su expresión durante la exposición hiperoxia. Según el tiempo y la duración de la hiperoxia e hipoxia retinianas y la expresión del receptor específico Y2, puede producirse una neovascularización significativa.

Cuando la hipercapnia coexiste con una elevación de NO en la retina, las lesiones retinianas son peores. Además, se ha demostrado claramente que la hipercapnia induce el desarrollo de los vasos y prolonga la activación de la NOS endotelial. Hoy en día, en muchas UCIN se permite que algunos recién nacidos muy graves permanezcan en presión positiva continua en las vías aéreas (CPAP) en épocas tempranas de la vida, incluso aunque presenten cifras elevadas de PaCO₂ y altibajos significativos de oxígeno, debido a crisis de apnea de variable intensidad. Por otra parte, la apnea no sólo puede aumentar el riesgo de desarrollar el proceso, sino que también puede empeorarlo si ya existe. La aplicación de CPAP con hipercapnia significativa y episodios frecuentes de niveles bajos y elevados de oxígeno en las primeras épocas de la vida puede ejercer también un impacto sobre la Retinopatía del Prematuro (Begue y López, 2003)

Tabla N°1 Saturación óptima en prematuros

RN PREMATURO	SATURACIÓN DESEADA	ALARMA MÍNIMA DEL SATURÓMETRO	ALARMA MÁXIMA DEL SATURÓMETRO
< 1200 g ó < 32 semanas	86 a 92%	85%	93%
> 1200 g ó > 32 semanas	86 a 94%	85%	95%

Fuente: American Academy of Pediatrics 2006

2.2.6 Historia Natural

La ROP comienza con la formación de una línea demarcatoria integrada por células mesenquimales en el límite de la retina vascular. Esta línea puede evolucionar a la formación de un cordón con *shunts* arteriovenosos en la unión. En la mayoría de los casos, en este estadio, la enfermedad puede remitir espontáneamente y continuar la normal Vasculogénesis. Si la noxa sigue actuando, pueden formarse neovasos que se extienden desde el cordón hacia el vítreo. Una abundante matriz extracelular es elaborada por el tejido vascular y glial que, en algunos casos, lleva al desprendimiento parcial o total de la retina. La mayoría de los RN que desarrollan ROP lo hacen a partir de las semanas 31^a a 33^a de Edad postmenstrual.

En la mayor parte de los casos, la enfermedad se resuelve espontáneamente (estadios 1, 2 y algunos casos de 3) alrededor de las semanas 36^a a 40^a (coincidiendo con el término), completando los vasos

retinales su vascularización normal alrededor de las semanas 42^a a 45^a postgestacionales (Gilbert, Rahi y Eckstein, 1.997)

2.2.7 Clasificación Internacional De Retinopatía De La Prematuridad (ICROP).

Al nacer un bebé prematuro, por su inmadurez pulmonar se le debe incorporar oxígeno, necesario para su vida y su función cerebral, esto inhibe el estímulo de crecimiento de los vasos retíales y produce un falso estado de normalidad, existiendo un desequilibrio entre la cantidad de retina a irrigar y la cantidad de vasos desarrollados, apareciendo una línea que los delimita perfectamente, llamada línea de demarcación o grado I, pero sin su correspondiente apoyo vascular. Cuando el recién nacido queda expuesto a su propia respuesta respiratoria, se produce un desbalance entre la necesidad y el aporte de oxígeno del sector de la retina que ha madurado aumentando así su necesidad de energía, luego de que se detuviera el desarrollo vascular.

Ocurre hipoxia retinal que se produce como respuesta liberación de sustancias vasoproliferativa, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que llevan a la liberación de proteínas formándose un cordón blanquecino llamado loma o borde Fibrovascular, también

denominado RIDGE (por su traducción al inglés) o grado II. Si continúa el proceso ya hay crecimiento Fibrovascular y de nuevos vasos (neovasos) que crecen desorganizadamente; en lugar de ir horizontalmente en la superficie de la retina, toman una dirección vertical hacia el interior del ojo, hacia el vítreo y forman así el grado III o neovascularización en la loma o Ridge según la clasificación (Longueira, Perapoch y Begue, 2.008).

En este punto ya hay cortocircuitos arteriovenosos que producen dilatación venosa y retorno vascular anómalo, lo que se denomina Enfermedad Plus, puede presentarse en el polo posterior, en los vasos del iris, con hemorragias vítreas. Si la enfermedad continúa se llega al desprendimiento de retina; este desprendimiento de retina parcial grado 4a, no afecta la mácula, pero el grado 4b sí la afecta. Finalmente se llega al grado 5 (desprendimiento de la retina total o Fibroplasia Retrolental, con distintas formas de presentación) (Gilbert, 2.003).

Hoy se habla de dos etapas en la evolución de la enfermedad ROP la primera es una fase de actividad o ROP agudo constituida por los grados I, II, III, enfermedad plus y rush disease o umbral de tratamiento, la cual no es más que un estadio evolutivo grado III con 5 horas de reloj continua u 8 horas discontinuas, más la enfermedad Plus. Aplicando el tratamiento adecuado en este momento, se disminuye enormemente la probabilidad de

una mala evolución. De otra manera, el 50 % de los niños extendidos a su evolución en esta etapa desarrollarán desprendimiento de la retina y ceguera. La segunda etapa es una fase de inactividad o ROP cicatrizal que incluye los grados 4a, 4b y 5, además de las secuelas de regresión.

También se puede completar con algún signo de alteración como tracciones y deformaciones de la retina. Las secuelas retinianas que deja el ROP en regresión dependen del estadio que haya alcanzado en la fase aguda. Los bebés prematuros pueden sufrir a lo largo de su vida más comúnmente de miopía, astigmatismo, estrabismo, visión subnormal, pliegues retinianos, tracción macular, papila inclinada, macroftalmias, glaucomas incontrolables, desprendimiento de retina (DR) tardíos de la enfermedad (Benítez y Visintin, 2008).

Según la clasificación internacional de la Retinopatía del Prematuro, presenta estadios, zonas y extensiones, todo ello junto con las características de los vasos en el polo posterior, que nos indicará la gravedad de la retinopatía y la necesidad del tratamiento.

- **ESTADIOS**

- **Estadio 1. Línea de demarcación:** una línea fina blanca que separa la retina vascular de la avascular (Begue y López, 2.003)

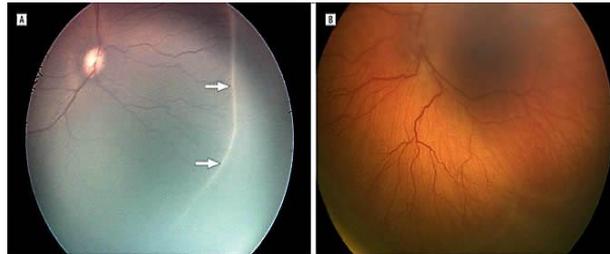


Figura 1. ROP Estadio 1

- **Estadio 2. Cresta monticular:** la línea de demarcación que aparece en el estadio 1 aumenta de volumen y se extiende fuera del plano de la retina (*ridge*) (Begue y López, 2.003)



Figura 2. ROP Estadio 2

- **Estadio 3.** Existe un crecimiento de tejido vascular hacia el espacio vítreo (Begue y López, 2.003)

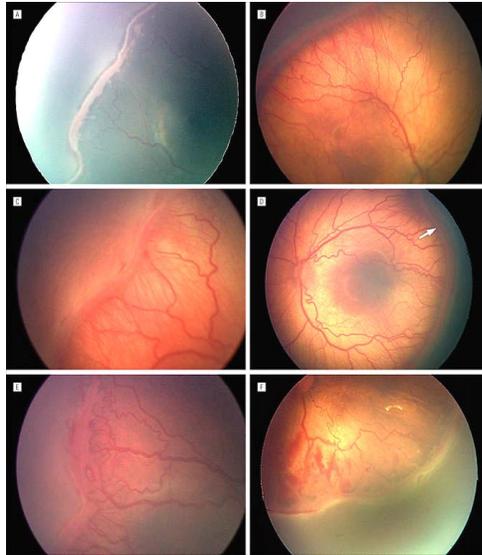


Figura 3. ROP Estadio 3

www.bdigital.ula.ve

- **Estadio 4.** Desprendimiento de retina subtotal. Se subdivide en 4a si la mácula está aplicada y 4b si la mácula está desprendida (Begue y López, 2.003)

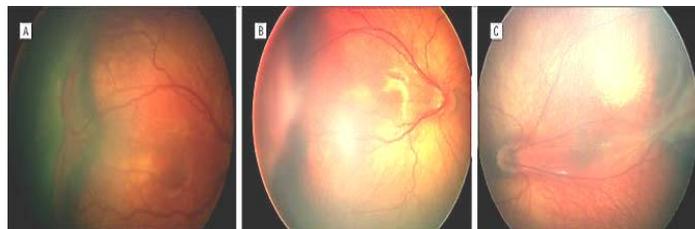


Figura 4. ROP Estadio 4a y 4b

- **Estadio 5.** Desprendimiento de retina total (Begue y López, 2.003)

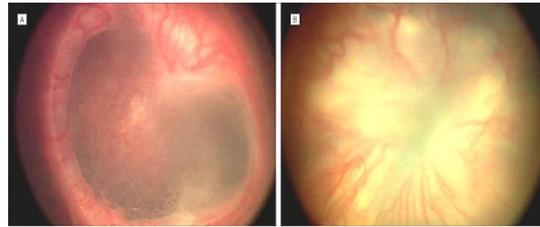


Figura 5. ROP Estadio 5

- **Enfermedad “plus”** es un término descriptivo que se refiere a la dilatación y tortuosidad de los vasos del polo posterior e indica que hay actividad. Puede acompañar a cualquier estadio de la retinopatía, constituye un incremento de la dilatación venosa y tortuosidad arteriolar de los vasos retinales del polo posterior, en al menos 2 cuadrantes, puede asociarse a ingurgitación vasos del iris (rubeosis), pobre dilatación pupilar y turbidez vítrea (Figuroa, Noval y Contreras, 2.006)

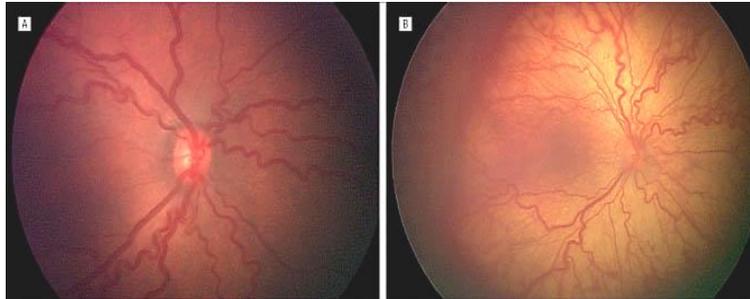


Figura 6. Enfermedad Plus

- **Retinopatía umbral** se refiere a la existencia de 5 sectores horarios continuos o 8 acumulativos con un estadio 3 “plus” en la zona I o II (Figueroa, Noval y Contreras, 2.006)
- **Enfermedad Agresiva del polo posterior (mayor severidad):** es una forma grave y rápidamente progresiva, de localización posterior y con enfermedad plus y se caracteriza por: enfermedad Plus en Zona I o Zona II posterior.

Es la forma más severa de ROP, afecta a neonatos muy inmaduros (< 29 semanas y/o bajo peso), se cree que es debida a compromiso de la Vasculogénesis retiniana, progresa muy rápidamente a estadio 5 sin el progreso

clásico por los estadios previos, su tratamiento debe hacerse en las siguientes 48 horas posterior al diagnóstico, con láser diodo, si no responde a la Panfotocoagulación se aplica Inyección intravítrea con Anti-Vegf. (Figueroa, Noval y Contreras, 2.006)

- **LOCALIZACIÓN**

Longueira, Perapoch y Begue,(2.008) refieren que la localización está dividida por zonas:

- **Zona I.** Es un círculo cuyo radio es 2 veces la distancia entre la papila y la fóvea
- **Zona II.** Comprende un cinturón de retina desde el límite de la zona 1 hasta la Ora serrata nasal en el meridiano horizontal
- **Zona III.** El espacio semilunar restante, por fuera de la zona 2.

- **EXTENSIÓN**

Se describe la extensión de la retinopatía en sectores horarios, de acuerdo al observador (Longueira, Perapoch y Begue, 2.008)

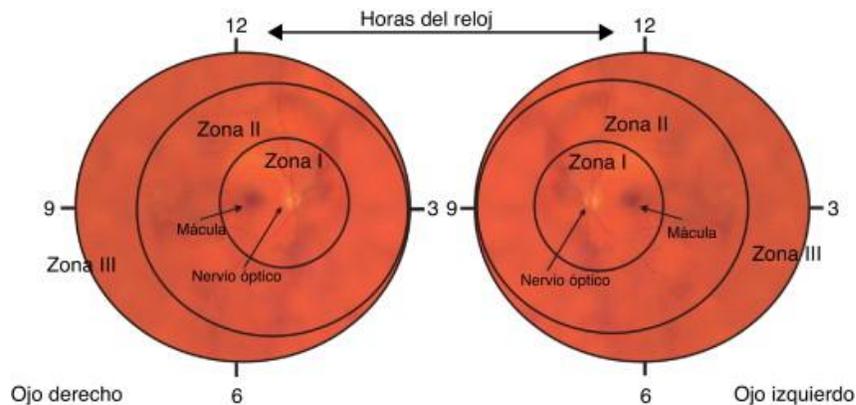


Figura 7. Localización del ROP por zonas

2.2.8 Diagnóstico Diferencial

- **Catarata:** Es la opacidad del cristalino, puede ser unilateral o bilateral, aparecer desde el momento del nacimiento o más tardíamente, tiene además múltiples causas, entre ellas, las más frecuentes son las infecciones intrauterinas (TORCH), alteraciones cromosómicas, enfermedades metabólicas y síndromes sistémicos
- **Persistencia De La Vasculatura Fetal:** Antes llamada persistencia de vítreo primario hiperplásico (PVPH), consiste en una malformación congénita de la porción anterior del vítreo primario que se presenta generalmente

como una placa de tejido conectivo Fibrovascular Retrolental.

- **Retinoblastoma:** Es el tumor ocular más frecuente en la infancia. No se ha demostrado prevalencia por sexo o raza. Sin tratamiento, el tumor se disemina a través del nervio óptico hacia el SNC, por contigüidad a la órbita, y por vía hematógena. El Retinoblastoma es un tumor neuroblástico de células indiferenciadas que se origina a partir de las células granulares externas e internas de la retina.
- **Uveítis Por Toxocariasis:** Es característicamente unilateral, sin predilección por sexo y se da en niños mayores que han estado en contacto con cachorros.
- **Enfermedad De Coats:** Es una telangiectasia retinal con exudación de lípidos y suero, su etiología es desconocida; esta entidad suele ser unilateral, más frecuente en varones y aparece durante la primera década.

2.2.9 Pronóstico

Con los avances de la neonatología ha aumentado la supervivencia de los niños prematuros de 1.250 gr. o menos, y estos niños tienen el riesgo de

padecer retinopatía del prematuro (ROP). En la mayoría de los casos se resuelve espontáneamente y un número pequeño progresa a estadios severos que requieren tratamiento y algunos casos sin tratamiento o incluso con él, pueden llegar a ceguera (Chan-Limg, Gock y Stone, 1995)

Hasta hace unos años era una enfermedad considerada como una de las causas de ceguera en los niños, con nulas posibilidades de tratamiento. Hoy en día se puede reducir el riesgo de desprendimiento de retina con el tratamiento adecuado y sobre todo, con el diagnóstico precoz mediante el examen de fondo de ojo por un oftalmólogo experto en la exploración de retinas de niños prematuros dentro de las cuatro a seis semanas de nacimiento.

El conocimiento de los factores de riesgo que influyen en la aparición de la enfermedad ha contribuido a seleccionar aquellos niños pretérminos que requieren un seguimiento más estricto y buscar alternativas, siendo de peor pronóstico si la retinopatía se encuentra en el polo posterior (Zona 1), si se encuentra lo que se conoce como Enfermedad Plus, que son vasos tortuosos en el polo posterior, o si ya existe desprendimiento de retina (Manzitti y Mansilla, 2.010)

2.2.10 Tratamiento

La ROP es una patología clásica del gran prematuro que constituye una de las principales causas de ceguera en la infancia a nivel mundial. No obstante, la incidencia de ceguera puede mantenerse relativamente baja si se ponen en práctica las medidas adecuadas de diagnóstico y tratamiento precoz de esta entidad (Sola y Rogido, 2.005)

La mayoría de los casos de ROP producen regresión de forma espontánea en etapas tempranas de la Enfermedad con buen pronóstico visual sin necesidad de tratamiento. Se sabe que actualmente la mayoría de las retinopatías del prematuro regresan. Sólo menos de un 10% de las retinopatías en Estadio 1 y 2 progresan hacia la enfermedad umbral (Barragán, 2.000)

Los prematuros en Estadio 1 y 2, no requieren tratamiento, sólo seguimiento. En el estadio 3 plus en zona II, se realiza la ablación de la retina avascular mediante fotocoagulación con láser y el tratamiento debe realizarse en las 72 horas siguientes al diagnóstico para minimizar el riesgo de evolución a desprendimiento de retina. En el estadio 4a y 4b se realiza la cirugía del desprendimiento de retina (extraescleral y vitrectomía), y en el

estadio 5 se realiza una vitrectomía para pronóstico anatómico y no funcional (Gilbert C, Torres y Quinn, 2.001)

La fotocoagulación usa un haz de láser que alcanza la retina avascular a través del orificio pupilar por lo que la lesión de los tejidos circundantes es menor, siendo además más fácil el acceso a zonas posteriores y más difícil el tratamiento de las zonas más periféricas, aunque ello puede solucionarse usando una indentación escleral externa.

Se conocen 3 estudios que han marcado un hito en el tratamiento de la ROP, dentro de los cuales se encuentran el ensayo clínico CRYO-ROP (CRYOtherapy of Retinopathy Of Prematurity 1988) estableció el uso inicial de la crioterapia, fue el primer estudio multicéntrico aleatorio que demostró la utilidad del tratamiento de la ROP y determinó el momento de hacerlo, definiendo la ROP "Umbral". Previo a este estudio la ROP era tratada en múltiples centros con Crioterapia e incluso con Laser xenón, pero no habían datos que demostraran su eficacia y seguridad (Cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative Group, 1.988).

Incluyó pacientes con peso al nacer inferior a 1.251 g, siendo examinados por primera vez entre las cuatro y seis semanas de edad cronológica y luego cada dos semanas, hasta que los RN alcanzaran la

“Enfermedad Pre umbral” (cualquier ROP en zona I y II, ROP Estadio 2 + plus o estadio 3). Desde entonces los exámenes eran repetidos cada semana hasta alcanzar el “Umbral, la cual se definió como aquel nivel en el que existía un 50% de riesgo de ceguera por la progresión de la enfermedad, con 5 horas continuas u 8 horas discontinuas de enfermedad 3 + plus. Actualmente este método se encuentra en desuso, pero el estudio CRYO-ROP sigue siendo la referencia universal con la que se comparan los tratamientos practicados en la ROP.

El estudio multicéntrico de la crioterapia comenzó en 1.985 reclutando a 291 lactantes prematuros con enfermedad umbral y que pesaban 1.250 g o menos al momento de su nacimiento. Este estudio demostró que la aplicación de crioterapia a los ojos con enfermedad umbral lograba reducir un 49.3% la posibilidad de un resultado anatómico desfavorable, demostró además que esta daba resultados anatómicos y funcionales favorables (Barragán, 2.000)

En 2.003 el ensayo clínico ETROP (Early Treatment of Retinopathy Of Prematurity) estableció las bases del tratamiento láser, el cual tiene como criterio internacionalmente indicado para el tratamiento de la enfermedad umbral y debe de ser realizado en las primeras 72 horas posteriores al diagnóstico. El resultado de este estudio nos muestra que es posible

identificar características de la ROP que nos ayudan a predecir qué ojos son los más beneficiados por un tratamiento precoz. En este estudio se sugiere que se debería considerar realizar tratamiento en aquellos ojos catalogados como **ROP tipo 1**: (ROP zona I cualquier estadio asociado a Enfermedad Plus, ojos con ROP Zona I, Estadio 3 sin plus y ROP Zona II Estadio 2 o 3 con plus. Considera que aquellos ojos portadores de **ROP tipo 2** (Zona I, etapa 1 ó 2 sin Plus y ROP en Zona II, estado 3 sin Plus) debieran continuar examinándose periódicamente hasta que regresen espontáneamente o progresen a ROP tipo 1 donde el tratamiento estaría indicado. Sin embargo y pese al tratamiento precoz, existe un grupo de ojos que de todas formas evolucionarán desfavorablemente. Este estudio (ETROP) define a la Enfermedad Plus como la dilatación y tortuosidad de los vasos sanguíneos retinianos ubicados en el polo posterior afectando al menos a dos cuadrantes al realizar fundoscopia (Revised Indications for the treatment of retinopathy of prematurity, 2.003)

Se introdujo el láser de diodo, de gran versatilidad y mediante la aplicación del láser de argón unido al oftalmoscopio binocular indirecto, varios autores trataron de realizar una ablación de la retina periférica avascular de fácil manejo, comenzando a compararse la fotocoagulación con este tipo de láser frente a la crioterapia (Peralta, Gómez, Fernández y

Sánchez; 1.991). La eficacia de este tratamiento, parecía similar o mayor en la fotocoagulación y sus complicaciones eran menores.

- **Laser de diodo**

Se requiere una fuente de láser, que en la mayoría de los grupos de trabajo es un láser de diodo el cual produce una radiación de 530 nm (infrarrojo). El sistema se une a través de una fibra óptica a un oftalmoscopio binocular indirecto. Para visualizar y aplicar el tratamiento se emplean lentes convencionales de oftalmoscopia (comúnmente de +28 y 20 dioptrías) y se utilizan depresores esclerales convencionales. En los casos en que se aplica de manera transescleral, la fuente se une a una sonda especial de retinopexia. En los parámetros utilizados se comienza por 300mW de potencia y 300 mseg, se incrementa la potencia si ésta no basta para producir un efecto de una quemadura blanco – cremosa (Portillo, Rios, Alfaro, Canel y Velasquez, 2.008)

Es una completa herramienta de estado sólido, que incorpora una verdadera onda del rayo láser y la energía en tiempo real, se puede configurar con un puerto de fibra dual que permite que los dos sistemas

sean conectados al mismo tiempo, así como tres opciones de memoria para almacenar configuraciones frecuentes del procedimiento.

Ellex Solitaire unidades emplean láser verde diodo – bombeado del sistema de estado sólido con una longitud de onda de 532 nanómetros. Se puede trabajar con dos sistemas de suministro de forma simultánea con la ayuda del puerto de doble fibra. El papel frontal del Solitario da acceso a tres ajustes personalizados y el modulo de memoria con configuración por lo que pueden ser recuperados con sólo pulsar un botón. Hay un sistema óptico que emite un haz láser de borde afilado uniforme, que se utiliza en la retina y la baja densidad de potencia en la córnea. La energía del láser se distribuye de manera uniforme.

Tienen un tiempo de exposición de 0,01 a 4,0 segundos y el tamaño del punto de 50 a 100 micras. Tienen un diodo rojo de intensidad regulable y pesan 8,5 kilogramos.

Sus Indicaciones de uso son:

- Transpupilar fotocoagulación retiniana
- Endofotocoagulación intravítrea
- Glaucoma

Este tipo de Laser fue diseñado por su alto rendimiento oftálmico en láser en 1.985; y hoy es el único láser fabricado centrado exclusivamente en el mercado oftálmico el cual, puede adaptarse a Lámpara de Hendidura como al Oftalmoscopio Indirecto de Laser (LIO)

En 2.011 el ensayo clínico BEAT-ROP (Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy Of Prematurity) en el que se valora la utilidad de este anticuerpo monoclonal (cuya ficha técnica indica su utilidad actual para el tratamiento de primea línea del carcinoma metastásico de recto, colón y mama), este anticuerpo monoclonal (**bevacizumab**), es un agente anti-VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), se describe que podría mejorar la relación beneficio-riesgo de las terapias previas (crio y laserterapia) ya que su función es la de inactivar todas las isoformas del VEGF al permitir el desarrollo de los vasos retinianos periféricos tras su aplicación. La aplicación de drogas antiangiogénicos en la ROP tiene enormes potenciales dado el carácter vasoproliferativa de esa enfermedad. Recientes experiencias clínicas avalan el potencial beneficio de introducir esta forma de tratamiento. Su uso se ha planteado en aquellos casos más graves, en especial ROP posteriores cuando el laser parece no detener la progresión de la enfermedad (Gonzalez y Molina, 2011)

- **Antiangiogénicos (Anti-factor de crecimiento endotelial vascular, Anti-VEGF)**

Ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGFA) humano, el cual se une con alta afinidad a las isoformas del VEGF-A (p. ej. VEGF110, VEGF121y VEGF165), impidiendo, por tanto, la unión del VEGF-A a sus receptores VEGFR-1 y VEGFR-2. La unión del VEGF-A la cual conduce a la proliferación de las células endoteliales y la neovascularización, así como a la exudación vascular, todo lo cual se cree que contribuye a la progresión de la forma neovascular.

Lucentis 10mg/ml es una solución inyectable constituido de 1 ml que contiene 10mg de Ranibizumab. Cada vial contiene 2,3 mg de Ranibizumab en 0,23ml de solución. Ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado producido en células de Escherichia Coli, mediante tecnología de ADN recombinante, es una solución inyectable, acuosa transparente, el cual está indicado en adultos para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (exudativa), el tratamiento de la afectación visual debida al edema macular diabético

(EMD) , oclusión de la vena retiniana, oclusión de la rama venosa retiniana, oclusión de la vena central retiniana y Retinopatía de la prematuridad.

- **Tratamiento Para Desprendimientos De Retina en ROP**

Se han descrito múltiples técnicas quirúrgicas para el tratamiento del DR por ROP. Entre ellos la Vitrectomía a Cielo Abierto, el buckling escleral, la vitrectomía con o sin lensectomía y con o sin el buckling escleral. La técnica a utilizar dependerá de su tipo y de la elección del cirujano. La vitrectomía con conservación del cristalino, idealmente con técnica 25G, será una elección siempre que sea posible de realizar.

El objetivo de la vitrectomía será “Liberar la mayor cantidad de tracción retiniana posible sin generar desgarros o diálisis retiniana”.

La vitrectomía está indicada en los casos de resultados anatómicos desfavorables después del laser o crioterapia, en los hemovitreos que impiden el tratamiento y en ROP que evolucionan a DR y que no han sido tratados previamente. En los casos 4^a sin vector de tracción anterior

importante y algunos casos 4b, es posible realizar vitrectomía sin necesidad de remover el cristalino (Recchia y Capone, 2.000)

Cuando se presenta el estadio 5 para indicar cirugía, podemos aspirar sólo resultados más modestos desde el punto de vista funcional y anatómico, obteniendo la reaplicación total o parcial de la retina en el 30% de los casos y con visión de luz o de campo en la mayoría de los casos.

- **Retinopexia Epiescleral**

El buckling escleral ha demostrado ser efectivo en tratamientos con ojos de ROP en estadios 4 o 5, ya sea sólo o como coadyuvante de la vitrectomía. Sin embargo, no es capaz de resolver por completo la tracción y el proceso proliferativo en la mayoría de los casos, lo que limita su indicación a casos con DR por ROP anteriores.

El buckling escleral presenta menor porcentaje de resultados favorables que la vitrectomía según sus distintas series, 45%-75% de resultados anatómicos favorables con este para estadio 4 vs 64% a 84% con vitrectomía (Lens, 2.004)

2.2.11 Control Y Seguimiento

El momento del primer examen, aunque se aconseja entre la 4ª y 6ª semana posnatal, puede variar según la incidencia local de retinopatía y los factores de riesgo del niño.

Todo niño con riesgo de ROP debe examinarse al menos dos veces antes de descartar totalmente la enfermedad y hasta asegurarnos de que se ha completado bilateralmente la vascularización retiniana. El seguimiento posterior dependerá de los hallazgos del primer examen. Si se detecta retinopatía, pero no existe vascularización en zona II, se debe planificar el seguimiento cada 2-3 semanas hasta que se complete la vascularización en zona III (Grunauera, Sanza, Serra, Krauel y Jiménez, 2.003).

Si se detecta retinopatía en fase inferior al "umbral", las revisiones se realizarán semanalmente, para asegurarnos de detectar la posible progresión a umbral. Siempre que se detecte ROP en cualquier grado evolutivo, los padres deben ser informados de su estado, las posibilidades de progresión y el pronóstico visual reservado. Es muy importante que asuman la responsabilidad de la importancia del seguimiento oftalmológico y de la necesidad, en su caso, del tratamiento en el momento adecuado.

Las exploraciones se realizarán generalmente cada 1 a 2 semanas, hasta que la retina esté completamente vascularizada (Section on

Ophthalmology, American Academy of Pediatrics, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, 2.006). Se recomienda el siguiente programa de exploraciones:

– Seguimiento cada semana o más frecuente:

- ROP en estadio 1 o 2 en zona I
- ROP en estadio 3 en zona II

– Seguimiento cada 1-2 semanas:

- ROP en estadio 1 en zona II
- ROP en regresión en la zona II

www.bdigital.ula.ve

– Seguimiento cada 2 -3 semanas

- Vascularización inmadura en la zona II sin ROP
- ROP en estadio 1 o 2 en zona III
- ROP en regresión en la zona III

Tabla N°2 Tiempo del primer examen ocular en la edad gestacional al nacer

EG al nacer en semanas	Edad para iniciar el examen en semanas	
	Post-menstrual	Cronológica
22 ^a	31 ^a	9 ^a
23 ^a	31 ^a	8 ^a
24 ^a	31 ^a	7 ^a
25 ^a	31 ^a	6 ^a
26 ^a	31 ^a	5 ^a
27 ^a	31 ^a	4 ^a
28 ^a	32 ^a	4 ^a
29 ^a	33 ^a	4 ^a
30 ^a	34 ^a	4 ^a
31 ^a	34 ^a	3 ^a
32 ^a	34 ^a	2 ^a
33 ^a	35 ^a	2 ^a

Fuente: Benítez Lomuto, 2.004

2.3. Hipótesis De Investigación

Los pacientes prematuros con diagnóstico de Retinopatía de la Prematuridad según la evolución de la enfermedad mejoran con la aplicación el tratamiento de antiangiogénicos y/o Laser en el Servicio de Oftalmología del Hospital Central de San Cristóbal.

2.4. Objetivos De La Investigación

2.4.1 Objetivo General

Evaluar el efecto de los Antiangiogénicos y/o láser en la evolución de los pacientes diagnosticados con Retinopatía de la prematuridad, de la consulta de ROP en el Hospital Central de San Cristóbal

2.4.2 Objetivos Específicos

- Describir el perfil del paciente con ROP que amerita tratamiento con antiangiogénicos y/o láser.
- Clasificar los pacientes con diagnóstico de Retinopatía de la prematuridad de acuerdo al sexo.
- Determinar la cantidad de pacientes diagnosticados con Retinopatía de la Prematuridad que recibieron Oxigenoterapia.
- Evaluar el efecto de los Antiangiogénicos en pacientes con ROP.
- Evaluar el efecto conjunto de antiangiogénicos y láser en pacientes con ROP.

CAPITULO III

MÉTODOS

3.1 Tipo y Modelo de Investigación

Se realizará un estudio basado en la modalidad de Ensayo clínico, de tipo longitudinal y prospectivo en pacientes con diagnóstico de Retinopatía de la Prematuridad. En este sentido, un ensayo clínico consiste en comprobar las posibilidades terapéuticas, así como la eficacia y seguridad del mismo. Dicha investigación es de tipo longitudinal, ya que permite la observación de las variables estudiadas en el transcurso del tiempo, recolectando datos en varios momentos analizando los cambios o la relación existente entre variables, a través del tiempo y en períodos específicos (Palella, 2006).

Finalmente es un estudio prospectivo puesto que los datos serán recolectados según un protocolo diseñado por nosotros mismos en la consulta de ROP.

3.2 Población y Muestra

La población es un conjunto de individuos de la misma clase, limitada por el estudio. Según Tamayo y Tamayo, (1997), la muestra " es el grupo de individuos que se toma de la población, para estudiar un fenómeno estadístico" (Pág. 38), por lo tanto nuestra población estará conformada por 55 pacientes (110 ojos evaluados) que sean diagnosticados con Retinopatía de la Prematuridad, clasificándolos de acuerdo a la Clasificación Internacional de ROP establecida en el año 2.005 que acuden a la consulta de ROP, en el Servicio de Oftalmología del Hospital Central de San Cristóbal, que cumplan con los criterios de inclusión que se señalan a continuación:

3.3 Criterios de Inclusión

- Pacientes con Diagnóstico de Retinopatía de la Prematuridad
- Pacientes que no presenten otra patología oftalmológica asociada

3.4 Criterios de Exclusión

- Pacientes que no presenten Retinopatía de la Prematuridad
- Pacientes que ya tengan el Diagnóstico de ROP establecido
- Pacientes que hayan sido tratados en otras Instituciones
- Pacientes con otros Diagnósticos Oftalmológicos Previos

Considerando que una muestra mayor a 30 pacientes será suficiente para utilizar técnicas estadísticas que permitan obtener conclusiones en función de los objetivos planteados.

3.5 Sistema de Variables

3.5.1 Variables Intervinientes:

- Peso al nacer
- Sexo
- Edad Gestacional

www.bdigital.ula.ve

3.5.2.-Variables dependientes:

Considerando la clasificación del ROP las variables utilizadas son:

- Estadios
 - Estadio 1
 - Estadio 2
 - Estadio 3
 - Estadio 4^a y 4b
 - Estadio 5

- Enfermedad Plus: dilatación y tortuosidad de los vasos del polo posterior.
- Retinopatía rápidamente progresiva en polo posterior: forma grave y rápidamente progresiva, de localización posterior y con enfermedad plus, la cual se caracteriza por: enfermedad Plus en Zona I o Zona II posterior.

3.5.3 Variables Independientes

- Antiangiogénicos: la dosis de Ranibizumab 0,25mg que equivale a 0.025 ml
- Láser: Tiempo de exposición: 0,2seg y poder: 100-200mw

3.6 Métodos

En esta investigación, se evalúan las características de los pacientes que serán llevados por sus padres a la consulta de ROP en el Servicio de Oftalmología del HCSC, realizándole una historia clínica de ingreso a dicho servicio, en donde quedarán plasmados todos los datos con respecto a: Nombre completo del paciente y de su progenitora, N° de Historia y teléfono de habitación, antecedentes personales, antecedentes obstétricos de la madre, sexo, peso, edad gestacional al nacer, edad cronológica, si recibió o

no Oxigenoterapia, dilatación pupilar, a los que se le realizaron exámenes oculares de acuerdo a un estándar del programa sugerido por la Academia Americana de Oftalmología, la Academia Americana de Pediatría y la Asociación Americana de Oftalmología Pediátrica y Strabismus, clasificándolos de acuerdo a la Clasificación Internacional de la Retinopatía del Prematuro, utiliza para clasificar la retinopatía del prematuridad

3.7 Procedimientos

3.7.1 Exámen físico

- Para realizar el exámen básico de ROP se utilizará el Oftalmoscopio indirecto binocular, el cual, utiliza una fuente luminosa dirigida al interior del ojo del paciente mediante un espejo ajustable, con lo cual la luz reflejada se reúne mediante una lente de condensación (por lo general de una potencia de +20 dioptrías o de +28) para formar una imagen real invertida de la retina. Tiene las ventajas de proporcionar una iluminación de gran intensidad (se puede valorar el fondo de ojo aún a través de medios ópticos turbios), visión estereoscópica y un amplio campo visual, así como permitir una valoración dinámica de la patología vitreoretiniana. Sus desventajas son que la imagen está invertida y que su manejo

requiere habilidad. El explorador está detrás del paciente, de forma que la imagen invertida que se corresponde al espectro normal del fondo normal.

- Se procederá a la dilatación pupilar aplicando gotas de ciclopentolato al 0,5% o tropicamida 0.5%+ fenilefrina 5%, 3 instilaciones con una separación de 10 minutos cada una. La exploración se debe realizar 30-60 minutos después de la instilación. Se aplicará la instilación de un anestésico tópico como la proparacaína al 0.5% colocando posteriormente un biefaróstato para neonatos examinando primero el ojo derecho y luego el izquierdo, realizando dicha exploración con el oftalmoscopio indirecto y la lente de 20 dioptrías, colocando el oftalmoscopio frente al ojo del observador y, desde unos 30 cm de distancia, apuntar al ojo hasta ver el reflejo pupilar rojo y acercarse hasta 2cm del ojo (en polo posterior). Reconocer la papila para ello el acercamiento debe ser colocándose el observador a la cabeza del bebe con una inclinación hacia el lado externo del ojo.
- Hallazgos posibles de observar:

- Estudio del límite que separa la retina vascular de la avascular.
- Se puede observar desde una simple línea recta a un cordón sobre elevado. En el lado de la retina normal podemos encontrar vasos que llegan y se detienen frente al cordón con hemorragias cercanos a este.
- Observar si algunos vasos ascienden al cordón y pasan a la zona avascular tomando un color grisáceo.
- Observar si hay aparición de vasos que emergen perpendicularmente a la retina y se introducen en el vítreo.
- Observar si hay desprendimiento de retina.
- Observar el estado de los vasos del polo posterior.

De resultar o presentar una etapa desfavorable (estadio 3, Zona I, II o III, enfermedad plus o enfermedad rápidamente progresiva), se realizará intervención quirúrgica, utilizando antiangiogénicos y/o laser, seleccionándolos de manera aleatoria para la colocación del tratamiento, aplicando o antiangiogénicos (ranibizumab) sólo o antiangiogénicos (ranibizumab) y laser siendo el mismo tratamiento en ambos ojos de cada paciente estableciendo la importancia de daño y mejoría del mismo, realizando un seguimiento exhaustivo hasta ver la mejoría de los mismos o

por contrario si existe progresión de la enfermedad, contando con la aprobación del o de los padres firmando un consentimiento informado.

3.7.2 Procedimiento quirúrgico

En caso de diagnosticar ROP Estadio III, o enfermedad Plus, o retinopatía rápidamente progresiva, en zonas más expuestas a daño severo, el paciente será trasladado al servicio de pabellón para realizar el procedimiento quirúrgico, el cual bajo anestesia general o bajo sedación, previa dilatación pupilar, aplicando anestésico tópico (proparacaína), asepsia y antisepsia de ambas regiones oculares, colocando blefaróstato para neonato, utilizando antiangiogénicos y/o laser, realizándolo de manera aleatoria para la colocación del tratamiento, aplicando o antiangiogénicos (ranibizumab) sólo o antiangiogénicos (ranibizumab) y laser siendo el mismo tratamiento en ambos ojos de cada paciente, de Ranibizumab se aplicará 0,25mg que equivale a 0.025 ml realizándolo a 1 mm del limbo en el lado temporal superior con jeringa de insulina y aguja calibre 30G y/o con la consiguiente aplicación de láser , de 532nm con tiempo de exposición: 0,2seg, poder: 100-200mw, con intensidad suficiente para lograr efecto de una quemadura o fotocoagulación de la retina, se colocará antibioticoterapia posterior al procedimiento.

Teniendo en cuenta que el procedimiento se realizará con la utilización de Antiangiogénicos y Láser verde diodo.

3.7.3 Seguimiento

- Las primeras exploraciones se realizarán antes del procedimiento, entre la *cuarta y la sexta semana* de vida o bien en las *31 o 33 semanas* de la edad post-concepcional. Dichas exploraciones oculares no se realizarán sin la aprobación del neonatólogo y de su representante legal, ya que la tensión de una exploración oftalmológica puede perjudicar el estado sistémico del mismo con muy bajo peso al nacer o con una condición general precaria.
- Consultas sucesivas posterior al procedimiento se realizarán: a las 24 horas, a la semana, a las a 2 semanas y al mes, dependiendo de la evolución de los pacientes.
- Los controles sucesivos se realizarán 2-3 semanas hasta que la retina complete su vascularización, aquellos niños que desarrollen Retinopatía en cualquiera de sus estadios, se controlarán cada semana hasta que se observen signos de regresión o progresión y requieran ser tratados.

- Se considera que hay regresión de la retinopatía si ocurre disminución del calibre vascular en el polo posterior y desaparición de las proliferaciones Fibrovascular características del estadio 3 y se realizarán consultas sucesivas: a las 24 horas, a la semana, a las a 2 semanas al mes, hasta las 8 semanas dependiendo de la evolución de los pacientes y para la evaluación de los resultados se utilizó con el examen clínico y fotografía de fondo de ojo.
- La finalización de las exploraciones de Cribado retinianas se debe basar en las siguientes edades y hallazgos oftalmoscópicos retinianos:
 - La vascularización retiniana de la zona III se alcanza sin ROP, previa de las zonas I o II.
 - Hay vascularización retiniana completa
 - Edad postmenstrual de 45 semanas sin enfermedad preumbral
 - ROP en regresión.
 - Tener cuidado de asegurarse de que no hay ningún tejido vascular normal, capaz de reactivarse y progresar.

3.8 Procesamiento y Análisis De Los Datos

Los datos suministrados serán plasmados en el instrumento de trabajo definido como Historia Clínica, posteriormente dichos datos se extraerán para ser analizados, utilizando una base datos EXCEL.

Los datos se codificarán y etiquetarán en función de la definición y diseño de las variables en estudio. Las variables serán ordenadas y analizadas en el programa estadístico SPSS 20 versión Windows (español); con el que se hará análisis descriptivo mediante tablas de frecuencia y porcentaje. Además se utilizará Kruskal Wallis para evaluar el efecto de las variables independientes en forma separada, y su efecto en conjunto.

CAPITULO IV

RESULTADOS

4.1 Presentación de datos y hallazgos obtenidos.

La muestra del estudio estuvo conformada por las observaciones y evaluaciones realizadas a un conjunto de 55 pacientes, lo que representa 110 ojos, que asistieron al Servicio de Oftalmología del Hospital central de San Cristóbal durante el mes Mayo de 2012 - Agosto del año 2013. Estos se desglosan de la siguiente forma 58 ojo del género masculino y 52 ojos del género femenino y se observo la relación en cuanto al sexo predominante, se encontraron 29 niños y 26 niñas, donde el género masculino predomino con un 52.7 % con respecto al género femenino con un 47.3%(ver Tabla 3)

4.1.1 Distribución de casos por género en cuanto a la edad media y condiciones clínicas maternas

Tabla N°3 Distribución de los casos analizados por género en el Hospital Central de San Cristóbal, Mayo 2012 – Agosto 2013

	f	%
Femenino	52	47,3%
Género Masculino	58	52,7%
Total	110	100,0%

La edad de los pacientes oscila entre 14 días de nacido hasta los 19 meses. La edad promedio en meses del grupo fue de 1,9 con un amplio rango de variación representada por una elevada desviación típica superior a 2 meses. Los estadísticos descriptivos por género se muestran en la Tabla N°4

Tabla N°4. Edad en meses distribuida por género del paciente en el Hospital Central de San Cristóbal, Mayo 2012 – Agosto 2013

		Género	
		Femenino	Masculino
<u>Edad en Meses</u>	Media	2,22	1,62

DT	3,44	1,03
Med	2,00	1,00
P25	1,00	1,00
P75	2,00	2,00

La edad media de las pacientes de género femenino es de 2,22 meses y es en este conjunto donde se presenta una mayor variación (DT=3,44). El promedio de edad los pacientes masculinos es de 1,62 meses y el 50% de estos pacientes tienen menos de un mes de nacido. El 50% tanto de niñas como de niños evaluados tienen una edad comprendida entre 1 y 2 meses.

La presencia de Condiciones Clínicas Maternas por Género se relaciona en la Tabla N°5. El 52,7% de los casos evaluados (ojos evaluados) se presentaron bajo la condición de Pre-Eclampsia Severa. Otras condiciones con notable presencia son el Embarazo Múltiple (23,6%) y la Ruptura Prematura de Membrana (21,8% de los casos). Sólo 2 ojos de un paciente masculinos que representan el 1,8 % no presentaron ninguna patología materna.

Tabla N°5 Condiciones Maternas por Género en el Hospital Central de San Cristóbal, Mayo 2012 – Agosto 2013

			Género		
			Femenino	Masculino	Total
Condiciones Clínicas	Ninguna	f	0	2	2
		%	0,0%	1,8%	1,8%
	Pre-Eclampsia Severa	f	26	32	58
		%	23,6%	29,1%	52,7%

Ruptura Prematura de Membrana	f	12	12	24
	%	10,9%	10,9%	21,8%
Embarazo Múltiple	f	14	12	26
	%	12,7%	10,9%	23,6%
Total	f	52	58	110
	%	47,3%	52,7%	100,0%

4.1.2 Edad Gestacional, Edad Post menstrual y Peso al Nacer

La Tabla N°6 muestra los estadísticos descriptivos para las variables cuantitativas: Edad Gestacional, Edad Postmenstrual y Peso al Nacer. La Edad Gestacional promedio fue de 32 semanas con una DT=3 semanas. El 50% de los pacientes registró una edad gestacional superior a las 33 semanas. El 50% de los pacientes registraron una edad gestacional entre 30 y 34 semanas.

En cuando a la Edad postmenstrual el promedio fue de 39 semanas y el 50% de los pacientes registró una edad postmenstrual por debajo de 38 semanas. El valor máximo para la edad postmenstrual fue de 87 semanas y el mínimo de 32 semanas. El 50% de los pacientes registró una Edad Corregida que oscila entre las 36 y las 41 semanas.

El peso medio al nacer fue de 1692,18 gramos con una DT=643 gramos. En el 50% de los casos evaluados se registró un peso superior a los

1600 gramos, asimismo, en el 50% de los pacientes se registró un peso dentro del intervalo comprendido entre 1310 gramos y 1900 gramos.

Tabla N°6 Estadísticos descriptivos para las variables: Edad Gestacional, Edad Post-Menstrual y Peso al Nacer en el Hospital Central de San Cristóbal, Mayo 2012 – Agosto 2013

	Media	DT	Med	P25	P75	Mín	Máx	Rango
Edad de Gestación (en semanas)	32	3	33	30	34	27	38	11
Edad Postmenstrual (En semanas)	39	7	38	36	41	32	87	55
Peso al Nacer (en gramos)	1692,18	643,03	1600,00	1310,00	1900,00	720,00	4700,00	3980,00

4.1.3.-Oxígeno y Tiempo Total de Oxigenoterapia

La Tabla N°7 muestra el método de Oxígeno aplicado al conjunto de pacientes. En el 100% de los pacientes que ameritaron Oxígeno se les aplicó

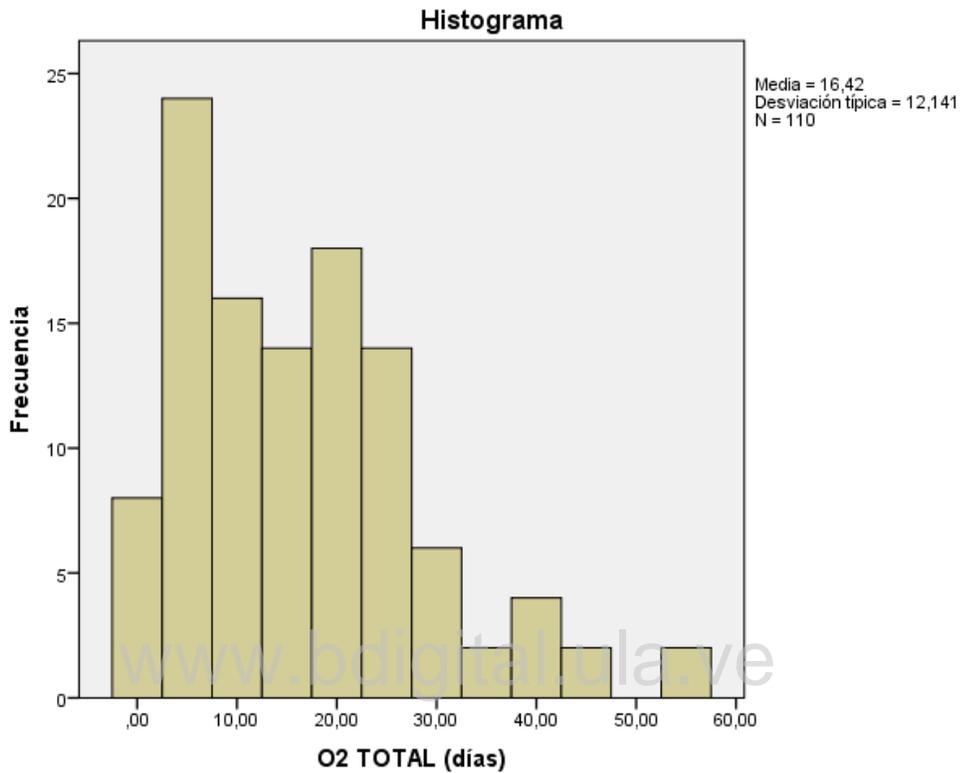
el método de Oxihood (en 104 ojos de los 110 evaluados). En el 71,2% de los casos este método fue combinado con la Ventilación Mecánica y el 38,5% con el método CPAP.

Tabla Nª7 Oxígeno Aplicado al conjunto de pacientes (104 ojos) analizados en el Hospital Central de San Cristóbal, Mayo 2012 – Agosto 2013

	F	%
Oxihood + VM	74	71,2%
Oxihood +CPAP	40	38,5%
Oxihood	104	100,0%
Total	104	100,0%

El tiempo total de oxigenoterapia medio fue de 16,41 días con una DT=12,41 días y un intervalo de confianza del 95% para la media que oscila entre 14,12 días y 18,71 días. El 50% de los pacientes registraron un total de días de O₂ por debajo de 15. El máximo valor fue obtenido por un paciente que duró 57 días en Oxigenoterapia. El 50% de los pacientes registró un tiempo total de Oxígeno comprendido entre 6 y 15 días. La distribución de los valores del total de días de Oxígeno se muestra en la Gráfico N°1 y en ella se puede percibir que la distribución de los datos está lejos de ser una distribución normal (ver Gráfico N° 1)

Gráfico N° 1 Histograma de frecuencias para el Total de días de Oxígeno



La Tabla N°8 muestra los resultados de las distintas variables que componen el diagnóstico, esto es: Zona de Localización, Estadio, Enfermedad Plus y el valor del ERP. Destaca el hecho de que el 72,7% de los ojos presentan la enfermedad en la Zona III. Sólo el 9,1% presenta este diagnóstico en la Zona 1.

Tabla N°8 Elementos del diagnóstico: Zona de Localización, Estadio, Enfermedad Plus y el valor del ERP en el Hospital Central de San

Cristóbal, Mayo 2012 – Agosto 2013

	f	%

Localización	Zona I	10	9,1%
	Zona II	8	7,3%
	Zona III	80	72,7%
	Zonas II y III	9	8,2%
	Zonas I, II y III	3	2,7%
	Total	110	100,0%
Estadio	No Presente	10	9,1%
	Estadio 1	54	49,1%
	Estadio 2	6	5,5%
	Estadio 3	34	30,9%
	Estadio 4 A	3	2,7%
	Estadio 5	3	2,7%
Enfermedad Plus	Total	110	100,0%
	Si	46	41,8%
	No	64	58,2%
Enfermedad Rápida-mente Progresiva	Total	110	100,0%
	Si	6	5,5%
	No	104	94,5%
	Total	110	100,0%

Por otra parte el 49,1% de los ojos presentan el estadio 1 de la enfermedad, también resulta notable la presencia de la enfermedad en el Estadio 3 en el 30,9% de los ojos evaluados. El 9,1% de los ojos no presentó la enfermedad en ningún Estadio. El 41,8% de los ojos presentó Enfermedad Plus y sólo en el 5,5% se registró un valor positivo de ERP.

4.1.4 Valores de Intervención Quirúrgica

La Tabla N°9 muestra la distribución del número de ojos según la administración del tratamiento intravítreo de Anti-VEGF y la combinación de LASER-Anti-VEGF durante la intervención quirúrgica. Al 52,7% de los ojos se les aplicó Anti-VEGF durante la intervención y al 27,3% de este grupo se le aplicó LASER-Anti-VEGF.

Tabla N°9 Valores Anti-VEGF y LASER - Anti-VEGF registrados en la Intervención Quirúrgica en el Hospital Central de San Cristóbal, Mayo 2012 – Agosto 2013

		F	%
IQ Anti-VGEF	Si	58	52,7%
	No	52	47,3%
	Total	110	100,0%
IQ LASER-Anti-VGEF	Si	30	27,3%
	No	80	72,7%
	Total	110	100,0%

4.1.5 Evaluación de diferencias significativas de la Edad Gestacional por género y Diagnóstico de la Enfermedad (Zonas y Estadios)

Para evaluar la presencia de diferencias significativas en los tiempos medios de la edad gestacional entre pacientes masculinos y femeninos (110 ojos) aplicamos el ANOVA de un factor en el que se toma como variable dependiente cuantitativa la Edad Gestacional medida en semanas y como factor la variable categórica Género. Los resultados se muestran en la Tabla N°10

Tabla N°10. ANOVA de un Factor de Edad Gestacional por Género en el Hospital Central de San Cristóbal, Mayo 2012 – Agosto 2013

	Suma de cuadrados	Gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	3,568	1	3,568	,521	,472
Intra-grupos	740,286	108	6,855		
Total	743,855	109			

Un valor de $p=0,472 > 0,05$ indican que no existen diferencias significativas en los promedios de edad gestacional entre el grupo de ojos evaluados. Similarmente evaluamos la presencia de estas diferencias considerando como factor la Zona de Localización de la enfermedad. Los resultados se muestran en la Tabla N°11

Tabla N°11 ANOVA de un Factor de Edad Gestacional por Zona de Localización en el Hospital Central de San Cristóbal, Mayo 2012 – Agosto 2013

	Suma de cuadrados	Gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	138,166	4	34,541	5,988	,000
Intra-grupos	605,689	105	5,768		
Total	743,855	109			

Un valor de $p=0,000 < 0,05$ permite rechazar la hipótesis de igualdad de medias y se concluye que si existen diferencias significativas en los valores medios de la edad gestacional de acuerdo con la Zona de Localización de la enfermedad. Un análisis post hoc de Duncan (Pardo y Ruiz, 2011) nos permite saber entre cuáles grupos se encuentran las diferencias, los resultados se muestran en la Tabla N°12

Valorando los datos de la Tabla 12 observamos que el valor medio de los ojos que presentan la enfermedad en todas las zonas (I, II y III) es muy distinto a los valores medios de las otras zonas. Las Zonas I y II se conjugan con la Enfermedad en las Zonas II y III, conformando entre ellas un subconjunto homogéneo. Destaca la Zona III con diferencias notables con

respecto a los valores medios del resto de zonas de localización de la enfermedad.

Tabla N°12 Análisis Post Hoc de Duncan para la Enfermedad por Zona de Localización en el Hospital Central de San Cristóbal, Mayo 2012 – Agosto 2013

Localización	N	Subconjunto para alfa = 0.05		
		1	2	3
Zonas I, II y III	3	28,00		
Zona II	8	29,50	29,50	
Zonas II y III	9		30,89	30,89
Zona I	10		31,80	31,80
Zona III	80			32,60
Sig.		,234	,086	,202

Al evaluar las diferencias significativas de la Edad Gestacional en los grupos de Estadio de Diagnóstico de la enfermedad también se encuentran evidencias para afirmar la existencia de éstas diferencias, pues el p-valor asociado $p=0,014$ es menor que nivel de significación al 5%, es decir, $p<0,05$, los resultados se muestran en la Tabla N°13.

Tabla N°13 ANOVA de un Factor de Edad Gestacional por Estadio en el Hospital Central de San Cristóbal, Mayo 2012 – Agosto 2013

	Suma de cuadrados	Gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	93,675	5	18,735	2,997	,014
Intra-grupos	650,180	104	6,252		
Total	743,855	109			

La Tabla N°14 muestra los resultados del análisis Post Hoc de Duncan en el que se observan dos subconjuntos homogéneos claramente diferenciados. El primer subconjunto comprende los Estadios 4 A y 5 de la enfermedad en los que los valores se muestran claramente diferenciados de los Estadios 1,2 y 3 y de los casos donde no se encontró presente estadio alguno.

www.bdigital.ula.ve

Tabla N°14 Análisis Post Hoc de Duncan para la Diferencia entre Estadios 4 y 5 con 1, 2 y 3 en el Hospital Central de San Cristóbal, Mayo 2012 – Agosto 2013

Estadio	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
Estadio 5	3	28,00	
Estadio 4 A	3	28,67	
No Presente	10		31,80
Estadio 1	54		32,19

Estadio 3	34	32,35
Estadio 2	6	33,00
Sig.	,642	,452

4.1.6 Evolución de los Pacientes

La tabla N°15 muestra la evolución de los pacientes representando 110 ojos examinados durante las distintas fases de la investigación. La mayoría de los ojos (50,9%) mejoraron a partir de los 14 días de la evaluación. También es notable que aproximadamente el 44% de los ojos evaluados presentó mejoría a la semana. Tan sólo el 5,5% de los ojos no presentó mejoría alguna.

Tabla N°15 Seguimiento en los pacientes, representando 110 ojos examinados durante las distintas Fases de la Investigación Independientemente del Tratamiento Aplicado en el Hospital Central de San Cristóbal, Mayo 2012 – Agosto 2013

		F	%
Seguimiento	No mejoró	6	5,5%
	Mejóro a los 7 días	48	43,6%
	Mejóro a los 14 días	56	50,9%
	Total	110	100,0%

4.1.7 Evaluación de la relación entre el método de Intervención

Quirúrgica y la Evolución del Paciente por cada ojo examinado

La Tablas N°16 y N°17 muestran la relación entre el seguimiento de los pacientes y el método de intervención quirúrgica adoptado en cada ojos.

Tabla N°16 Seguimiento de pacientes intervenidos con Anti-VEGF en días en el Hospital Central de San Cristóbal, Mayo 2012 – Agosto 2013

			IQ Anti-VEGF		Total
			Si	No	
Seguimiento	No mejoró	f	0	6	6
		%	0,0%	5,5%	5,5%
	Mejóro a los 7 días	f	14	34	48
		%	12,7%	30,9%	43,6%

	f	44	12	56
Mejóro a los 14 días	%	40,0%	10,9%	50,9%
Total	f	64	46	110
	%	58,2%	41,8%	100,0%

Al grupo de ojos a quienes se les aplicó que se les aplicó el tratamiento de Anti-VEGF y que mejoró a los 7 días sólo representa el 12,7%, la mayor proporción la representa el grupo de ojos que mostró mejoría a los 14 días y que se le trató con Anti-VEGF en la cirugía y equivale al 40% del conjunto. El grupo que se trató con la combinación de LASER-Anti-VEGF representa el 27,3% de la muestra evaluada y en 5,5% de esa porción no se experimentó mejoría. El grupo que experimentó una mejoría a los 14 días con este tratamiento representa el 25,5% del conjunto.

Tabla N°17 Seguimiento de número de ojos intervenidos con LASER-Anti-VEGF en el Hospital Central de San Cristóbal, Mayo 2012 – Agosto 2013

		IQ LASER-Anti-VEGF			
		Si	No	Total	
Seguimiento	No mejoró	f	0	6	6
		%	0,0%	5,5%	5,5%
	Mejóro a los 7 días	f	2	46	48
		%	1,8%	41,8%	43,6%
	Mejóro a los 14 días	f	28	28	56
		%			

	%	25,5%	25,5%	50,9%
	f	30	80	110
Total	%	27,3%	72,7%	100,0%

Para verificar la posible relación entre las variables, procedemos a aplicar la Prueba de independencia por medio del estadístico Chi cuadrado de Pearson, que permite verificar la hipótesis de que las variables no presentan ninguna relación o son independientes. Para el caso de Anti-VEGF el valor la prueba Chi cuadrado de Pearson con 2 grados de libertad, es de $\chi^2_{2,}=32,388$ y un p-valor asociado $p=0,00<0,05$, en consecuencia, se rechaza la hipótesis de independencia y se concluye que el seguimiento está relacionado con la adopción del Anti-VEGF con el LASER. El nivel de asociación entre estas variables categóricas a través de los estadísticos, lo podemos ver a través de los estadísticos Phi y V de Cramer que alcanzan un valor de 0,543 y nos permite determinar que tal relación es moderada.

Similarmente para el caso del Anti-VEGF-LASER la prueba Chi cuadrado de Pearson con 2 grados de libertad, muestra un valor de $\chi^2_{2,}=29,753$ y un p-valor de $p=0,00$ ($p<0,05$) esto rechaza la hipótesis de independencia y nos permite concluir que las variables presentan un grado de relación dado por un Phi y V de Cramer que alcanzan un valor de 0,52 y

nos permite determinar que tal relación es alta. Los gráficos 2 y 3 y nos permiten vislumbrar la evolución de los pacientes con ambos métodos de tratamiento durante la intervención quirúrgica.

Grafico Nº2. Relación de Seguimiento de Casos con el Anti-VGEF

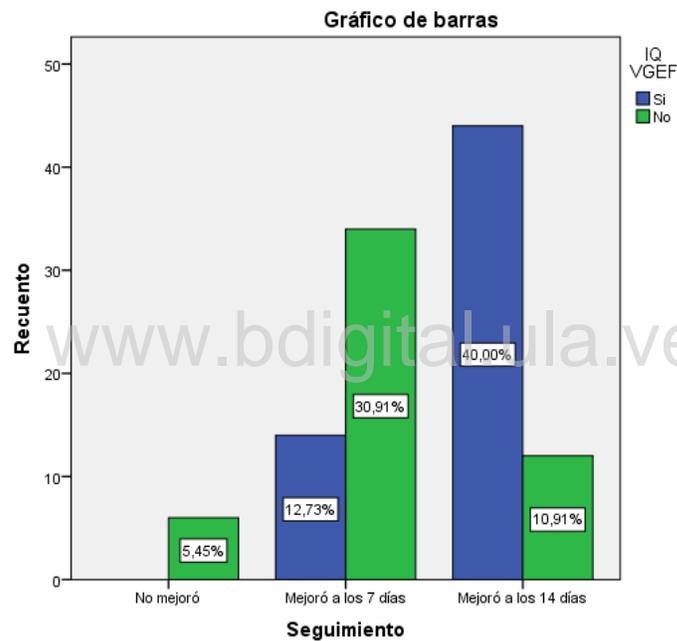
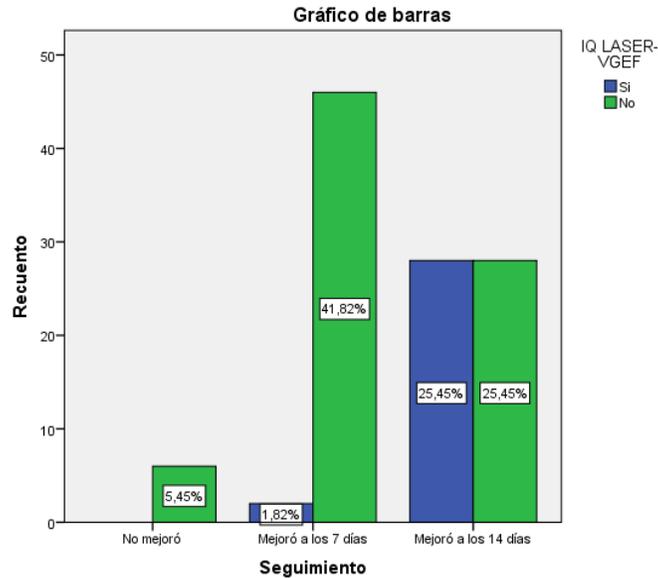


Grafico Nº3. Relación de Seguimiento de Casos con el Anti-VGEF - LASER



4.1.8 Evaluación de la relación entre el método de El Diagnóstico (Estadio, Zona y Enfermedad Plus) y la Evolución del Paciente

La Tabla N°18 muestra que el 34,5% de los ojos evaluados y diagnosticados en el estadio 1 de la enfermedad presentó mejoría a los 7 días y un 30,9% de los que experimentó mejoría a los 14 días se encontraban en el estadio 3 de la enfermedad. El 5,4% de ojos que no mejoraron se encontraban en el Estadio 4 A y 5 del diagnóstico y también se corresponden con los ojos que tenían localizada la patología en múltiples zonas.

Tabla N°18 Seguimiento del paciente (110 ojos) en función de los elementos del Diagnóstico en el Hospital Central de San Cristóbal, Mayo 2012 – Agosto 2013

		Seguimiento					
		No mejoró		Mejóro a los 7 días		Mejóro a los 14 días	
		f	%	F	%	F	%
Estadio	No Presente	0	0,0%	8	7,3%	2	1,8%
	Estadio 1	0	0,0%	38	34,5%	16	14,5%
	Estadio 2	0	0,0%	2	1,8%	4	3,6%
	Estadio 3	0	0,0%	0	0,0%	34	30,9%
	Estadio 4 A	3	2,7%	0	0,0%	0	0,0%
	Estadio 5	3	2,7%	0	0,0%	0	0,0%
	Total	6	5,5%	48	43,6%	56	50,9%
Localización	Zona I	0	0,0%	8	7,3%	2	1,8%
	Zona II	0	0,0%	2	1,8%	6	5,5%
	Zona III	0	0,0%	38	34,5%	42	38,2%
	Zonas II y III	3	2,7%	0	0,0%	6	5,5%
	Zonas I, II y III	3	2,7%	0	0,0%	0	0,0%
	Total	6	5,5%	48	43,6%	56	50,9%
Enfermedad Plus	Si	6	5,5%	10	9,1%	30	27,3%
	No	0	0,0%	38	34,5%	26	23,6%
	Total	6	5,5%	48	43,6%	56	50,9%

El 38,2% de los ojos que tenían localizada la patología en la Zona III experimentaron mejoría después de los 14 días y el 34,2% a los 7 días. Sólo el 1,8% de los ojos se registró en la Zona I y mejoró posterior a los 14 días

de evaluados. El 27,2% de los ojos que experimentó mejoría después de los 14 días fue diagnosticado con Enfermedad Plus, asimismo el 5,5 % de los ojos que no mejoró también presentó esta enfermedad.

¿Están relacionados las distintas categorías de los elementos del diagnóstico con el seguimiento? Valores de Chi-cuadrado de $\chi^2_{10,}=159,59$; $p=0,00$ para el Estadio, $\chi^2_{8,}=81,30$; $p=0,00$ para la Zona y $\chi^2_{2,}=20,15$; $p=0,00$ nos permiten afirmar que si existen relaciones de asociación entre ambas variables , sin embargo, su resultado debe ser interpretado con cautela debido al elevado porcentaje de celdas vacías. Con el fin valorar el nivel de asociación entre las variables categóricas a través de los estadísticos, Phi y V de Cramer que alcanzan un valor de 0,85 y 0,86 para el estadio y la Zona nos permite determinar la intensidad de la relación es alta. Por otra parte un valor de 0,42 para la Enfermedad Plus nos indica que la relación entre seguimiento y esta variable es moderada. Los gráficos 4, 5 y 6 muestran en el plano descriptivo estas relaciones.

Grafico N°4 Relación de Seguimiento de Casos con Estadios de Diagnostico

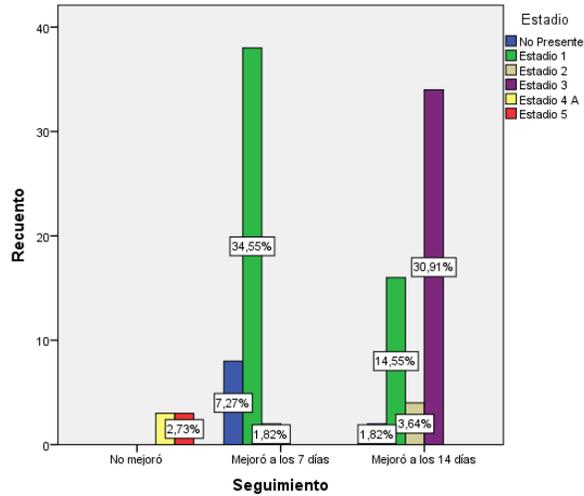


Grafico N°5 Relación de Seguimiento de Casos con Zona de Localización

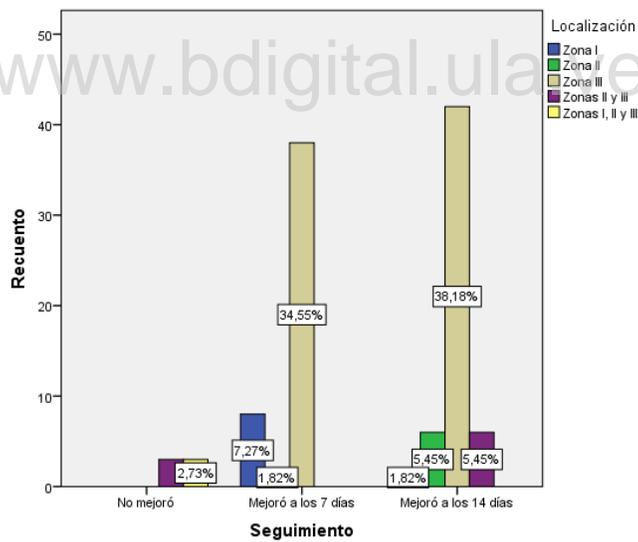
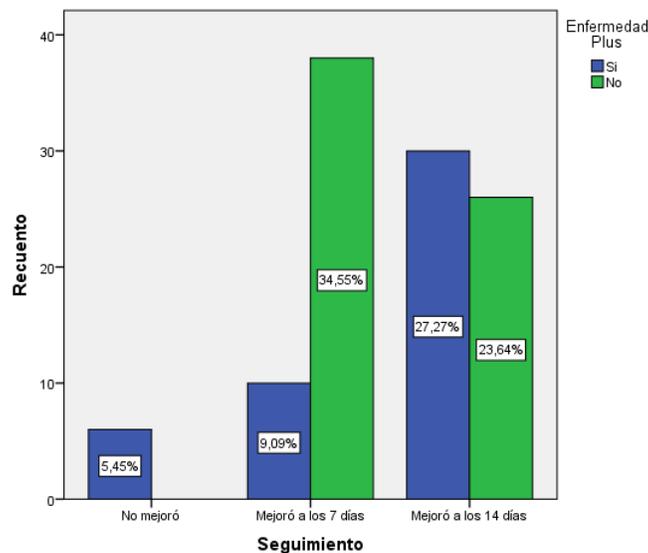


Grafico N°6 Relación de Seguimiento de Casos con Enfermedad Plus



www.bdigital.ula.ve

¿Existen diferencias significativas en los valores medios de la Edad Gestacional en función de la evolución del paciente? Un ANOVA nos permite evaluar tales diferencias. Los resultados se muestran en la Tabla 19.

Tabla N°19. ANOVA de un factor para la Edad Gestacional en función de la evolución del paciente en el Hospital Central de San Cristóbal, Mayo 2012 – Agosto 2013

	Suma de cuadrados	de GI	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	102,497	2	51,249	8,550	,000
Intra-grupos	641,357	107	5,994		

Total	743,855	109
-------	---------	-----

Un valor de $p=0,00<0,05$ nos permite afirmar la existencia de diferencias significativas al nivel del 5%, es decir, que los valores medios de la edad gestacional difieren según los tiempos de evolución del paciente. El análisis post hoc mostrado en la Tabla 20 nos indica que los valores medios de la edad gestacional de los pacientes que experimentaron mejoría a los 7 ó 14 días difieren de los que no experimentaron mejoría alguna.

www.bdigital.ula.ve

Tabla Nº20. Análisis Post Hoc de Duncan para la Edad Gestacional en función de la evolución del paciente en el Hospital Central de San

Cristóbal, Mayo 2012 – Agosto 2013

Seguimiento	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
No mejoró	6	28,33	
Mejóro a los 7 días	48		31,83
Mejóro a los 14 días	56		32,61
Sig.		1,000	,395

4.1.9 Análisis Descriptivo Estadio y Enfermedad Plus

La Tabla N°21 muestra la relación descriptiva entre el Estadio y la enfermedad plus. La mayor presencia de ojos que presenta enfermedad plus se encuentra en el Estadio 3 (18,2%) y en el estadio 1 sólo el 5,5% presentó la enfermedad plus.

www.bdigital.ula.ve

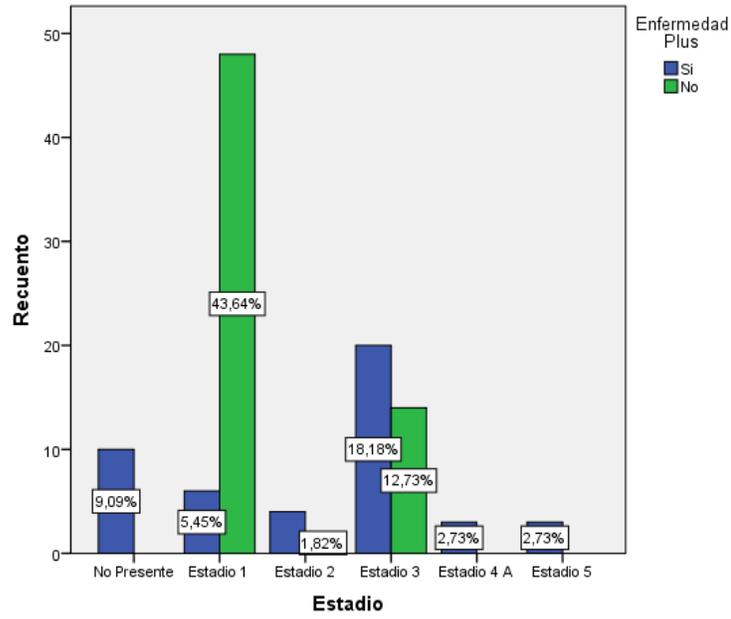
**Tabla N°21 Tabla de contingencia entre el estadio y la enfermedad Plus
en el Hospital Central de San Cristóbal, Mayo 2012 – Agosto 2013**

			Enfermedad Plus		Total
			Si	No	
Estadio	No Presente	F	10	0	10
		%	9,1%	0,0%	9,1%
	Estadio 1	F	6	48	54
		%	5,5%	43,6%	49,1%

Estadio 2	F	4	2	6
	%	3,6%	1,8%	5,5%
Estadio 3	F	20	14	34
	%	18,2%	12,7%	30,9%
Estadio 4 A	F	3	0	3
	%	2,7%	0,0%	2,7%
Estadio 5	F	3	0	3
	%	2,7%	0,0%	2,7%
Total	F	46	64	110
	%	41,8%	58,2%	100,0%

Una relación gráfica y descriptiva entre el estadio y la Enfermedad Plus se muestra en la gráfico N°7, allí se destaca una clara concentración de los casos de la enfermedad plus en el estadio 3 y se revela una presencia en el estadio 1. Pero, ¿Están relacionados las distintas categorías del estadio con la enfermedad Plus? Un Valores de Chi-cuadrado de $\chi^2_{10,}=159,59$; $p=0,00$ nos permiten afirmar que si existe relación de asociación entre ambas variables. Un valor de Phi y V de Cramer de 0,66 nos indica que la intensidad de esta relación es alta.

Grafico N°7 Relación del Estadio con Enfermedad Plus



www.bdigital.ula.ve

CAPITULO V

5.1 Discusión

Se realizó este estudio un estudio prospectivo desde el mes de mayo del año 2012 hasta el mes de Agosto 2013. Los datos de los pacientes se tomaron de las consultas de ROP, 1 vez por semana en el Servicio de Oftalmología del Hospital Central de San Cristóbal, se observa mayor proporción de pacientes del sexo masculino respecto al sexo femenino y, aunque esta diferencia no es grande resulta similar a la hallada por otros autores (Crespo, Sarmiento Portal, León, Sánchez, 2.009). La mitad de los pacientes evaluados de ambos sexos al momento de la primera consulta posterior a su nacimiento evaluados, tienen una edad comprendida entre 1 y 2 meses, lo que concuerda con otros estudios y verifica que se ha realizado un buen screening, realizando la captación a edades tempranas y previniendo la posible progresión de la enfermedad (Crespo et al. 2.009.)

Respecto a las Condiciones Clínicas Maternas por Género encontramos, que la Preeclampsia severa fue la condición predominante en el mayor número de casos en cuanto al género masculino, mientras que el Embarazo Múltiple es la condición predominante en el género femenino. Lo anterior concuerda con estudios realizados previamente (Smith, 2006). Así

mismo se conoce que las patologías asociadas al embarazo aumentan la morbilidad y mortalidad perinatal, por lo que son responsables de niños con bajo peso al nacer (prematuros), pero no condicionan de forma directa la aparición de ROP. (Smith, 2.006)

En otros trabajos se señala la edad gestacional y el peso al nacer como factores de riesgo (Coba y Pérez 2.009). En nuestro estudio se encontró una edad gestacional promedio de 32 semanas, edad post menstrual de aproximadamente 39 semanas y un peso promedio al nacer de 1.692,18 gr, valores que coinciden con los señalados como factores de riesgo en los mencionados estudios. De igual forma, la oxigenoterapia estuvo presente en el 100% de nuestra muestra ya que estuvieron previamente expuestos al oxígeno durante aproximadamente 16 días, lo que consideramos como otro factor de riesgo para la aparición de ROP, en concordancia con otros estudios (Jiménez y Truel, 2.008), donde se demuestra que cuando el oxígeno se mantuvo durante 17-25 días o más, se observó mayor frecuencia de la enfermedad, lo que se relaciona a nuestra investigación.

Así mismo, observamos en nuestro estudio que el mayor porcentaje de la enfermedad se produjo en zona III, en concordancia con el hecho de que un pre término de 30 a 32 semanas debe tener vascularización normal en la zonas I y II, mientras el resto de la retina tiene una vascularización incompleta, por lo que es en esta zona III donde mayormente se desarrolla la

enfermedad, es decir, que a menor edad gestacional, menor vascularización y mayor riesgo de ROP (Lucey, 2004)

Según la Clasificación Internacional de la Retinopatía de la Prematuridad que fue elaborada para estandarizar la estadificación específica de la enfermedad, encontramos que nuestra muestra predominante presentó el Estadio 1 en más de la mitad de los ojos, los cuales experimentaron regresión de la enfermedad espontáneamente, mientras que la otra parte de la muestra presentó el estadio 3 y enfermedad plus, por cuanto, fue tratada, todo ello sustentado en el Estudio para el Tratamiento Precoz de ROP donde se evidenció a que pacientes tratar (2003). Así mismo un muy pequeño porcentaje presentó Enfermedad Rápidamente Progresiva acompañada de los Estadios 4 y 5 por lo que estos no fueron tratados, debido a que requieren otro tipo de tratamiento diferente al que estamos realizando en el estudio.

No observamos relación entre edad gestacional y sexo pero si entre edad gestacional y la aparición de la enfermedad en sus diferentes presentaciones. Diversos autores señalan que la edad gestacional es inversamente proporcional a la posibilidad de desarrollar ROP, o sea a mayor edad gestacional menos probabilidad de desarrollar retinopatía de la prematuridad (Andújar y Coba; 2.009). En este estudio todos los pacientes presentan algún grado de ROP pero los que presentan mayor edad gestacional están menos afectados por la enfermedad. La mayoría de los

casos agudos de ROP se desarrollan entre 32 y 40 semanas de edad pos menstrual. Dentro de los hallazgos de nuestro estudio evidenciamos pocos casos de ROP antes de las 30 semanas y después de las 35 semanas, mientras el mayor número de casos se presentaron en estadio 3 y entre las semanas 30 y 34. Además, como ya ha sido demostrado si la enfermedad se presenta después de las 36 semanas es poco probable que evolucione hacia la forma grave (Labrada et al, 2.006), lo cual concuerda con lo observado en este estudio.

En nuestro estudio se observó que ambos tratamiento con Anti-VEGF, y su combinación produjo mejoría en aproximadamente 70% de los casos a los 14 días y a los 30 días la mejoría fue del 100% (Cobas 2003). La respuesta resultó favorable con hallazgos positivos hacia la primera semana de aplicación, lo cual reafirma la importancia y veracidad de los resultados reportados en este estudio.

CONCLUSIONES

Encontramos mayor cantidad de pacientes del género masculino afectados en algún grado de ROP, administrando tratamiento a los que se encontraban en estadio 3 y enfermedad plus, en nuestra muestra se confirmó la administración de oxígeno como factor de riesgo para la aparición de ROP puesto que todos los casos incluidos habían recibido oxígeno por lo menos 16 días

Se verificó que los signos precoces de la ROP comienzan entre las semanas 6ta y 8va después del nacimiento, progresando sobre las próximas 2 a 5 semanas con regresión espontánea que ocurre de forma común en los estadios 1 y 2 (precoz). La mayoría de los casos de ROP se desarrollan entre 32 y 40 semanas de edad postmenstrual, siendo más frecuente el estadio 1.

En todos los casos intervenidos (Estadio 3 y Enfermedad Plus), se realizó tratamiento de manera intravítrea con Anti-VGEF y su combinación con LASER, bajo anestesia general en ambos ojos, sin encontrar ninguna complicación quirúrgica.

El tratamiento con LASER-ranibizumab así como el tratamiento con monoterapia ha permitido un mejor control de la Enfermedad, en este grupo de pacientes, sin embargo se obtuvo una rápida respuesta con monoterapia, aunque todos mejoraron con ambos tratamientos, concluyendo que ambos tratamientos son eficaces para evitar la progresión de la enfermedad.

RECOMENDACIONES

1.- Debe realizarse pesquisa mediante examen de la retina para detectar ROP, en todos los niños con un peso al nacer de 1750. g o menor y/o con una Edad Gestacional al nacer de 35 semanas o menor, así como a niños igual o menores a 37 semanas de edad gestacional al nacer, que presenten una evolución clínica inestable y puedan requerir apoyo cardiorrespiratorio o sean considerados de alto riesgo.

2.- Deben programarse exámenes de seguimiento dentro del programa de ROP, que permitan nuevos estudios sobre la evaluación a largo plazo de los casos no tratados (Estadio 1 y 2) y los tratados (Estadio 3 y/o Enfermedad Plus), de modo que puedan compararse los efectos del tratamiento sobre aspectos como el calibre, dirección y arquitectura de los trayectos vasculares, así como sobre la evolución de la agudeza visual.

BIBLIOGRAFIA

1. American Academy of Ophthalmology. Retina y Vitreo. Barcelona. Elsevier; 2008-2009.
2. An International Classification of Retinopathy of Prematurity. The Classification of Retinal Detachment, the International Committee for the Classification of the Late stages of Retinopathy of Prematurity. Vol 105:906-912, July 1.987
3. Bancalari et al, Retinopatía del prematuro: incidencia y factores asociados Rev. chil. pediatr. [en línea] 2010 [fecha de acceso 24 de febrero 2013]; v.71 n.2 Santiago mar. 2000 URL disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062000000200006>
4. Barragán V. Retinopatía de la Prematuridad: ¿Cuándo debemos hacer el control Oftalmológico?. Rev. Soc. Bol. Ped. . [en línea] 2000 [fecha de acceso 02 de febrero 2013];39 (3): 120-123. URL disponible en: <http://www.ops.org.bo/textocompleto/rnsbp00390305.pdf>
5. Begué M y Lopéz P. Retinopatía del Prematuro, Incidencia, Gravedad y Evolución. An Pediatr [en línea] 2003 [fecha de acceso 10 de Enero 2013];58(2):156-61. URL disponible en: <http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/pdf/37/37v58n02a13042980pdf001.pdf>
6. Blanco Teijeiro M.J. Retinopatía de la prematuridad. Arch Soc Esp Oftalmol [en línea] 2006 Mar; [fecha de acceso 10 de Enero 2013];

v.81 n.3. URL disponible en:
http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S036566912006000300001&script=sci_arttext

7. Campbell K. Intensive Oxygen therapy as a possible cause of Retrolental fibroplasia: a clinical approach. Med J Aust 1951; 2: 48-50.

8. Coba P, Armas M, Coba M y Pérez E. Factores predisponentes de la retinopatía de la prematuridad en el municipio Playa. Rev Cubana Oftalmol. [en línea] 2009 Jul-Dic[fecha de acceso 11 de Enero 2013];

v.22 n.2. URL disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762009000200012

9. Comportamiento de la Retinopatía de la Prematuridad en la Provincia de Artemisa [Monografía En Línea]. Baños O, Ramirez T, Jimenez N, Verdes L y Grandal M. Provincia Artemisa Cuba. 2010.

10. Chan-Ling T, Gock B, Stone J. Supplemental oxygen therapy: Basis for noninvasive treatment of retinopathy of prematurity Invest Ophthalmol Vis Sci 1995;36:1215-30

11. De la fuente Torres. MA, Ortiz Guzmán EV, Bustos Zepeda M, Brechtell Bindel M; (2001). Retinopatía del prematuro. Rev Hosp Gral. Dr. M Gea González; v 4.n 4.Pag. 133-137

12. Dirección General de Salud de las Personas. Dirección Ejecutiva de Servicios de Salud. Guía Práctica Clínica Retinopatía de la

Prematuridad. Perú: Ministerio de Salud, personas que atendemos personas; 2005.

13. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: therapeutic implications. *Semin Oncol* 2002; 29: 10-14.
14. FIGUEROA M. NOVAL. CONTRERAS I. Revisión actualizada de las terapias antiangiogénicas. URL: disponible en: <http://www.oftalmo.com/studium/studium2006/stud06-3/06c-03.htm>
15. Gilbert Ws, Quinn Ge. Partial Retinal Detachment at 3 months after Threshold Retinopathy of Prematurity. Multicenter Trial of Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch ophthalmol*.1.996;114:1.085-1.091 www.bdigital.ula.ve
16. González de Dios J, Molina Arias M. El bevacizumab intravítreo es eficaz para el tratamiento de la retinopatía de la prematuridad grave. *Evid Pediatr*. 2011[13 de Enero 2013]7:36. URL: disponible en: http://www.evidenciasenpediatria.es/DetalleArticulo/_LLP3k9qgzlh7aNQBiadwmTyi97kxBG5JX8IBodK7PEEOyuTTWTLM8IISeIEprWKncDSWM5xfr9-sq2EVtM7NDQ
17. Grupo de Trabajo Colaborativo Multicéntrico: Prevención de la Ceguera en la infancia por Retinopatía del Prematuro (ROP). Ministerio de Salud Argentina. Abril 2008
18. Jimenez M, Yus Teruel S y Alfageme S. Desarrollo histórico de la Ventilación Mecánica. Libro electrónico de Medicina Intensiva [en

Linea] 2008 [fecha de acceso 13 de febrero de 2013] URL disponible en: <http://intensivos.uninet.edu/11/1101.html>

19. Keefem, Burke J. Diode LASER photocoagulation to the Vascular Retina for Progressively Advancing Retinopathy of Prematurity. Br. Journal Ophthalmol 1995;79:1.012-1.014

20. Lens-sparing Vitrectomy for stage 4 Retinopathy of Prematurity. G. ophthalmol 2004;111:2.274-2.277

21. Longueira F, Perapoch J y Begué N. Retinopatía de la Prematuridad. Asoc. Esp de Pediatr. [en línea] 2008 [fecha de acceso 02 de febrero 2013]; URL disponible en <http://sen.onmedic.net/Portals/0/Articulos/46.pdf>

22. Manzitti J y Mansilla M. Retinoblastoma. Arch. argent. pediatr. [en línea] 2010 [fecha de acceso 24 de febrero 2013]; v.108 n.3. URL disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752010000300018&lng=en&nrm=iso&tlng=en

23. N. Grunauera, M. Iriondo Sanza, A. Serra Castanerab, J. Krauel Vidala y R. Jiménez González. Medicina Fetal y Neonatología. Barcelona. España. An Pediatr 2003;58(5):471-477

24. Pérez Muñozuri. Alejandro. Prevenir la Ceguera Infantil [en línea] 2011 [10 de Enero 2013]; URL disponible en: [prevenir la ceguera.blogspot.com/2011/09/prevenir-la-ceguera-infantil.html](http://prevenir-la-ceguera.blogspot.com/2011/09/prevenir-la-ceguera-infantil.html)

25. Pierce EA, Foley ED, Smith LEH, Regulation, of vascular endotelial growth, factor by oxigen in a model, of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol 1996; 114: 1219-54.
26. Portillo N, Rios M, Alfaro C, Canel W, Velasquez T, Tres P. "RETINOPATIA DEL PREMATURO A NIVEL NACIONAL". JUNIO 2008.
27. Retinopatía en Niños Prematuros. URL disponible en: <http://www.admiravision.es/es/articulos/especializados/articulo/la-retinopatia-en-ninos-1>
28. Revised Indications for the Early Treatment Retinopathy of Prematurity Randomized Trial. Arch ophthalmol.2003;121:1.684-1.696.
29. Sola A, Chow L, Rogido M. Retinopatía de la Prematuridad y Oxigenoterapia: una relación cambiante. An Pediatr [en línea] 2005 [fecha de acceso 10 de Enero 2013]; 62(1): 48-63. URL disponible en: <http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/pdf/37/37v62n01a13070182pdf001.pdf>
30. Tamayo y Tamayo. El proceso de la investigación científica [en Linea] 1998. [fecha de acceso 3 de febrero de 2013] URL disponible en: <http://tesisdeinvestig.blogspot.com/2011/06/poblacion-y-muestra-tamayo-y-tamayo.html>
31. Tso MOM, Friedman E. The retinal pigment epithelium I. Comparative histology. Arch Ophthamol 1967;78:641-649.

ANEXOS

www.bdigital.ula.ve

HISTORIA CLÍNICA DE EXAMEN Y DIAGNÓSTICO DE ROP

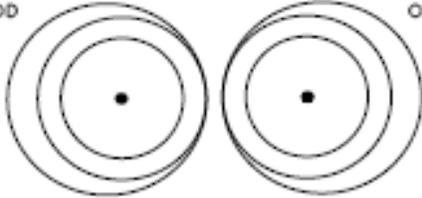
Unidad Neonatal _____ No de Historia _____
 Nombre del Bebé _____ Dirección _____
 Nombre de la Madre _____ No. C.I. de la Madre _____
 Género M F Dado Alta Si No No. de Teléfono _____
 Referido No Si desde: _____ Fecha de Nacimiento _____
 Peso al Nacer _____ gr. Edad Gestacional _____ sem. Embarazo Múltiple? Si No
 Días con O2 _____ días Días con Ventilación _____ días

PRIMER EXAMEN

	OD	OI
Tamaño Pupila (mm)		
Vaso Iris Dilatado (Si/No)		
Turbidez Vitrea (Si/No)		
Prefluj (Si/No)		
Flux (Si/No)		
Estado (0 a 3)		
Zona (0 a 3)		
Extensión (En Horas 0 a 12)		
ROP Tipo 1 (Si/No)		
ROP Tipo 2 (Si/No)		

Examinador: _____

Fecha: _____
 Edad para el día del Examen: _____ sem.



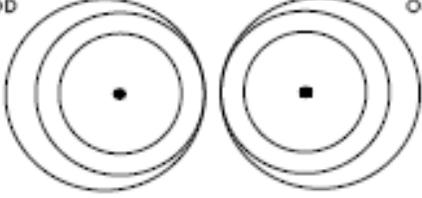
Plan de Acción Dar de Alta
 Seguimiento, que debe ser en: _____ sem.
 Tratamiento

SEGUNDO EXAMEN

	OD	OI
Tamaño Pupila (mm)		
Vaso Iris Dilatado (Si/No)		
Turbidez Vitrea (Si/No)		
Prefluj (Si/No)		
Flux (Si/No)		
Estado (0 a 3)		
Zona (0 a 3)		
Extensión (En Horas 0 a 12)		
ROP Tipo 1 (Si/No)		
ROP Tipo 2 (Si/No)		

Examinador: _____

Fecha: _____
 Edad para el día del Examen: _____ sem.



Plan de Acción Dar de Alta
 Seguimiento, que debe ser en: _____
 Tratamiento

Anexo1. Página principal de Historia clínica

Nombre del Bebé _____

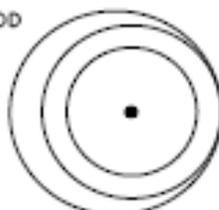
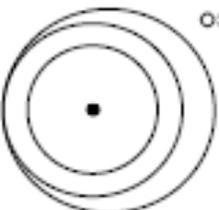
No de Historia _____

TERCER EXAMEN		OD	OI
Tamaño Pupila (mm)			
Vaso Iris Dilatado (Si/No)			
Turbidez Vitrea (Si/No)			
Preflar (Si/No)			
Flar (Si/No)			
Estado (0 a 5)			
Zona (0 a 3)			
Extensión (En Horas 0 a 12)			
ROP Tipo 1 (Si/No)			
ROP Tipo 2 (Si/No)			

Examinador: _____

Fecha

Edad para el día del Examen sem.

OD  OS 

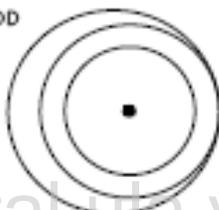
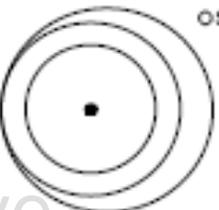
Plan de Acción Dar de Alta
 Seguimiento, que debe ser en: sem.
 Tratamiento

TERCER EXAMEN		OD	OI
Tamaño Pupila (mm)			
Vaso Iris Dilatado (Si/No)			
Turbidez Vitrea (Si/No)			
Preflar (Si/No)			
Flar (Si/No)			
Estado (0 a 5)			
Zona (0 a 3)			
Extensión (En Horas 0 a 12)			
ROP Tipo 1 (Si/No)			
ROP Tipo 2 (Si/No)			

Examinador: _____

Fecha

Edad para el día del Examen sem.

OD  OS 

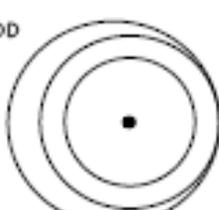
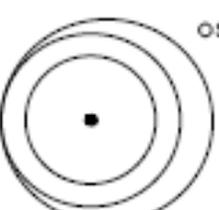
Plan de Acción Dar de Alta
 Seguimiento, que debe ser en: sem.
 Tratamiento

TERCER EXAMEN		OD	OI
Tamaño Pupila (mm)			
Vaso Iris Dilatado (Si/No)			
Turbidez Vitrea (Si/No)			
Preflar (Si/No)			
Flar (Si/No)			
Estado (0 a 5)			
Zona (0 a 3)			
Extensión (En Horas 0 a 12)			
ROP Tipo 1 (Si/No)			
ROP Tipo 2 (Si/No)			

Examinador: _____

Fecha

Edad para el día del Examen sem.

OD  OS 

Plan de Acción Dar de Alta
 Seguimiento, que debe ser en: sem.
 Tratamiento

Anexo N°3

CONSENTIMIENTO INFORMADO

El o los Padres _____
del paciente _____ quien presenta
edad gestacional de _____ semanas, peso al nacer de _____ gramos,
amerita intervención quirúrgica en ambos ojos, por presentar diagnóstico de
retinopatía de la prematuridad, los cuales firman el consentimiento de que
están de acuerdo con realizar dicho procedimiento, siendo explicadas las
posibles complicaciones a presentarse.

En la ciudad de San Cristóbal a los _____ días del mes de
_____ del _____.

Firma de los Padres

Firma del Médico