

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE
POSGRADO

Retinopatía del Prematuro

Trabajo final de graduación para optar al
grado de Subespecialista en Oftalmología
Pediátrica.

Sustentante: Dra. Milagro Montes Cantillo

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio
Costa Rica

2015

Dedicatoria

A mis padres, por apoyarme a lo largo del camino.....

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Oftalmología
Pediátrica de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado de
Subespecialista en Oftalmología Pediátrica.”

Decana o Representante del Decana Sistema de Estudios de Posgrado



Dra. Catalina Tabárez Carvajal

Director(a) de Tesis



Dr. Arnaldo Bonilla Ibarra

Director Programa de Posgrado en Oftalmología Pediátrica



Milagro Montes Cantillo

Candidata

Tabla de contenido

✓ Introducción	pg 1
✓ Etiopatogenie	pg 3
✓ Fisiopatología	pg 4
✓ Etiología	pg 6
✓ Tratamiento	pg 19
✓ Conclusiones	pag 24
✓ Bibliografía	pg 25

Lista de figuras

✓ Fig 1 y 2	pg 12
✓ Fig 3 y 4	pg 13
✓ Fig 5 y 6	pg14
✓ Fig 7	pg 15
✓ Fig 8	pg 16
✓ Fig 9	pg 30
✓ Fig 10	pg 21

Lista de abreviaturas

- ✓ ROP: retinopatía del prematuro.
- ✓ RP: retinopatía del prematuro.
- ✓ EU: Estados Unidos.
- ✓ UK: Reino Unido.
- ✓ Grs: gramos.
- ✓ PN: peso al nacer.
- ✓ EG: edad gestacional.
- ✓ Sem: semanas.
- ✓ O₂: oxígeno.
- ✓ OH⁻: radical hidroxilo.
- ✓ H₂O₂: peróxido hidrogeno.
- ✓ O₂⁻: anión súper oxido.

1. INTRODUCCIÓN

La retinopatía del prematuro (ROP por sus siglas en inglés) es una causa importante de pérdida de visión en niños (1). Las tasas de sobrevivencia han ido en aumento al mejorar las tecnologías del cuidado intensivo neonatal y la accesibilidad a los servicios de salud (2).

En países en desarrollo, la incidencia de ROP ha aumentado debido a la mejoría en las tasas de sobrevivencia de niños con extremo prematuridad (3, 4,5).

La retinopatía de la prematuridad fue reportada en 1942 por Terry y conocida como fibroplasia retrolental. Es una enfermedad vasoproliferativa de la retina en pacientes con bajo peso al nacer (6).

En 1950, la fibroplasia retrolental era la responsable del 21.5% al 41.7% de ceguera en niños (7). El oxígeno suplementario y un bajo peso al nacer fueron encontrados como los factores de riesgo más importantes para la displasia retrolental (8).

Aun con control de las saturaciones de oxígeno, en los ochentas, el 5% de los prematuros con ROP acababan en ceguera (9). El screening de ROP, monitoreo de la enfermedad pre umbral, tratamiento de la enfermedad umbral con fotocoagulación así como la prevención del ROP y la prematuridad son los fundamentos para prevenir la ceguera (10).

De acuerdo al censo del 2010 de Estados Unidos (EU), la tasa de pre términos (menores a 37 semanas) es de 11.99% y de bajo peso al nacer (menor de 2500 grs) del 8.15%. Neonatos con muy bajo peso al nacer (menos de 1500) fue de 1.45% (11). De 1997 al 2005 un 0.17% del total de recién nacidos en Estados Unidos tuvo algún grado de ROP.

Este es la causante de la tercera causa de ceguera en niños (14%). En países desarrollados como los EU, solamente los bebés más prematuros y pequeños son los que desarrollan ROP, esto debido a un mejor control de los factores de riesgo y los tratamientos más agresivos para tratar a los niños más inestables. En comparación con Latinoamérica y Europa del Este las tasas de ROP severo y ceguera son mayores y la enfermedad ocurre en pacientes mayores y con mayor peso en comparación con EU. Países en desarrollo, los niños pre término no sobreviven lo suficiente como para desarrollar la enfermedad En países (10).

ETIOPATOGENIE

Según la teoría de Asthon (12) a las 16 sem de embarazo, las células fusiformes mesenquimatosas son las precursoras vasculares, que proceden de la vaina de la arteria hialoidea surgiendo del nervio óptico. Estas recorren la superficie de la retina en forma de onda y llegan a la ora serrata nasal a las 36 semanas de embarazo.

Recordemos que el nervio óptico esta nasalizado, es por esto que al octavo mes, cuando finalizo la vascularización del lado nasal, queda una semiluna temporal avascular normal, la cual se vascular izar hacia el noveno mes. Inclusive algunos niños de término no tienen esta vasculatura. El mesénquima, el cual es el precursor vascular se encuentra entre la capa de las fibras nerviosas retinianas, este forma unos cordones que posteriormente se canalizan formando así los nuevos vasos (13).

Existe la asimetría de vascularización entre un ojo y el otro. A mayor grado de retina inmadura más propensa será a la aparición de ROP (14).

FISIOPATOLOGIA

Durante el periodo de crecimiento de los vasos estos se pueden obliterar por diferentes razones:

- Disminución del Ph
- Disminución de la temperatura
- Radicales libres de oxígeno
-

Flyn et al, postularon la siguiente secuencia (15) (16):

- a. Una lesión producida por agentes dañinos destruye el endotelio vascular en su parte más vulnerable, es decir en donde se acaba de diferenciar el mesénquima para formar una red capilar primitiva (las células migratorias de la periferia son las que están sometidas a los radicales libres que vienen de la coroides en caso de hiperoxia).
- b. Las arterias y venas maduras en conjunto con el mesénquima sobreviven uniéndose entre ellos y la supervivencia de estos tejidos constituye la reacción vascular a la agresión. Formando una estructura que sustituye el lecho capilar destruido, más conocido como: cortocircuito arterio-venoso del mesénquima.
- c. cortocircuito arterio-venoso del mesénquima: forma una línea de demarcación entre la retina vascular y avascular. Después de esta lesión cesa todo el desarrollo vascular del ojo, esto puede durar de días a meses, los tejidos inician a engrosarse y la

estructura que en un inicio era blanco-grisácea, pasa de rosado a salmón y luego a rojo.

Si las células en el cortocircuito se dividen y diferencian en un endotelio capilar normal se forman tubos endoteliales primitivos y forman un borde regular de capilares que con el tiempo crecen hacia la retina vascular y proporcionan irrigación sanguínea. Este es el proceso que ocurre en caso de regresión.

Si por desgracia las células dentro del cortocircuito más bien se multiplican, rompiendo la membrana limitante interna de la retina, van a crecer hacia el vítreo, sobre la superficie de la retina, hacia el cuerpo ciliar hasta el ecuador del cristalino.

Es decir en el proceso de neo vascularización el proceso puede remitir avanzando los vasos por la retina hasta que se vasculariza completamente o por el contrario aparecer hemorragias vítreas o cicatrices, las cuales remiten pero con menor probabilidad, permaneciendo estables o eventualmente se puede retraer lentamente produciendo pliegues o desgarros de retina que eventualmente en la edad de la adolescencia terminan produciendo un desprendimiento de retina (17).

Los factores que regulan el proceso se desconocen en gran parte, pero si hay un papel primordial en el rol de las células fusiformes del mesénquima (spindell cells). Los signos de sufrimiento de estas se pueden ver en el microscopio electrónico a nivel de las uniones de las células apreciándose una zona muy densa como si estuviesen soldadas, esto hace que su migración y vaso formación se vea interrumpida, segregando factores angiogénicos que explicarían los neovasos anómalos (17).

Estos al penetrar en el vítreo se acompañan de miofibroblastos los cuales probablemente sean la causa de la tracción retiniana. Los miofibroblastos que penetran la limitante interna invaden el vítreo formando membranas intravítreas con poder contráctil ya que poseen filamentos con actina, pudiendo provocar así desprendimientos de retina traccional (18).

ETIOLOGIA

Las causas de la lesión vascular siguen siendo poco claras, pero es obvio que son múltiples. El ROP si parece estar condicionado por tres factores fundamentales: los factores tisulares, la acción del oxígeno y el grado de inmadurez vascular.

Inmadurez vascular

El fondo de ojo de un pretérmino tiene hipopigmentación y se hace más grisáceo hacia la periferia temporal. El área de transición entre la retina vascular y avascular no tiene un límite preciso. A mayor grado de inmadurez, mayor la probabilidad de lesión, ya que la línea de transición estará más próxima al polo posterior y será más extensa.

Oxigeno

La experiencia con animales (19) y en los años cuarentas con pretérminos mostraron que niveles elevados y prolongados de oxígeno en sangre son una de las causas por las cuales los vasos retinianos en formación se obliteran (17), sin embargo hubo niños pretérmino que desarrollaron ROP sin hiperoxia significativa. Parece estar implicada más que todo la duración que la concentración. La mayoría de los casos con ROP aparecen en niños con más de 8-10 días de uso. Un nivel de oxigeno con más de 160 mmHg es muy toxico para los vasos inmaduros en un periodo de 6 hrs y la exposición de más de 2 días a una Pa O₂ superior a 70-80 mm Hg tiene también un efecto vaso

obliterativa, pero realmente no hay datos concretos sobre el tiempo de exposición y la destrucción tisular (14).

La acción del oxígeno sobre la retina inmadura desencadena las siguientes etapas:

1. vasoconstricción arteriolar y obliteración de los vasos inmaduros ubicados entre la retina vascular de la avascular. La obliteración se da en respuesta a una sustancia secretada por las células endoteliales (endotelina 1) (20). La obliteración es directamente proporcional al grado de inmadurez de la vasculatura, a la PO₂, y al tiempo de exposición.
2. edema de tejido retiniano hipóxico.
3. Neovascularización reactiva a la hipoxia.
4. Pérdida de contenido de los neovasos: hemorragias y exudados
5. Formación de tejido fibrovascular retino-vítreo.
6. Fibrosis y retracción de ese tejido.

El endotelio capilar es el que inicialmente se lesiona por el oxígeno, dado por la obliteración de los capilares.

Durante la oxigenoterapia hay hipoxia de las capas internas retinianas (dado por el cierre de los vasos) pero la coroides nutre las capas externas y debido a los excesos de oxígeno y a la relativa simplicidad de la retina inmadura también podría oxigenar las capas medias y las internas.

Al suprimirse la oxigeno terapia y pasar a aire ambiente, la oxigenación coroidea va a disminuir y se hace insuficiente el aporte a la retina cuyos capilares esta obstruidos. La retina hipóxica reacciona liberando angiogénicos que dan lugar a proliferación endotelial.

El proceso vasoproliferativo es característico del periodo cuando descienden los niveles de las PO₂ (supresión de la oxigenoterapia) también puede aparecer con cifras de PO₂ altas durante la oxígeno terapia ya que el aporte del oxígeno coroideo puede ser insuficiente para nutrir una retina cada vez más madura. Que dando este en situación de hipoxia con la siguiente acción vasoproliferativa.

Es decir, todo se puede resumir en dos fases:

1. Etapa precoz vaso-obliterativa: por la acción del oxígeno sobre la retina inmadura
2. Etapa vasoproliferativa: reactiva a la hipoxia retiniana.

En la primera, la vasoconstricción arterial aparece a las pocas horas de oxigenoterapia, mientras y la segunda no suele observarse antes de la cuarta o quinta semanas, generalmente cuando el niño prematuro está respirando aire ambiental.

Hay una serie de reacciones químicas por medio de las cuales el oxígeno se convierte en varios radicales libres transitorios (21), sustancias muy reactivas que contienen electrones alterados. Estas sustancias, entre ellas oxígeno aislado, el radical anión superóxido (O₂⁻), el radical hidroxilo (OH⁻) y el peróxido de hidrógeno (H₂O₂), al parecer causan daños irreversibles a enzimas y a las lipoproteínas de las membranas. Los citocromos, catalasas, peroxidasas y en particular el superóxido dismutasa, son sistemas enzimáticos antioxidantes. La retina del prematuro posee una menor cantidad de estas enzimas, lo que la haría más vulnerable al efecto nocivo de los radicales libres de oxígeno. Junto con la enfermedad pulmonar crónica y las hemorragias interventriculares, la RP se considera como una de las “enfermedades del prematuro por radicales libres” (22).

Factores tisulares

Vitamina E

Es un componente estructural importante de las membranas biológicas, con interacción con los fosfolípidos de las mismas, de modo que las que poseen alta concentración de ácidos grasos poliinsaturados, como las endoteliales, necesitarían abundante vitamina E para asegurar su estabilidad estructural e impedir la lesión producida por los radicales oxigenados libres.

El prematuro tiene unas concentraciones séricas de vitamina E bajas en relación con el recién nacido a término. La vitamina E es el antioxidante más importante de las membranas celulares. Por este motivo se administró dicha vitamina como tratamiento profiláctico de la RP, en los recién nacidos de riesgo. Se notó cierta mejoría, más en el grado que en la incidencia de la enfermedad (23), para otros autores (24), el uso de la vitamina E es ineficaz.

Dióxido de carbono.

Su retención produce una vasodilatación que inactiva la vasoconstricción refleja al oxígeno y se produce daño por este último. A pesar de que Brown y Birlan (25) no han

confirmado esta asociación, estudios recientes efectuados en ratas recién nacidas, demuestran como la hipercabnia, por sí sola, produce neovascularización retiniana (26), En los trabajos, sobre recién nacidos, no se ha demostrado este efectos sobre la retina (27).

Corticoides

Cuando se utiliza la dexametasona prenatalmente parece proteger del desarrollo de retinopatía mientras que el efecto posnatal, sobretodo en niños con enfermedad pulmonar crónica, es controvertido. Algunos autores afirman que protegen, otros que su uso es indiferente con el desarrollo de la enfermedad y hay quienes encuentran un mayor número de formas severas entre los que fueron tratados con corticoides por su enfermedad de base (28).

Tratamiento con Surfactante

El surfactante pulmonar exógeno, ha aumentado notablemente la supervivencia de los grandes prematuros y aunque algunos autores han observado una elevación en la incidencia de ROP con su uso (21), la mayoría de los estudios han comprobado que no la aumenta o que hay una disminución de las formas severas (29).

Sangre y productos hemáticos.

La hemoglobina fetal tiene una gran avidez por el oxígeno. La transfusión de sangre contiene hemoglobina del adulto. El oxígeno débilmente ligado a la hemoglobina del adulto se liberará más fácilmente en la vecindad del endotelio capilar neo formado (causando daño) que el oxígeno ligado con más fuerza a la hemoglobina fetal. Sin embargo los estudios no han logrado demostrar esto. Así las transfusiones de sangre son un factor de riesgo en la aparición del ROP (30).

La clasificación internacional de los estadios agudos de la ROP fue publicada en 1984 y expandida en 1987 para incluir la clasificación del desprendimiento de retina y las secuelas de la ROP. La clasificación internacional de ROP revisada incluye introducción de ROP agresiva posterior y la enfermedad pre plus.

Se describe la ROP según 4 parámetros:

- La severidad por estadios: previo a la vascularización en un prematuro la retina es “inmadura” figura 1. La ROP se divide en 5 estadios así:

- ✓ Estadio 1: se presenta una línea de demarcación blanco-grisácea separando la retina avascular de la vascular con los vasos retinales que corren hacia ella sin atravesarla.

- ✓ Estadio 2: se observa un aumento en el volumen de la línea de demarcación. Esta cresta es blanca o rosada y se asocia a ramilletes neovasculares pequeños.

- ✓ Estadio 3: tiene las características del estadio 2 asociada a neovascularización extraretinal que pueden ser continua o desconectada del borde posterior de la cresta o extendida al vítreo.

- ✓ Estadio 4: es el desprendimiento de retina subtotal exudativo o fraccional con (4b) o sin (4a) compromiso de la fovea.
- ✓ Estadio 5: es el desprendimiento total de retina en embudo abierto o cerrado anterior o posterior.

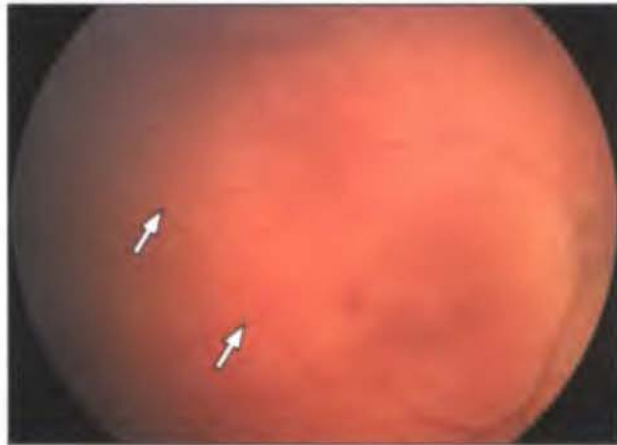


Figura 1 Fondo de ojo que demuestra la retina inmadura. Nótese el estrechamiento progresivo de los vasos retinianos (31).

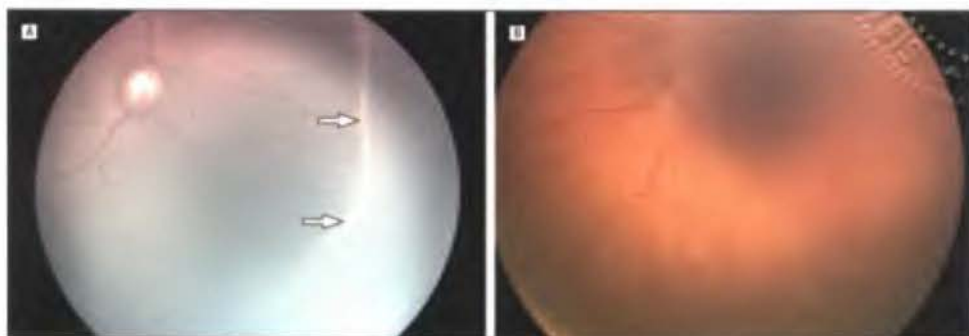


figura 2 A muestra la línea de demarcación en estadio 1. 2B otro ejemplo de línea de demarcación (30).



Figura 3 fondo de ojo que muestra un estadio 2 con la cresta. (30).

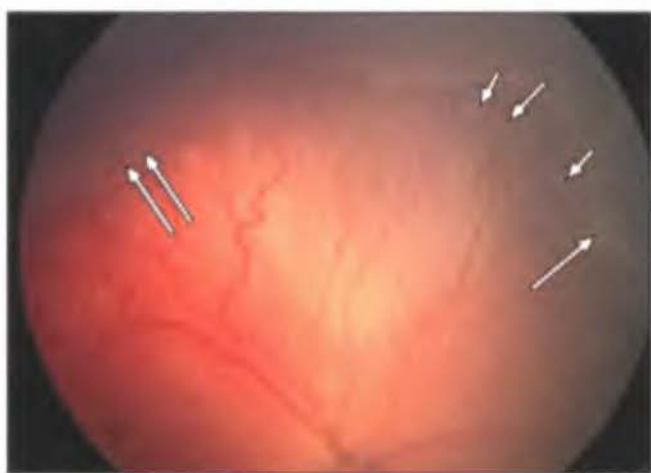


Figura 4 una flecha larga: cresta del estadio 2, flechas dobles cortas: "popcorn" de nuevos vasos, flechas dobles largas: a mano izquierda de la foto muestra un estadio (30).

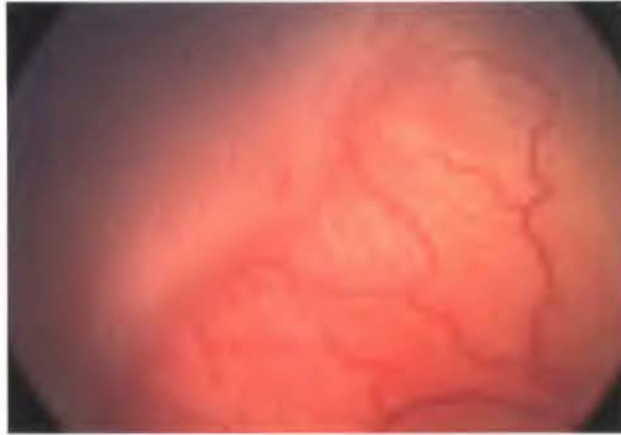


Figura 5 estadio 3 con proliferación fibrovascular infiltrando el vítreo, nótese la tortuosidad y dilatación de los vasos.

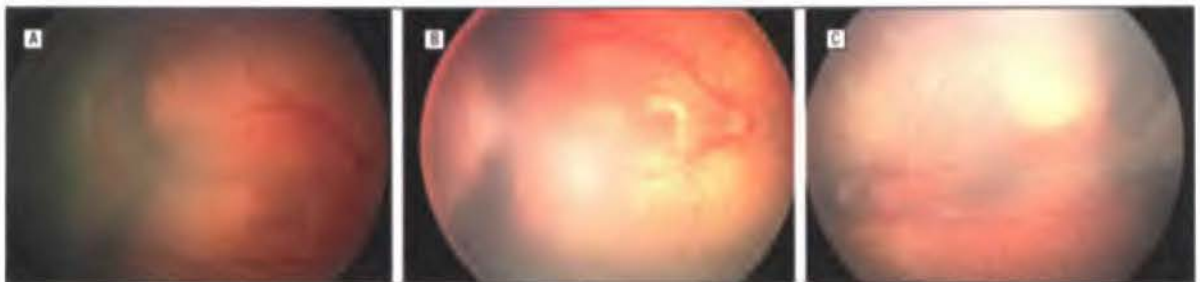


Figura 6. A estadio 4a mostrando desprendimiento parcial de retina extrafoveal. B es un estadio 4b desprendimiento parcial de retina foveal. C estadio 4b con arrastramiento de la macula y vasos hacia temporal.



Figura 7. Estadio 5, desprendimiento total de retina con configuración en túnel abierto.

La localización por zonas: se divide la retina en 3 zonas centradas en el nervio óptico.

- La zona 1 es un círculo cuyo radio es el doble de la distancia fóvea-disco o cerca de 30°.
- La zona 2 se extiende desde el borde de la zona 1 a la ora serrata en el lado nasal y rodea el ecuador anatómico.
- La zona 3 incluye la retina temporal, superior e inferiormente a la zona

2. Figura 2

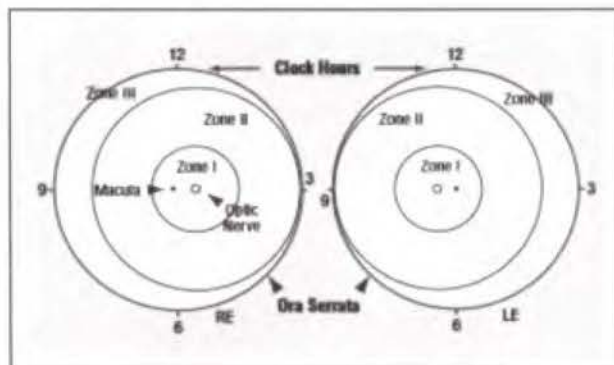


Figura 8. Esquema de la retina de Ojo derecho (OD) y ojo izquierdo (OS) que muestran los bordes de las zonas y las horas reloj que se utilizan para la localización y extensión del ROP (30)

- La extensión por horas del reloj comprometidas o por sectores de 30°.
- La presencia de enfermedad PLUS: consiste en la tortuosidad de las arteriolas y la congestión de las venas retinales cerca al disco óptico. Más tarde se observa vasos pupilares dilatados con rigidez pupilar. Puede haber opacidad vítrea y el compromiso mínimo de 2 cuadrantes. Puede aparecer en cualquier estadio de la ROP. La enfermedad preplus es de menor intensidad y compromete menos de 2 cuadrantes.



Figura 9 enfermedad preplus (30).

La ROP agresiva posterior es una forma severa, rara y rápidamente progresiva de la ROP que al no ser tratada rápidamente lleva a desprendimiento de retina estadio 5. Llamada anteriormente “enfermedad Rush” o ROP tipo II, tiene una localización posterior asociada a presencia de plus y ROP mal definida. Más común en zona I, también a nivel de la zona II posterior. Se presenta con tortuosidad desproporcionada del polo posterior que dificulta diferenciar las arteriolas de las vénulas y puentes vaso-vaso. No se aprecia la progresión clásica desde el estadio 1 al 3. En algunos puede presentarse como una red plana de neovascularización en la unión imperceptible avascular-vascular con hemorragias locales (10).

Los primeros signos de regresión son la falta de progresión o estabilización de la ROP con la reducción de la enfermedad plus. La involución está caracterizada por remodelamiento vascular con movimiento de los vasos hacia la retina periférica pasando sobre la cresta. Las lesiones vasoproliferativas se vuelven fibróticas. La ROP estadio 1 y 2 presenta una resolución completa, mientras el estadio 3 puede o no puede resolverse y un signo de falta de resolución completa es el dragging retinal. Los cambios cicatriciales severos en vítreo anterior y retina pueden empujar el diafragma irido-cristaliniano hacia delante causando una cámara anterior estrecha, glaucoma y descompensación corneal (10, 14, 15,17).

Las secuelas involutivas tienen un amplio espectro de presentación. Mientras más severa es la fase aguda de la ROP, mayores cambios involutivos y fase cicatricial se puede observar, consistente en anomalías vasculares como áreas grandes de retina avascular, división anormal vascular con formación de arcadas vasculares y telangiectasias. Los cambios pigmentarios pueden ser sutiles y los cambios en la interfase vitreoretinal

pueden verse como líneas delicadas o crestas más prominentes. Pueden presentarse cambios severos en la retina periférica con cambios severos en el polo posterior y originar fenómenos traccionales leves como distorsiones de la arquitectura foveal hasta desplazamientos severos de los vasos retinales acompañados de dragging retinal con heterotopia o ectopia macular. Como complicación tardía se pueden desarrollar los desprendimientos regmatógeno y traccional y raramente el de tipo exudativo (10, 14, 15,17).

El propósito del tamizaje para la ROP es el diagnóstico de la ROP en estadio 3. En países con altos ingresos económicos se realiza a los prematuros menores 1500 gramos y menores 32 semanas en el Reino Unido y menores de 29 semanas en los Estados Unidos. En otros países, el tamizaje se realiza según datos locales. En los últimos estudios se ha encontrado un mayor riesgo de enfermedad en bebés más grandes de lo anteriormente notado (3).

El tamizaje debe realizarse dependiendo de la severidad de la enfermedad, a la cuarta semana de vida, se puede dar por terminada cuando la vascularización alcance la zona III, y al menos este a un diámetro de disco óptico, a una edad gestacional de 50 semanas sin enfermedad preumbral o con regresión de la ROP (32).

Tratamiento

La crioterapia y la fotocoagulación con arco xenón en la ROP se empezaron a usar a finales de 1960.

En 1988 se comprobó que la terapia de ablación retinal era útil en los casos de enfermedad severa, por los hallazgos del estudio metacéntrico de Crioterapia para la Retinopatía de la Prematuridad (CRYO-ROP) (33). En este estudio se realizó tratamiento periférico con ablación láser cuando los hallazgos oculares indicaban un riesgo de aproximadamente 50% de presentar desprendimiento de retina. Este grado de severidad fue denominado enfermedad umbral y fue definido como 5 horas contínuas o 8 horas acumuladas de ROP estadio 3 en zona I –II con PLUS, mostrando que el 44.4% de ROP severa que fue tratada con crioterapia tuvo una agudeza visual de 20/200 o peor a los 10 años y el 45.4% terminó con agudeza visual de 20/40 o mejor (33).

Por el estudio de Oxígeno Terapéutico Suplementario para la Retinopatía de la Prematuridad Preumbral (STOP-ROP) (34) se concluyó que no había beneficio significativo con el uso de la terapia con oxígeno suplementario para la disminución de la enfermedad preumbral.

Otro estudio llamado Reducción de la Luz en la Retinopatía de la Prematuridad (LIGHT-ROP) (35) no mostró beneficio en la disminución de luz en los pacientes desde el nacimiento hasta la edad postmestruar de 32 semanas.

En 1999, el National Eye Institute (Bethesda, Md) fundó un acuerdo cooperativo para estudiar el tratamiento temprano de la ROP (ET-ROP) (36), realizando tratamiento temprano con ablación retinal periférica o manejo convencional si presentaban ROP preumbral. Con este estudio se observó una disminución de los resultados desfavorables

con el tratamiento temprano en cuanto a agudeza visual (19.5% vs 14.5%) y estado estructural (15.6% vs 9.1%) con respecto al tratamiento convencional. El fin del tratamiento es la ablación de la retina avascular periférica para remover el estímulo de neovascularización.

Las indicaciones, publicadas a finales de 2003, para el tratamiento de la ROP según el ETROP son:

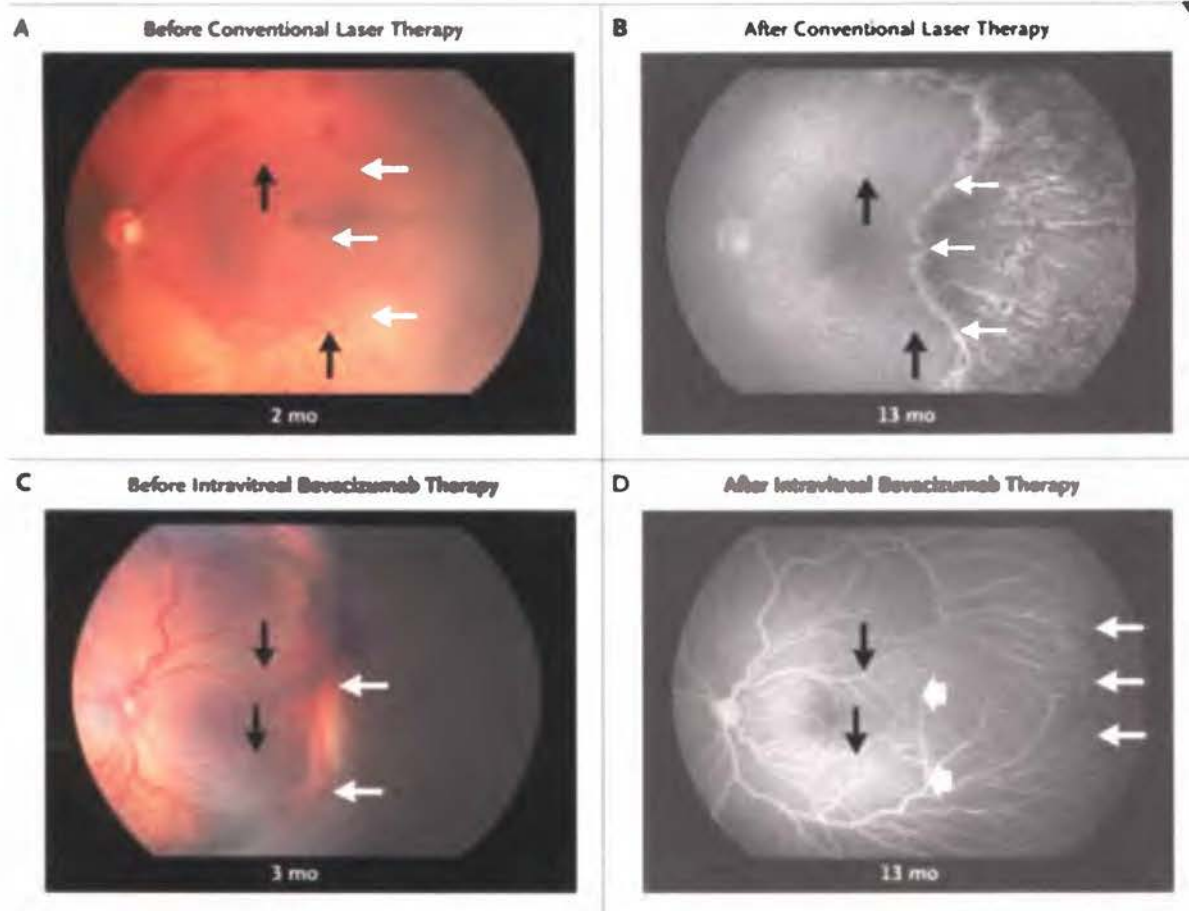
- ROP umbral: 5 horas continuas u 8 horas acumuladas de estadio 3 en zonas 1 o 2 con enfermedad plus. El tratamiento debe realizarse en los 2-3 días del diagnóstico.

- ROP preumbral tipo 1: el tratamiento se debe realizar máximo en la primera semana del diagnóstico y se define así:
 - En zona I, cualquier estadio con enfermedad plus.
 - En zona I, estadio 3 con o sin enfermedad plus.
 - En zona II, estadio 2 o 3 con enfermedad plus.

- ROP preumbral tipo 2: se hace seguimiento conservador excepto si progresa a preumbral tipo 1 o umbral y se define así:
 - En Zona I, estadio 1 o 2 sin enfermedad plus.
 - En zona II, estadio 3 sin enfermedad plus. (36)

La crioterapia se realiza de una manera confluyente, transescleral y en la periferia anterior a la zona avascular hasta obtener un blanqueamiento por congelación. Las complicaciones descritas con esta técnica son el edema palpebral, laceración y hemorragia conjuntival y hemorragia vítrea y preretinal.

La terapia con láser se puede hacer con diodo rojo (longitud de onda de 819nm) o argón verde (longitud de onda de 514nm) por medio de un oftalmoscopio indirecto, siendo el tratamiento de elección en la enfermedad de zona I. Las ventajas del diodo son el uso de



y no tanto en zona 2. Con el medicamento se da un desarrollo de aparentes vasos retinianos periféricos, mientras que con el láser se da la destrucción. Sin embargo el bevacizumab no está autorizado por el Food and Drug Administration de Estado Unidos (FDA). En los pretérmino en los cuales se utiliza se deben revisar semanalmente (37).

Figura 10. A fondo de ojo de recién nacido con estadio 3 zona 1, edad gestacional 24 sem con un peso al nacer de 760grs. B post inyección de bevacizumab, nótese la

destrucción de retina y solo se observan vasos coroideos. C pte de 23 sem con 495 grs con grado 3 zona 1. D post tratamiento con bavacizumab, nótese que hay vascularización de la retina periférica.

En resumen, en los países desarrollados se realiza tamizaje a los niños en riesgo menores de 1500 gramos de peso y menores de 32 semanas de edad gestacional ofreciendo tratamiento con láser o crioterapia en enfermedad umbral o preumbral tipo 1. La tendencia en los países en vías de desarrollo es a realizar tamizaje en menores de 34 semanas de edad gestacional por la presentación de la ROP en niños más grandes y maduros.

CONCLUSIONES

Se debe de implementar en el país estudios estadísticos para determinar la incidencia de la retinopatía del prematuro así como los factores de riesgo más importantes. Es sabido que nuestro programa, que inicio desde 1979, es único en la región Latinoamericana ya que el único servicio terciario de referencia nacional pero a la actualidad aún no se ha publicado los datos que así lo sustenten. El programa de tamizaje ha venido modificándose de acuerdo a las normas de tamizaje internacionales y la disponibilidad de un láser diodo a partir del 2003 permitió mejorar.

Se debe mejorar la comunicación neonatólogo-oftalmólogo para así disminuir la morbilidad de la enfermedad. Esto mediante sesiones clínica teóricas del manejo actualizado de la enfermedad en todas las UCIN del país.

Bibliografia

1. C. Gilbert, "Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control," *Early Human Development*, vol. 84, no. 2, pp. 77–82, 2008.
2. D. J. Field, J. S. Dorling, B. N. Manktelow, and E. S. Draper, "Survival of extremely premature babies in a geographically defined population: prospective cohort study of 1994–1999 compared with 2000–2005," *British Medical Journal*, vol. 336, no. 7655, pp. 1221–1223, 2008.
3. C. Gilbert, A. Fielder, L. Gordillo et al., "Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs," *Pediatrics*, vol. 115, no. 5, pp. e518–e525, 2005.
4. A. Sahin, M. Sahin, A. K. Cing'uel et al., "Intravitreal bevacizumab monotherapy for retinopathy of prematurity," *Pediatrics International*, vol. 55, no. 5, pp. 599–603, 2013.

5. J. B. Fortes Filho, G. U. Eckert, L. Procianoy, C. K. Barros, and R.S. Procianoy, "Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in very low and in extremely low birth weight infants in a unit-based approach in southern Brazil," *Eye*, vol. 23, no.1, pp.25–30, 2009.
6. Terry TL (1945) Retrolental fibroplasia in premature infants. Further studies on fibroblastic overgrowth of tunica vasculosa lentis. *Arch Ophthalmol* 33:203–208
7. Mallek H, Spohn P. retrolental fibroplasia. *Can Med Assoc L* 1950;63(6):586-8
8. Parlamee AH Jr, Pilger IS, Austin WO, retrolental fibroplasia: a reduction in incidence following a decrease in use of oxygen therapy for premature infants. *Calif Med* 1956;84(6):424-6
9. Ben-Sira I, Nissenkorn I, Grundwald E, et al. Treatment of acute retrolental fibroplasia by cryopexy. *Br J Ophthalmol* 1980; 64 (10): 758-62
10. Catherin O. Jordan, Retinopathy of Prematurity, *Pediatr Clin N Am* 61(2014)567-577
11. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ et al. Birth final data for 2010. National Vital Statistics Report 61(1). National Center for Health Statistics 2011.
12. Ashton NW. Oxygen and the growth and development of retinal vessels. *Am J Ophthalmol* 1966; 62:412-435.

13. Flynn JT. The premature retina: a model for the *in vivo* study of molecular genetics
Eye 1992; 6(Pt2):161-165.
14. Gil-Gilbernav JJ. Retinopatía del prematuro: fibroplasia retrolental. *Oftalmología en la infancia: clínica, diagnóstico y tratamiento*. Ed. Scriba 1991 147-169.
15. Flynn jt, O'grady Ge, Herrera j, Kushner bj, Cantolino 5, Milan w. 1. Clínicl Observatíons. *arch ophthalmol* 1977; 95:217-223.
16. Kushner B, Essner D, Cohen JJ, Flynn JT. Retrolental fibroplasia. It Pathologícal Correlation. *Arch Ophthalmol* 1 977; 95:29-38.
17. Phelps, DL. Retinopatía del prematuro. *Pediatrics in Review* 1995; 16:137 146.
18. Goddé-jolly D. Patología de la retina. Retinopatía de los prematuros. En "Oftalmología pediátrica". Ed. Masson. 1994; 213-221.
19. Mcleod Ds, Brownstein R, LUTTY GA. Vaso-obliteration in the canine model of oxygen-índuced retí;nopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996 Feb; 37(2):300-31 1.
20. Higgins RD, Hendricks-Munoz KD, Caines W, Gerrets RP, Rifkin DB. Hyperoxia stimulates endothelin-1 secretion from endotelial cells modulation bycaptoprilandnifedipine. *Curr Eye Res* 1998 May; 17(5):487-493.
21. Flynn JT. Retinopatía del prematuro. *Clínicas Pediátricas de Norteamérica* 1987; 6:1623-1653.

22. Kelly FJ. Free radical disorders of preterm infants. *Br Med Bull* 1993 Jul; 49(3):668-678.
23. Raju TN, Langenberg P, Bhutani V, Quinn GE. Vitamin E prophylaxis to reduce retinopathy of prematurity: a reappraisal of published trials. *J Pediatr* 1997 Dec; 131(6):844-850.
24. Pappa, Nemeth I, Pelle Z, Tekulics P. Prospective biochemical study of the antioxidant defense capacity in retinopathy of prematurity. *Orv Hetil* 1997 Jan 26;138(4):201-205
25. Biglan AW, Brown DR, Reynolds JD, Milley JR. Risk factors associated with retrolental fibroplasia. *Ophthalmology* 1984; 91:1504-1511.
26. Holmes JM, Zhang, Leske DA, Lanier WL. Carbon dioxide-induced retinopathy in the neonatal rat *Curr Eye Res* 1998 Jun; 17(6):608-616.
27. Brown DR, Milley JR, Ripepi UJ, Biglan AW. Retinopathy of prematurity. Risk factors in a five-year cohort of critically ill premature neonates. *Am J Dis Child* 1987 Feb; 141(2):154-160.
28. Higgins RD, Mendelsohn AL, Defeo MJ, Ucsel R, Hendricks Munoz KD. Antenatal dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1998 May;116(5):601-605

29. Brunner Di Pietro, Bossi E, Koener F. Screening for retinopathy of prematurity after surfactant treatment Eur J Pediatr 1995; 154(9 Suppl 4):590-594.
30. Hesse L, Eberl W, Schlaud M, Poets CF. Blood transfusion. Iron load and retinopathy of prematurity. Eur J Pediatr 1997 Jun; 156(6):465-470.
31. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited, Arch. Ophthalmol 2005 Jul; 123(7):991-9.
32. Fierson WM et al, american academy of pediatrics section on ophthalmology, american academy of ophthalmology, american association for pediatric ophthalmology and strabismus, american association of certified orthoptists, Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity, Pediatrics Vol. 131 No. 1 January 1, 2013 pp. 189 -195
33. Palmer EA, Results of U.S. randomized clinical trial of cryotherapy for ROP (CRYO-ROP), Doc Ophthalmol. 1990 Mar; 74(3):245-51.
34. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes, Pediatrics. 2000 Feb; 105(2):295-310.
35. Reynolds JD, Evidence-based screening criteria for retinopathy of prematurity: natural history data from the CRYO-ROP and LIGHT-ROP studies, Arch Ophthalmol. 2002 Nov; 120(11):1470-6.
36. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group, Good WV, Hardy RJ, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL, Tung B, Redford M. Final visual acuity results in the early treatment for retinopathy of prematurity study. Arch Ophthalmol. 2010 Jun; 128(6):663-71.
37. Mintz-Hittner HA, Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity, N Engl J Med. 2011 Feb 17; 364(7):603-15. doi: 10.1056/NEJMoa1007374.